

# Agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase. Relato de caso\*

## *Dapsone-mediated agranulocytosis in a patient with leprosy. Case report*

Jair Almeida Carneiro<sup>1</sup>, Fabiano de Oliveira Poswar<sup>1</sup>, Maria Isabela Alves Ramos<sup>1</sup>, Daniella Cristina Nassau<sup>2</sup>, Gianne Donato Costa Veloso<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros (HUCF-UNIMONTES). Montes Claros, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dapsona é um medicamento de uso amplo, entre os quais se inclui o tratamento da hanseníase. A agranulocitose é descrita como uma reação adversa desse medicamento, embora seja rara e imprevisível. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 56 anos, admitida no pronto-atendimento, com história e exame físico compatíveis com amigdalite com início há quatro dias, bem como dor torácica e dispneia. Estava em tratamento de hanseníase com clofazimina e dapsona havia dois meses. O hemograma revelava anemia (hemoglobina = 9,3 g%), leucopenia (800/mm<sup>3</sup> – 1% segmentados, 98% linfócitos e 1% monócitos) plaquetopenia (144.000/mm<sup>3</sup>), e reticulocitose (2,5% ou 87.750/mm<sup>3</sup>). Os exames de imagem não demonstraram alterações. Diante do quadro, foi suspenso o tratamento com dapsona e realizado antibioticoterapia por via venosa e terapia com fator estimulador de colônia de granulócitos. A paciente teve melhora clínica significativa, recebendo alta no 20º dia de internação hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

**CONCLUSÃO:** Considerando que o risco de desenvolvimento da agranulocitose é muito pequeno, ele não deve, em geral, ser um

fator importante na decisão sobre o uso da dapsona em pacientes com hanseníase. Entretanto, devem-se conhecer suas manifestações e logo que identificada realizar a terapêutica adequada.

**Descritores:** Agranulocitose, Dapsona, Hanseníase.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Dapsone is a drug with many uses, including the treatment of leprosy. Agranulocytosis is described as an adverse reaction of this drug, in spite of being rare and unpredictable. This study has the objective of reporting a case of agranulocytosis mediated by dapsona in a patient with leprosy.

**CASE REPORT:** Female patient, 56-year-old, who presented to the emergency department with clinical history and examination suggestive of tonsillitis within 4 days of onset as well as chest pain and dyspnea. She was in treatment of leprosy with clofazimine and dapsona for 2 months. The complete blood count showed anemia (hemoglobin = 9.3 g%), leukopenia (800/mm<sup>3</sup> – 1% neutrophil granulocytes, 98% lymphocytes and 1% monocytes) thrombocytopenia (144.000/mm<sup>3</sup>), and reticulocytosis (2,5% or 87.750/mm<sup>3</sup>). The imaging studies have not shown any abnormalities. The treatment with dapsona was withdrawn and it was started therapy with intravenous antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. The patient had significant clinical improvement, and was discharged for outpatient treatment in the 20<sup>th</sup> day of hospital admission.

**CONCLUSION:** Considering that the risk of developing agranulocytosis is very low, it should not be, usually, an important factor for the decision of using dapsona in patients with leprosy. Nonetheless, its manifestations must be known and, as soon as this complication is identified, the adequate therapy must be provided.

**Keywords:** Agranulocytosis, Dapsone, Leprosy.

### INTRODUÇÃO

A dapsona é um medicamento de uso amplo, utilizado no tratamento da malária por *Plasmodium Falciparum* resistente a cloroquina, no tratamento da hanseníase, de acordo com o esquema preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup> e como anti-inflamatório em várias desordens dermatológicas, como dermatite herpetiforme e pustulose subcórnea<sup>2</sup>.

A terapia com dapsona pode resultar em uma variedade de efeitos adversos. Alguns desses efeitos são menores, como náuseas,

1. Graduando de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil

2. Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil

3. Especialista em Clínica Médica e em Hematologia e Hemoterapia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Medicina pelo Centro de Pós-Graduação da UFMG. Professora da Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES). Montes Claros, MG, Brasil

Apresentado em 26 de julho de 2010

Aceito para publicação em 20 de outubro de 2010

Conflitos de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Fabiano de Oliveira Poswar

R. Gentil Pereira Soares, 180 – Jd. Panorama

39401-073 Montes Claros, MG.

