

AGRANULOCITOSE INDUZIDA POR DAPSONA EM PACIENTE COM HANSENÍASE: RELATO DE CASO

Agranulocytosis induced by dapsone in leprosy patient: case report

Raquel Okamura Abensur*, Bárbara Seabra Carneiro**, Gabriela Fonseca Oliveira*
Juliana Souza Mota*, Vanessa Silveira da Silva*, Monique Freire dos Reis**

* Residentes do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas
(HUGV/UFAM)

**Residentes do Serviço de Patologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas
(HUGV/UFAM)

RESUMO

A dapsona é uma droga pertencente à classe das sulfonas, utilizada em esquema de poliquimioterapia como primeira escolha no tratamento da hanseníase pauci e multibacilar. É uma droga amplamente utilizada devido ao seu baixo custo e efeitos adversos pouco frequentes. Dentre os efeitos hematológicos causados pela droga é raro o surgimento de agranulocitose em pacientes com hanseníase. Relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, 35 anos, portador de hanseníase multibacilar com tratamento habitual há 4 meses, admitido no pronto-socorro com quadro de faringoamigdalite, candidíase oral e evidência laboratorial de agranulocitose. Realizou-se a suspensão da dapsona, tratamento com antibioticoterapia por via venosa e terapia com fator estimulador de colônias de granulócitos, apresentando evolução clínica e laboratorial satisfatória.

Palavras-chave: Dapsona; agranulocitose; hanseníase.

ABSTRACT

Dapsone is a drug that belongs to the sulfone class, used in polychemotherapy as first choice to treatment of pauci and multibacillary leprosy. The drug is widely used due its low cost and uncommon side effects. Among the hematological effects caused by the drug, the emergence of agranulocytosis in leprosy patients is rare. It is reported the case of a male 35-years-old patient with multibacillary leprosy in regular treatment for four months, admitted to the emergency center with pharyngotonsillitis, oral candidiasis and laboratory evidence of agranulocytosis. It was discontinued the dapsone, then the intravenous antibiotic therapy and the granulocytes colony stimulating factor therapy were used as treatment, which led to a satisfy clinical and laboratory improvement.

Keywords: Dapsone; agranulocytosis; leprosy.

INTRODUÇÃO

A dapsona é uma droga pertencente à classe das sulfonas, utilizada inicialmente para tratamento da hanseníase em 1940 e atualmente a única da classe utilizada em seres humanos^{1,2,3}. Seu uso isolado ou em associação é indicado também na profilaxia e tratamento de pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e toxoplasmose em

paciente portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁴. Conhecida por possuir atividade anti-inflamatória, é utilizada em pacientes portadores de dermatoses inflamatórias crônicas, como lúpus cutâneo e dermatite herpetiforme^{5,6}.

Podemos observar efeitos adversos no sistema hematológico, nervoso, renal, pulmonar, gastrointestinal, hepático e reações dermatológicas, sendo importante a monitorização de enzimas hepáticas e eletrólitos, além de exame neurológico periódico durante o uso^{3,5}. Dentre os efeitos hematológicos induzidos pela dapsona, é comum o aparecimento de metemoglobinemia e anemia hemolítica, principalmente em pacientes com deficiência de G6PD, porém é raro o surgimento de agranulocitose^{3,7,8}. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de agranulocitose induzida por dapsona em paciente com diagnóstico de hanseníase multibacilar.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 35 anos, natural de Silves – AM, portador de hanseníase multibacilar e reação hansênica tipo II, admitido no pronto-socorro com queixa de febre alta, mialgia, odinofagia, disfagia e piora de lesões em membros superiores há aproximadamente 4 dias. Estava em tratamento com rifampicina (600mg/mês), dapsona (100mg/dia), clofazimina (50mg/dia e 300mg/mês) e prednisona (20mg/dia) há cerca de 4 meses. Ao exame físico, apresentava-se hipocorado 1+/4+, icterico 2+/4+, presença de placas esbranquiçadas em orofaringe e nódulos dolorosos em membros superiores.

