

PLASIA DE MEDULA ÓSSEA INDUZIDA POR AZATIOPRINA EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO

AZATHIOPRINE-INDUCED MYELOSUPPRESSION IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT: CASE REPORT

Haryana Gisella Brito Rombaldi, Gabriela Silva Vasconcelos, Domingos Sávio Nunes de Lima, Rejane Nina Martins, Monique Freire dos Reis, Luiz Carlos de Lima Ferreira

RESUMO

A azatioprina é um imunossupressor amplamente utilizado no manejo do Lúpus Eritematoso Sistêmico, sendo indicada para tratamento da anemia hemolítica, trombocitopenia e como manutenção na nefrite lúpica. Entretanto, alguns efeitos adversos estão associados ao uso deste agente, dentre eles a supressão da medula óssea. A leucopenia é a manifestação hematológica mais comum, mas casos de aplasia de medula óssea são descritos na literatura. Relata-se paciente do sexo feminino, 32 anos, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico há 7 anos. Evoluiu com febre, hematoquezia, petéquias difusas e pancitopenia. Realizado tratamento antimicrobiano e com granulokine, devido neutropenia febril, além de otimização da corticoterapia, porém sem resposta satisfatória. Biópsia de medula óssea: hipoplasia acentuada das séries granulocítica e eritróide e ausência de megacariócitos. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial 30 dias após retirada da azatioprina. Ficou evidenciado que a ocorrência de aplasia de medula óssea secundária ao uso da azatioprina é rara, mas que a suspensão total da droga se faz necessária para recuperação das séries granulocítica, eritrocítica e megacariocítica.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico, toxicidade, azatioprina, mielossupressão.

ABSTRACT

Azathioprine (AZA) is an immunosuppressive drug widely used in the management of systemic lupus erythematosus (SLE), also is indicated for the treatment of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and as maintenance regimen to treat lupus nephritis. However, there are some side effects that may occur with this drug, including bone marrow suppression. Leukopenia is the most common hematologic manifestation, nevertheless there are some cases of bone marrow aplasia described in the literature. We describe a case of a 32-year-old-woman who had been diagnosed with SLE, according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), who developed fever, hematochezia, diffuse petechiae and pancytopenia. Performed antimicrobial treatment and granulokine, due febrile neutropenia, and optimization of corticosteroid therapy but without satisfactory clinical evolution. Bone marrow biopsy: marked hypoplasia of granulocytic and erythroid series and absence of megakaryocytes series. The patient had satisfactory clinical and laboratory evolution 30 days after suspension of the AZA. The study revealed that the occurrence of bone marrow aplasia secondary to the use of AZA is rare, but the complete suspension of the drug is necessary for full recovery of the white and red blood cell series.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, toxicity, azathioprine, myelosuppression.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica autoimune, cuja patogenia é multifatorial. Fatores genéticos, hormonais e ambientais desempenham papel importante, mas em boa parte ainda desconhecido [1].

Os avanços na terapêutica do LES, em particular a introdução de corticosteróides e imunossuppressores, melhoraram dramaticamente a sobrevida e reduziram a morbidade associada à doença ao longo das últimas décadas. Contudo, numerosos e significativos efeitos adversos estão associados ao uso destes agentes [2].

O LES tem uma rara associação com Anemia Aplástica Primária, apesar da incidência de anormalidades da medula óssea (MO) e citopenias serem elevadas entre os pacientes, sendo às vezes secundárias a drogas [3].

A azatioprina (AZA) é um análogo de purina amplamente utilizado para o manejo do LES. Inibe a síntese de DNA e, portanto, a proliferação linfocitária. É administrada em casos de anemia hemolítica, trombocitopenia e na nefrite lúpica. Apresenta história bem documentada de supressão da MO, especialmente leucopenia, a qual é a manifestação hematológica mais comum, ocorrendo em 10% dos casos. Mielossupressão grave induzida por AZA foi associada com o metabolismo anormal do fármaco e com a produção de concentrações elevadas de metabólitos citotóxicos intracelulares [4].

Várias estratégias, dentre elas o leucograma e o ajuste da dose conforme o peso, são sugeridas para controlar individualmente e dosar de forma confiável a AZA, a fim de identificar pacientes em risco de toxicidade e aqueles com doses subterapêuticas e imunossupressão inadequada, resultando em um melhor controle da doença e redução das doses de corticóide [4].

