

# LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA COM EFEITO COLATERAL LIMITANTE AOS INIBIDORES DE TIROSINA-QUINASE, COM BOM CONTROLE DA DOENÇA COM DOSE MÍNIMA DE DASATINIB



JP Oliveira, JSC Papi, AS Emilhano, GP Pretti, MLP Ponce, MLR Barboza, JAS Valverde, FS Camargo, DE Silva, MPS Souza

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

**Introdução:** A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença de célula-tronco hematopoiética caracterizada pela translocação entre os cromossomos 9 e 22 t(9;22), que resulta no cromossomo Philadelphia (Ph) ou no rearranjo dos genes BCR-ABL1. Esse gene quimérico gerado codifica uma proteína de fusão com atividade de tirosina-quinase excessiva, promovendo expansão clonal e consequentemente um quadro de hiperplasia mielóide com leucocitose, neutrofilia e basofilia, associado a esplenomegalia. O Imatinibe foi o primeiro inibidor de tirosina-quinase, designado como inibidor específico da proteína de fusão BCR-ABL1. É considerado o tratamento de primeira linha para LMC mas pode ter como efeitos colaterais câimbras e náuseas. O Dasatinib é um inibidor de tirosina-quinase de 2ª geração, sendo indicado para o tratamento de pacientes que apresentaram intolerância ou resistência à terapêutica prévia. **Objetivo:** Relatar um caso de LMC com efeito colateral limitante aos inibidores de tirosina-quinase, com controle com o uso de dose mínima de Dasatinib. **Relato:** Paciente do sexo feminino, 45 anos, foi encaminhada para o serviço de saúde devido a alteração laboratorial com importante leucocitose. Na admissão relatava tontura. Negava comorbidades ou uso de medicação contínua. Quadro prévio de toxoplasmose ocular com reinfeção após 4 meses. O hemograma apresentava 172,6 mil leucócitos (mielócitos 16%, metamielócitos 9%, bastões 27%, segmentados 37%, eosinófilos 3%, basófilos 2%, linfócitos 4%, monócitos 2%), hemoglobina 12 g/dl, plaquetas 461.000. Exame físico sem alterações. Foi realizado estudo de medula óssea com diagnóstico de leucemia mielóide crônica com BCR/ABL 142%. Iniciado uso de Imatinib 400 mg com resposta molecular, porém durante os 6 primeiros meses de tratamento apresentou quadro de câimbras e mialgia limitante e refratária, com dificuldade de mobilização. Assim, foi optado por substituição da medicação por Dasatinib 100 mg. Porém mesmo com a troca, a paciente ainda apresentava mialgia intensa e após 11 meses de tratamento com este fármaco, apresentou derrame pleural bilateral, predominante à direita, de caráter quiloso, refratário e recorrente, sem resposta à toracocentese de alívio e medicações orais. Pelo sistema único de saúde, não há APAC que contemple 3ª linha de tratamento, não foi possível troca de inibidor de tirosina-quinase. Assim, após a suspensão da terapia com Dasatinib por 1 semana, foi feita reintrodução com alteração da dose para 60 mg, sem melhora total do derrame pleural e mialgia, justificando uma diminuição progressiva da dose para 40 mg, seguida por 20 mg alternadas com 40 mg e, por fim, 20 mg 1x ao dia. A paciente apresentou resolução de todos os efeitos colaterais e segue com resposta molecular maior há cerca de 3 anos e em acompanhamento no serviço. **Discussão:** Temos assim, uma paciente com Leucemia

Mielóide Crônica com necessidade de troca de Imatinib por efeito colateral limitante durante os 6 meses que fez uso, apresentando efeito colateral semelhante quando trocado para Dasatinib na dose convencional de 100 mg, acrescido de complicação por derrame pleural. Pela impossibilidade de troca para uma 3ª linha de terapia, optamos por ir reduzindo dose, avaliando efeitos colaterais e resposta molecular concomitantemente. Dessa forma, chegamos na dose mínima da medicação com melhora da qualidade de vida, resolução dos efeitos colaterais e controle adequado da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.230>

## LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA CIDADE DE PASSO FUNDO, NO RIO GRANDE DO SUL



FM Carlotto<sup>a</sup>, MO Ughini<sup>b</sup>, C Zanotelli<sup>c</sup>, D Weber<sup>c</sup>, DR Almeida<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>b</sup> Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>c</sup> Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

**Objetivos:** Este artigo, implantou uma planilha desenvolvida, para controle e avaliação de resposta molecular nos pacientes. Além disso, buscamos identificar o perfil epidemiológico dos casos acompanhados no Ambulatório de Hematologia Oncológica do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) atendidos desde Janeiro de 2000 até Junho de 2020. **Método:** Os dados coletados foram tabulados e submetidos à análise estatística descritiva. **Resultados:** Foram analisados 70 pacientes com leucemia mielóide crônica. Desses, haviam 37 homens (52,8%); a média de idade foi de 62 anos ( $\pm 14,5$ ). Em relação ao seu tratamento, todos os pacientes iniciaram a terapia da doença com o medicamento imatinib. No que se refere à resposta em primeira linha, 38 pacientes (54,28%) apresentaram resposta ótima desde o primeiro BCR ABL coletado com 3 meses (<10%) após o início do tratamento e, permanecem, até os dias atuais. 13 indivíduos (18,5%) chegaram a expressar, com em média 3 meses de tratamento, BCR ABL de alerta (>10%), mas, após mais 3 meses de acompanhamento, já haviam progredido para resposta ótima (<1%). Somente um paciente (0,014%) que apresentava resposta ótima teve falha de tratamento após um ano. 20 pacientes (28,5%) ao todo apresentaram falha de tratamento, considerada após 12 meses, (BCR ABL 1-10%) necessitando ir para tratamento de segunda linha. No que se refere ao momento de diagnóstico, percebemos que a incidência dessa neoplasia vem aumentando nos últimos 5 anos, já que 59,8% dos nossos pacientes tiveram diagnóstico a partir de 2015. Dessa forma, a média de tempo de tratamento dos pacientes em nosso estudo é de 77 meses. **Discussão:** Molecularmente, a LMC tem sua origem na translocação dos cromossomos 9 com o 22, chamado Cromossomo Filadélfia (Ph +), presente em mais de 98% dos casos. Essa translocação

gera fusão de segmentos dos genes ABL (no cromossomo 9) e BCR (no cromossomo 22), dando origem a um gene quimérico BCR-ABL que é traduzido em uma proteína BCR-ABL quimérico. A introdução de inibidores de tirosina quinase para o tratamento da LMC melhorou substancialmente a sobrevida, que passou de 20 a 53% em 10 anos para cerca de 90%. Graças a essas terapias direcionadas molecularmente, a maioria dos pacientes com LMC, tratados na fase crônica da doença, alcançam a resposta citogenética completa após um ano de tratamento. A definição de uma resposta molecular mais alta (RMMA; BCR-ABL1 / gene de controle < 0,1% ou redução de 3 logs em relação a linha de base), representa um dos principais objetivos a serem alcançados. Em vários estudos tem sido mostrado que resposta molecular precoce tem um forte valor prognóstico. Recomenda-se realizar o monitoramento molecular durante o tratamento a cada 3 meses. Os doentes que não obtiverem uma resposta hematológica completa por 3 meses devem ser considerados para uma mudança na terapia. A má adesão ao tratamento e as interações medicamentosas devem ser descartadas antes de definir um paciente como tendo resistência a TKI e modificar a terapia. **Conclusão:** No nosso serviço, como foi demonstrado no artigo, conseguimos perceber que o uso de imatinib traz resposta ótima para a maioria dos pacientes em até 6 meses. Salientamos a importância de manter acompanhamento dos pacientes pela possível mudança de padrão de resposta, como ocorreu com uma paciente do nosso estudo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.231>