O hemograma no dia da internação revelava anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 11,3g%) e leucopenia, com neutropenia acentuada (130/mm³ – 23% segmentados e 76% linfócitos). Os demais exames laboratoriais demonstravam glicemia 114mg/dL, ureia 19mg/dL e creatinina 0,8mg/dL. Sorologias para hepatites B e C, HIV, sífilis e hemoculturas encontravam-se negativas. Devido à neutropenia febril, foi iniciado por via endovenosa ceftazidima, metronidazol e fluconazol, além de ivermectina por via oral, sendo suspensa a dapsona.

O paciente evoluiu com celulite em quirodático esquerdo e persistência da febre e bicitopenia em exames laboratoriais, sendo realizada a troca dos antibióticos para vancomicina e cefepime, associados à anfotericina B desoxicolato. No 8º dia de internação hospitalar (DIH) apresentou quadro de tosse seca, taquidispneia e infiltrado pulmonar intersticial bilateral, sendo necessária nova troca de antibiótico para meropenem, linezolida e iniciado tratamento empírico para tuberculose com esquema habitual. Na ocasião foi transferido para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e iniciado fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), com melhora da neutropenia após 2 dias. Nesse momento, os exames laboratoriais demonstravam piora da anemia (hemoglobina 6,3g%), melhora da leucopenia (510/mm³ – 49% segmentados, 27% linfócitos, 11% monócitos e 2% eosinófilos), piora da função renal (ureia 79mg/dL e creatinina 1,6mg/dL) e pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) negativa na amostra de escarros, assim com PCR para *Mycobacterium tuberculosis* não detectado.

Paciente foi mantido na UTI em ventilação não invasiva, a anfotericina B desoxicolato foi substituída por lipossomal devido piora da função renal. No 19º DIH foi submetido à broncoscopia que não evidenciou lesão direta, culturas para bactérias, micobactérias e fungos negativas e ausência de BAAR no lavado broncoalveolar.

Com a ausência de definição etiológica da bicitopenia, foi realizado aspirado de medula óssea, em que se evidenciou normocelularidade e ausência de células anômalas ou

blastos, culturas para bactérias e fungos negativas, e biópsia sem evidência de células neoplásicas, fibrose ou processo infeccioso, com presença de hemólise intramedular, concluindo-se agranulocitose induzida por dapsona.

No 25º DIH apresentou piora da celulite em quirodático esquerdo, que melhorou após drenagem local, e surgimento de celulite em região axilar esquerda, confirmada por ultrassonografia, com extensão para músculo peitoral e edema importante em todo o membro, sendo neste momento trocado o antibiótico para polimixina B, mantida a linezolida e realizada punção asséptica, que demonstrou cultura da secreção negativa para bactérias.

No 26º DIH o paciente foi submetido à drenagem fechada de tórax à esquerda, mantida por 3 dias devido nova piora do quadro respiratório. A radiografia de tórax evidenciou derrame pleural importante com desvio de mediastino (Figura 1). A cultura desse líquido pleural se mostrou negativa para bactérias.

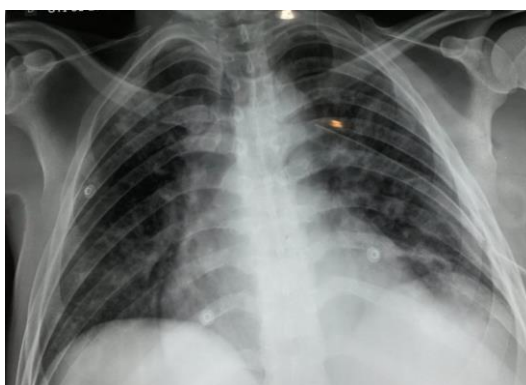


Figura 1: Piora do padrão radiológico com necessidade de drenagem fechada de tórax.

A partir do 29º DIH, paciente apresentou melhora clínica importante. No 37º encontrava-se em bom estado geral, hipocorado (1+/4+), icterico (1+/4+), hidratado, sem lesões em cavidade oral, ausculta respiratória e cardíaca normais, pequena coleção em região axilar esquerda com drenagem mínima de secreção. O resultado do hemograma desse dia revelou melhora da anemia (hemoglobina 9,3g%) e leucograma normal (8450/mm³, 60% segmentados, 15% linfócitos, 8,7% monócitos, 14% eosinófilos), além de melhora da função renal (ureia 50mg/dL e creatinina 1,2mg/dL) e da imagem radiográfica de tórax (Figura 2). Neste mesmo dia recebeu alta da UTI assintomático para acompanhamento ambulatorial especializado devido necessidade de iniciar tratamento para hanseníase com esquema alternativo.