Fones: (38) 3223-2872 / (38) 9146-2509

E-mail: faliwar@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

vômitos, tonturas, astenia e cefaleia, enquanto outros podem ser fatais, como agranulocitose, hemólise, hepatotoxicidade, meta-hemoglobinemia, nefrotoxicidade e síndrome da hipersensibilidade à dapsona<sup>2</sup>.

A agranulocitose é uma reação rara, grave e imprevisível associada com a terapia medicamentosa. A causa é idiopática. As características estruturais e os alvos terapêuticos dos medicamentos que causam agranulocitose apresentam similaridade pouco comum, não sendo possível prever o risco para essa condição em novos agentes terapêuticos<sup>3</sup>.

A incidência de agranulocitose em indivíduos que usam dapsona para o tratamento da malária é 10/20.000. Indivíduos que usam o medicamento para o tratamento da hanseníase apresentam risco praticamente nulo de evoluir com esse efeito adverso<sup>3</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de agranulocitose induzida por dapsona em paciente com hanseníase.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, natural de Lontra, MG, admitida no pronto-atendimento com queixa de odinofagia e febre há quatro dias, além de tosse seca esporádica, dispneia progressiva e dor torácica ventilatório-dependente, há aproximadamente 15 dias. Estava em tratamento de hanseníase com clofazimina (50 mg/dia) e dapsona (100 mg/dia) havia dois meses. Ao exame clínico, apresentava-se afebril, hipocorada 1+/4+ e icterica 1+/4+. Os dados vitais evidenciaram pressão arterial = 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca = 102 bpm, frequência respiratória = 18 irpm e dessaturação à oximetria de pulso (86%). Em relação ao exame físico, havia dor à palpação submandibular, edema e enantema na orofaringe, bem como placas purulentas nas amígdalas. Manifestava ainda dor à palpação no hipocôndrio direito.

O hemograma revelava anemia (hemoglobina = 9,3 g%) com macrocitose discreta, leucopenia (800/mm<sup>3</sup> – 1% segmentados, 98% linfócitos e 1% monócitos) plaquetopenia (144.000/mm<sup>3</sup>), e reticulocitose (2,5% ou 87.750/mm<sup>3</sup>). Os demais exames laboratoriais demonstram hemocultura negativa, proteína C-reativa positiva (192 mg/L), TGO = 41,3 u/mL, TGP = 79,7 u/mL, fosfatase alcalina = 111 u/mL e bilirrubinas totais = 6,1 mg/dL, sendo direta = 2,5 mg/dL e indireta = 3,6 mg/dL. A ultrassonografia abdominal e a radiografia de tórax eram normais. Foi iniciado o tratamento com amoxicilina-clavulanato, por via venosa e suspensa a dapsona. No 4º dia de internação hospitalar (DIH), foi acrescentado ciprofloxacina, por via venosa.

A paciente evoluiu com persistência da febre, da odinofagia e do edema em orofaringe. No 6º dia DIH, os antibióticos foram trocados por cefepima e oxacilina e iniciado o tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF).

A partir do 14º DIH, a paciente apresentou melhora clínica significativa. No 17º DIH, o resultado do hemograma revelou anemia (hemoglobina = 9,5 g%), leucocitose (51.900 mm<sup>3</sup> – 1% metamielócitos, 8% bastonetes, 82% segmentados, 7% linfócitos e 2% monócitos) e plaquetometria normal (329.000/mm<sup>3</sup>). Os demais exames laboratoriais demonstraram proteína C-reativa positiva (24 mg/L), TGO = 32,0 u/mL,

TGP = 46 u/mL, fosfatase alcalina = 122 u/mL e bilirrubinas totais = 1,1 mg/dL, (direta = 1,0 mg/dL e indireta = 0,1 mg/dL). Assintomática, a paciente recebeu alta hospitalar no 20º DIH para acompanhamento ambulatorial.