#### LMC ATÍPICA: UM RELATO DE CASO

MG Dutra, FP Mesquita, A Atalla, AEH Neto, RO Andrade

Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG, Brasil

Paciente do sexo feminino, 78 anos, apresentando leucocitose com desvio escalonado à esquerda (células jovens responsáveis por mais de 10% da amostra), sem monocitose persistente e anemia normocítica e normocrômica. História pregressa de dispneia aos médios esforços associada a edema de membros inferiores. A pesquisa da mutação V617F do JAK-2 e do produto do gene de fusão BCR-ABL realizadas em sangue periférico resultaram ambas negativas. A investigação medular, com biópsia de medula óssea e imunohistoquímica descreveu 95% de celularidade devido a elevada hiperplasia granulocítica associada a desarranjo arquitetural e aumento moderado das fibras reticulínicas (grau 2). Imunohistoquímica: CD61, integrina  $\beta 3$ , megacariócitos positivos; Mieloperoxidase (MPO-7) positivo. Pesquisa de CALR e mutação do MPL negativas. Cariótipo Medula Óssea: 46, XX, i(17)(q10)[10] / 47, idem, +13[9] / 48, idem, +13, +13[1]. Feito então o diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica atípica (LMCa). Paciente não elegível para TMO alogênico de medula óssea devido à idade e ausência de potenciais doadores aparentados. Optado pelo início de Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup> por 05 dias em ciclos de 28 dias como terapia de controle. Paciente encontra-se no 1º ciclo, realizando tratamento em regime ambulatorial. **Discussão:** A LMCa é caracterizada na última revisão da WHO de



2016 como uma neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica, BCR-ABL negativa (biologia molecular e cariótipo), que acomete principalmente pessoas na sétima e oitava décadas de vida com incidência aproximada nos EUA de 1/100,000 casos ou menos. A morfologia caracteriza-se por uma medula óssea hiperclular com alterações displásicas importantes podendo acometer as três linhagens. No hemograma observa-se representatividade de células jovens em mais de 10% da amostra com menos de 20% de mieloblastos em medula óssea. Está associada a um prognóstico reservado, com mediana de sobrevida de aproximadamente 2 anos. As alterações cariotípicas mais comumente relatadas na LMCa incluem trissomia do 8 e del (20q), assim como anormalidades envolvendo outros cromossomos como o 13. Fatores como leucocitose > 40 x 10<sup>9</sup>/L, porcentagem aumentada de precursores imaturos em sangue periférico, sexo feminino e idade avançada foram advogados como prognosticadores de pior desfecho. Escassos estudos envolvendo pacientes com neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas sugerem a terapia de transplante alogênico de medula óssea em pacientes elegíveis como primeira linha de tratamento. Koldehoff e colaboradores realizaram o maior estudo envolvendo pacientes submetidos a transplante alogênico tendo sido arrolados somente pacientes com LMCa. **Conclusão:** O uso de hipometilantes é uma opção para pacientes não elegíveis ao TMO ou como ponte para esta terapia, e advém de uma aplicação racional extrapolada de sua atividade comprovada em LMMC, porém está longe de ser considerada terapia padrão neste cenário.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.232>

#### MACROGLOBULEMIA DE WALDENSTROM CONCOMITANTE A POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO

IMV Melo, M Higashi, LP Queiroz, BBL Alvarenga, ER Mattos, IPD Santos, LGR Barbosa, FFL Queiroz

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

**Objetivo:** Descrever um caso de Macroglobulinemia de Waldenstrom associado a policitemia vera, relatando a sobreposição diagnóstica e relação entre as patologias. **Materiais e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral Carvalho (HAC). **Resultados:** Paciente 72 anos, feminina, apresentava hemograma com aumento da série eritrocitária. Ao exame físico, baço a 1cm de rebordo costal esquerdo, sem linfadenomegalias. Realizado mielograma com presença de infiltrado linfocitário perfazendo 20% da amostra e infiltrado plasmocitário de 11%, biópsia de medula óssea (BMO) com hiperclularidade eritroide e megacariocítica com presença de infiltrado linfoplasmocitário. Imunohistoquímica da BMO fator VIII, CD20, CD3, CD138, Kappa cadeia leve e Lambda cadeia leve positivos. Citometria de fluxo do aspirado de medula óssea com fenótipo compatível com doença linfoproliferativa de linhagens plasmocitárias. Como complementação diagnóstica, paciente apresentava JAK-2