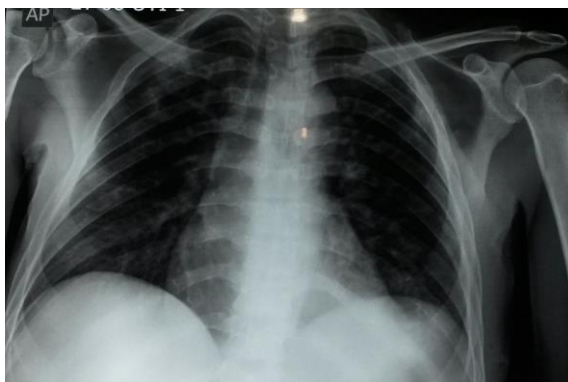


Figura 2: Radiografia de tórax alguns dias antes da alta hospitalar.

DISCUSSÃO

A dapsona é uma sulfona sintética, que age através da inibição da síntese de ácido fólico^{1,4}, possui atividade antimicrobiana e em esquema de poliquimioterapia é empregada como tratamento de primeira linha de hanseníase pauci e multibacilar^{2,9}. É uma droga amplamente utilizada devido ao seu baixo custo e efeitos adversos pouco frequentes¹⁰.

Administrada por via oral é absorvida rapidamente no trato gastrointestinal, com biodisponibilidade de mais de 86%, sendo posteriormente transportada para o fígado por meio da circulação portal, onde é metabolizada através de N-acetilação ou N-hidroxilação, esta última realizada pela mieloperoxidase, é associada à formação de metabólitos intermediários tóxicos, como a hidroxilamina, que podem persistir no organismo por até 35 dias por meio de ligação às proteínas e da circulação êntero-hepática^{4,6,11}.

A toxicidade induzida pela dapsona pode ser classificada como farmacológica (dose-dependente) ou alérgica (idiossincrática)¹¹. As reações adversas mais frequentes são dose-dependentes e incomuns quando abaixo de 50 a 100mg por dia⁵, havendo um nível limite, não completamente estabelecido, acima do qual há acúmulo de metabólitos tóxicos⁴.

O mecanismo patogênico preciso dos efeitos adversos não é claro, podendo estar relacionado à toxicidade direta e autoimunidade. Entretanto, sabe-se que os derivados nitrosos resultantes da auto-oxidação tardia da dapsona se ligam a proteínas celulares e agem como haptenos, sendo processados por células apresentadoras de antígenos, um passo chave no desenvolvimento de reações de hipersensibilidade^{4,11}. Acredita-se também que as hemácias tenham papel na toxicidade, atuando como carreadoras de hidroxilamina à medula óssea¹².

O polimorfismo de enzimas metabolizadoras de dapsona como a citocromo P450 parece contribuir na patogênese. A atividade diminuída da enzima glutathione S-transferase, envolvida na inativação dos metabólitos tóxicos da dapsona, também está aparentemente relacionada ao surgimento de efeitos adversos em pacientes com predisposição genética. Portanto, é provável que múltiplos fatores fisiopatológicos resultem nessas complicações^{4,12}.

O comprometimento hematológico levando à agranulocitose devido ao uso da dapsona é raro em pacientes com hanseníase, sendo a maior incidência encontrada durante tratamento de pacientes com dermatite herpetiforme (cerca de 25 vezes mais)^{7,13}. Alguns fatores parecem influenciar o seu desenvolvimento, estes incluem dosagem da droga, estado imunológico, grau de desnutrição e origem étnica do paciente^{8,13}. As outras medicações que compõem o esquema de poliquimioterapia para o tratamento da hanseníase, como a rifampicina e clofazimina, não são descritas como indutoras de agranulocitose¹⁴.

A agranulocitose é uma reação idiossincrática, que geralmente se desenvolve durante as primeiras 8 a 12 semanas do início do tratamento e é reversível após 1 a 2 semanas, podendo ser um evento fatal^{5,11}. Verifica-se uma incidência de 0,2-0,4%, com uma taxa de letalidade potencial de 30%¹².