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 32 anos, diagnóstico de LES em 2009 de acordo com American College of Rheumatology [5]: fotossensibilidade, rash malar, artrite, alopecia e FAN 1:160 nuclear pontilhado grosso. Fazia uso de prednisona 20 mg/dia, cloroquina e metotrexato 15mg/dia, com controle adequado da doença. Em agosto/13 evoluiu com nefrite (proteinúria > 1g) e lesões cutâneas discóides em tronco e membros, sendo iniciada AZA 100mg/dia e suspenso metotrexato. Em outubro/13

iniciou febre diária, poliartralgia e mialgia difusas, episódios de hematoquezia, ulcerações em palato duro e gengivas e petéquias difusas. Laboratório: Ht: 25,9%; Hb: 8,5g/dL; plaquetas: 24.000; leucócitos: 680 (Seg: 47, Linf: 598). Foi administrada antibioticoterapia de amplo espectro, devido neutropenia febril, além de granulokine, entretanto a paciente apresentava persistência do quadro clínico e laboratorial. O aspirado de MO revelou intensa hipocelularidade, presença de 50 células nucleadas representadas por linfócitos. Recorreu-se à biópsia de MO para melhor avaliação da celularidade, a qual evidenciou (Figura 1): hipoplasia acentuada da série granulocítica, com formas imaturas em pequena quantidade; hipoplasia acentuada da série eritróide, com manutenção da maturidade, poucos normoblastos de tamanhos variáveis e ausência de megacariócitos nos cortes examinados, caracterizando aplasia de MO. Mesmo após tratamento antimicrobiano adequado e otimização da corticoterapia a paciente apresentou persistência dos índices hematimétricos. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial apenas após retirada da AZA, recebendo alta hospitalar após 28 dias sob uso de prednisona 60mg/dia.

DISCUSSÃO

A mielossupressão no LES pode ocorrer devido à própria doença, medicamentos, toxinas ou infecções. A AZA é um imunossupressor usado com frequência no LES e outras autoimunes, mas seu uso é limitado devido aos efeitos adversos [6]. A incidência de mielossupressão varia conforme a etnia e está relacionada ao polimorfismo da tiopurina metiltransferase (TPMT) [7].

Os nucleotídeos de tioguanina (TGN) são metabólitos ativos da AZA e da 6-mercaptopurina (6-MP) e atuam como antagonistas das purinas, inibindo a síntese de DNA, RNA e protéica, mecanismo pelo qual induzem citotoxicidade e imunossupressão. A enzima TPMT está envolvida no metabolismo destes agentes. A baixa atividade desta enzima reduz a metilação das tiopurinas, resultando em potencial sobredose e efeitos adversos [4].

Na literatura há recomendações para determinar o genótipo ou fenótipo da TPMT antes de iniciar o tratamento com AZA. Uma metanálise também demonstrou associação de polimorfismos da TPMT com as reações adversas induzidas pela AZA, incluindo toxicidade da MO e intolerância gástrica. Entretanto, concluiu que a presença de genótipos normais da TPMT não impedem o desenvolvimento dos efeitos

colaterais durante o tratamento e a genotipagem antes de iniciar a terapia não pode substituir a prática atual de acompanhamento regular do leucograma [6]. Na prática clínica do ambulatório utilizamos o hemograma, com atenção ao leucograma, para identificação e acompanhamento dos efeitos adversos.

Foi estudada uma coorte de 183 pacientes com LES, dos quais 67 usavam AZA. O tratamento foi suspenso em 30/67 (45%) pacientes, sendo a toxicidade medular, manifestada por leucopenia, uma causa incomum (10%), precedida pelo descalonamento do tratamento (47%) e falha terapêutica (40%). Os pacientes evoluíram com normalização do leucograma de 1 a 4 meses após retirada da AZA e uso de prednisolona [9].

Na literatura geral, a incidência de pancitopenia associada à AZA é rara, menor que 0,1% [4]. No caso relatado a paciente apresentava infecção pulmonar de provável etiologia bacteriana que foi prontamente tratada, sem nenhuma alteração no quadro hematológico. Como pode ser observado no gráfico 1, 60 dias após início da AZA houve grande redução de leucócitos e plaquetas com recuperação rápida após a suspensão da medicação. A anemia não foi tão intensa, apesar da biópsia de MO ter mostrado também hipoplasia acentuada da série eritróide, e a recuperação foi mais lenta que a série branca.

Houve melhora significativa no hemograma 30 dias após suspensão da AZA, à semelhança do que foi observado na coorte citada previamente, mostrando que a pancitopenia na nossa paciente era, de fato, pela medicação.

Em conclusão, a aplasia de MO relacionada à AZA é rara mas, como os mecanismos envolvidos permanecem obscuros, a retirada completa se faz necessária para recuperação total das séries granulocítica, eritrocítica e megacariocítica e um imunossupressor alternativo deve ser considerado.