## DISCUSSÃO

A agranulocitose ocorre com maior frequência em pacientes do sexo feminino, em idosos e de ascendência não caucasiana<sup>4,6</sup>. Não há relato de agranulocitose em pacientes com idade inferior a 15 anos<sup>4</sup>. Essa complicação ocorre, frequentemente, nas primeiras 12 semanas de tratamento e a contagem de leucócitos geralmente é menor que 2000/mm<sup>3</sup>, com redução ou ausência de neutrófilos<sup>2,7</sup>.

Agranulocitose durante o tratamento de hanseníase com dapsona é incomum e não foram encontrados outros fatores que pudessem contribuir para a ocorrência dessa complicação no presente caso. A rifampicina e a clofazimina não são descritas como fármacos que possam induzir agranulocitose.

Os sintomas de maior prevalência relacionados à agranulocitose são febre, celulite ou pioderma, odinofagia e erupção morbiliforme<sup>2</sup>. A literatura atenta ainda para a necessidade de maior vigilância dos pacientes que desenvolvem febre acompanhada de faringite, sobretudo, entre a 4ª e a 12ª semana de tratamento, devido à alta taxa de mortalidade.

Na agranulocitose, a medula óssea pode ser hipocelular ou mesmo acelular, com ausência de células mais maduras do que mieloblastos e ocasionalmente promielócitos<sup>7</sup>. A despeito da intensidade da hipocelularidade observada na medula óssea, normalmente, quando o fármaco é suspenso, o hemograma volta ao normal em alguns dias<sup>8</sup>. Tais achados contrastam com o que ocorre na anemia aplásica e sugerem que outros mecanismos além da lesão imunológica possam estar envolvidas<sup>8</sup>.

No presente estudo, a agranulocitose apresentou-se de maneira habitual, sendo detectada na 8ª semana de tratamento e a leucopenia atingiu 800/mm<sup>3</sup>. A conduta adotada foi a interrupção do tratamento com a dapsona, início de antibioticoterapia para tratar a faringoamigdalite, seguida de ampliação da cobertura antibiótica por falha do tratamento inicial, bem como a instituição de terapia com fator estimulador de colônia de granulócitos.

O tratamento antibiótico com espectro reduzido visando o tratamento específico da faringoamigdalite falhou. A resposta clínica ocorreu apenas quando a cobertura antibiótica foi ampliada para tratamento de neutropenia febril com critérios de gravidade. De fato, a presença da amigdalite deve ser interpretada, nesses casos, como sinal de gravidade e necessidade de espectro amplo de antibióticos, e não como foco específico a ser tratado.

## CONCLUSÃO

Considerando que o risco de desenvolvimento da agranulocitose é muito pequeno, ele não deve, em geral, ser um fator importante na decisão sobre o uso da dapsona em indivíduos com hanseníase; entretanto, devem-se conhecer suas manifestações e logo que identificada realizar a terapêutica adequada.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Recommended MDT regimens [Online] Geneva: World Health Organization. [acesso em 19/07/2010] Disponível em: <http://www.who.int/lep>.
2. Ford PG. Dapsone. *Curr Probl Dermatol* 2000;12(5):242-5.
3. Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001;162(1):53-60.
4. Shapiro S, Issaragrisil S, Kaufman DW, et al. Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(4):573-7.
5. Rawson NSB, Rutledge-Harding S, Malcolm E, et al. Hospitalizations for aplastic anemia and agranulocytosis in Saskatchewan: incidence and associations with antecedent prescription drug use. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1343-55.
6. Strom BL, Carson JL, Schinnar R, et al. Descriptive epidemiology of agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1475-80.
7. Guest I, Sokulok B, MacCrimmon J, et al. Examination of possible toxic and immune mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Toxicology* 1998;131(1):53-65.
8. Coleman MD. Dapsone toxicity: some current perspectives. *Gen Pharmacol* 1995;26(7):1461-7.