Os sintomas mais prevalentes são celulite ou pioderma, febre alta, odinofagia, úlceras orais, erupção morbiliforme, pneumonia e sepse^{12,15}. Estudos publicados demonstram que a faringoamigdalite é a infecção mais frequentemente encontrada no início do quadro desses pacientes^{14,16}.

No presente estudo, a agranulocitose apresentou-se diferente da maneira habitual, sendo detectada na 16ª semana de tratamento, com leucopenia de 130/mm³. Conforme relatado no caso, trata-se provavelmente de uma reação idiossincrática da dapsona, pois é um efeito adverso grave que ocorre com dosagem baixa da droga. A conduta adotada neste

caso foi a suspensão imediata da dapsona, associada à antibioticoterapia de amplo espectro para o tratamento de faringoamigdalite e candidíase oral, além de exclusão de outras causas mais frequentes de agranulocitose. Paciente evoluiu com melhora clínica, porém em duas oportunidades foram realizadas trocas de antibióticos para ampliação de espectro, devido persistência de febre, evolução com celulite nosocomial e insuficiência respiratória com infiltrado pulmonar intersticial bilateral.

Dessa maneira, a dapsona deve ser utilizada com cautela devido à possibilidade de efeitos adversos raros, porém graves, como a agranulocitose, que pode resultar em aumento no risco de infecções e sepse, com possibilidade de evolução para um desfecho fatal, sendo necessária a monitorização da contagem de leucócitos em todos os pacientes em uso dessa droga.

REFERÊNCIAS

- 1 Ford PG. Dapsone. *Curr Probl Dermatol* 2000;12(5):242-5.
- 2 Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in Dermatology* (2015) 33, 55–65.
- 3 Piette EW, Werth VP. Dapsone in the management of the autoimmune bullous diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 May; 32(2): 317–vii.
- 4 Hughes WT. Use of Dapsone in the Prevention and Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia: A Review. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:191–204.
- 5 Wozel G. Innovative use of dapsone. *Dermatol Clin* 2010;28:599-610.
- 6 Choi SY, Hwang HY, Lee JH, Park JS, Jang MS. Severe dapsone hypersensitivity syndrome in a child. *Korean J Pediatr* 2013;56(6):260-264.
- 7 Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001;162:53-60.
- 8 Urosevic-Maiwald M, Kerl K, Harr T, Allemann IB. Dapsone-induced erythema multiforme with neutropenia in a patient with linear IgA dermatosis: case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology* 2013, 52, 1369–1371.
- 9 Grace M. An unusual case of dapsone syndrome. *Indian Dermatology Online Journal* 2011; 2(2): 89-90.
- 10 Walker SL, Withington SG, Lockwood DNJ. Leprosy. *Manson's Tropical Diseases, Twenty-Third Edition*. Elsevier, 2014.
- 11 Besser M, Vera J, Clark J, Chitnavis D, Beatty C, Vassiliou G. Preservation of basophils in dapsone-induced agranulocytosis suggests a possible pathogenetic role for leucocyte peroxidases. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2009, 31, 245–247.

12 Milkova L, Hallermann C, Simon J, Treudler R. Asymptomatische Dapson-induzierte Agranulozytose bei einem Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria. Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2014; 1610-0379.

13 Orion E, Matz H, Wolf R. The life-threatening complications of dermatologic therapies. Clinics in Dermatology (2005) 23, 182– 192.

14 Carneiro JA, Poswar FO, Ramos MIA, Nassau DC, Veloso GDC. Agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase. Relato de caso. Ver Bras Clin Med 2011; 9(3): 242-244.

15 Kobe Y, Setoguchi D, Kitamura N. Dapsone-induced agranulocytosis leading to perianal abscess and death: a case report. Journal of Medical Case Reports 2011;5:107.

16 Silva IMCB, Oliveira CAP, Guedes WRCA, Oliveira BB, Oliveira DAP, Filho GG. Agranulocytosis Induced by Multidrug Therapy in Leprosy Treatment: A Case Report. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2009; 13(1): 158-160.