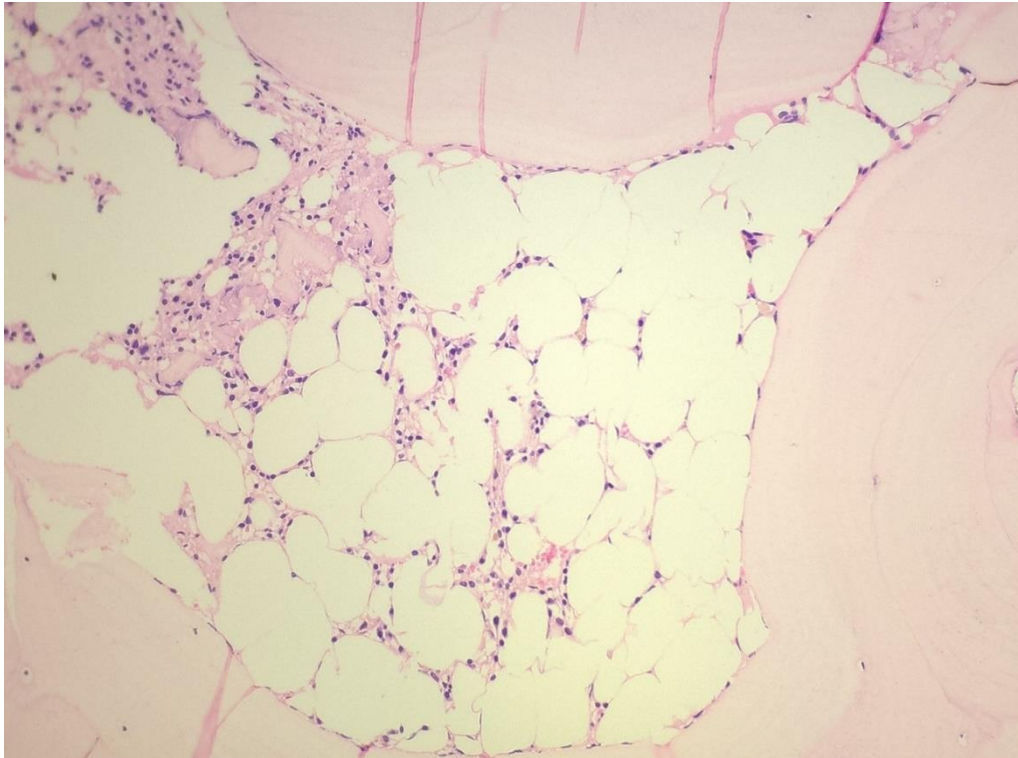


Figura 1. Biópsia de medula óssea evidenciando aplasia.

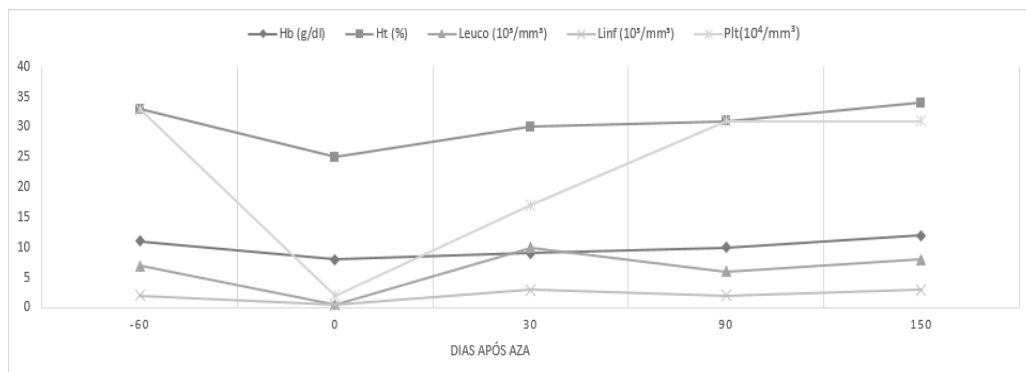


Gráfico 1. Relação temporal entre a administração de AZA e o hemograma. Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; Leuco, leucograma; Linf, linfócitos; Plt, plaquetas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1 Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF. Consensus of Systemic Lupus Erythematosus. Rev Bras Reumatol. 2008; 48: 196-207.

2 Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine Therapy for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus. 2001; 10(3): 152-3.

3 Ahmad SQ, Khan O, Zafar SI, Zafar SN. A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Aplastic Anemia. J Pak Med Assoc. 2011; 61: 817-819.

4 Pacheco NM, Atecla A, Lopes N, Soriano FA, Nascimento BM, Massakazu SN, Miguel S, et al. Monitoração Terapêutica da Azatioprina: uma revisão. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2008; 44(3): 161-167.

5 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64 (8): 2677–2686.

6 Liu YP, Xu HQ, Li M, Yang X, Yu S, Fu WL et al. Association between Thiopurine S-Methyltransferase polymorphisms and azathioprine-induced adverse drug reactions in patients with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Plos One J*. 2015; 10 (12): 1-14.

7 Boonsrirat U, Angsuthum S, Vannaprasaht S, et al. Azathioprine-induced fatal myelosuppression in systemic lupus erythematosus patient carrying TPMT*3C polymorphism. *Lupus* 2008; 17: 132-134.

8 Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 46: 149–154.

9 Croyle L, Hoi AN, Morand EF. Characteristics of azathioprine use and cessation in a longitudinal lupus cohort. *Lupus Science & Medicine*. 2015; 2: 1-6.