

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FBF0357 – Controle Terapêutico

Transplante de células hematopoiéticas em pacientes com leucemia mielóide crônica

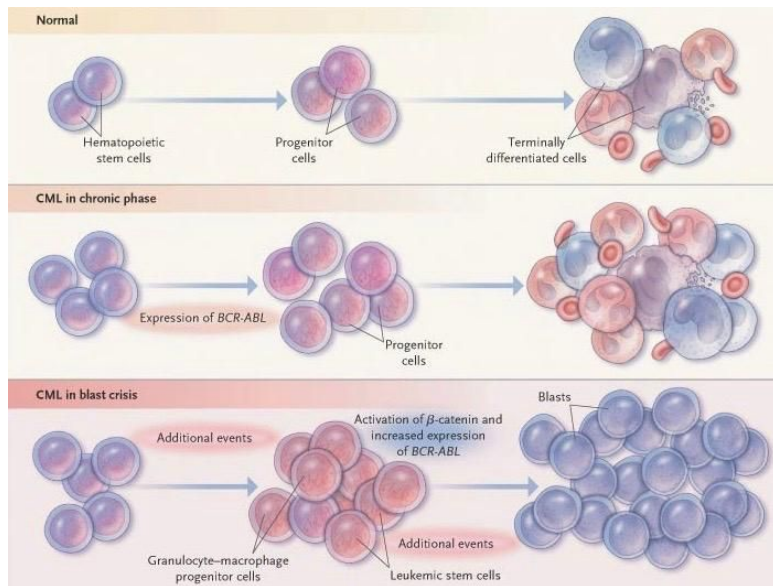
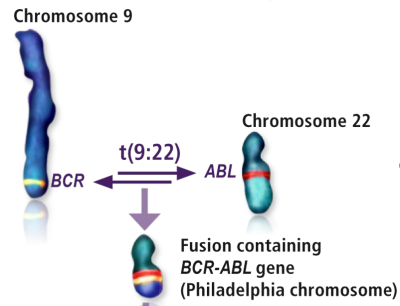


Gabriela Otofui

Paciente masculino, 20 anos

Um homem de 20 anos com história de **CML** com **crise blástica mieloide**, refratário à quimioterapia, foi submetido a **transplante de células-tronco alogênicas de doador não aparentado compatível**. Seu curso pós-transplante foi complicado por reativação viral (HHV6 e BK) e doença enxerto contra hospedeiro (DECH) envolvendo a pele. Ele estava em uso de **prednisona e tacrolimo** para GVHD. Alguns dias depois, ele foi diagnosticado com cistite hemorrágica por adenovírus e viremia e iniciou o uso de **Cidofovir IV**. Ele foi tratado com **claritromicina e anfotericina B**. Após 1 mês do transplante, o paciente apresentou **dois episódios de convulsão tônica clônica generalizada** e foi internado no hospital. Antes da convulsão, ele não apresentava confusão, mas era hipertenso. Foi intubado profilaticamente no pronto-socorro por alteração do estado mental e iniciou tratamento com **lorazepam e levetiracetam por via intravenosa**. O paciente desenvolveu hipertensão acelerada de 200/106 mm Hg e pressão normalizada com **verapamil e nitroglicerina**.

Leucemia mieloide crônica na fase blástica



Tratamento LMC:

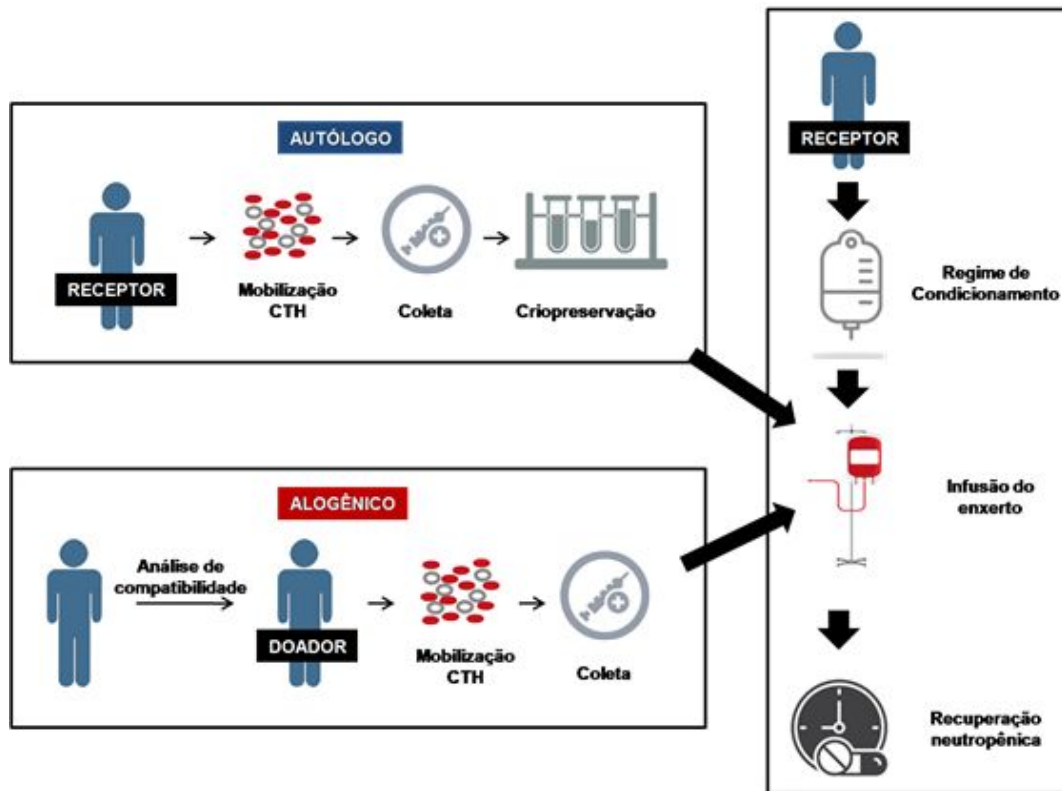
1ª Linha: Mesilato de imatinibe 400mg/dia.

2ª Linha (falência ao imatinibe): Dasatinibe ou nilotinibe, de acordo com o perfil de mutação e segurança.

3ª Linha (falência ou intolerância à 2 ITQs): Dasatinibe ou nilotinibe e considerar o transplante alogênico.

Pacientes em fase blástica são candidatos ao transplante alogênico.

Transplante de células hematopoiéticas



Evolução clínica

Ele foi submetido a imagens do cérebro com **tomografia computadorizada (TC)** sem contraste, **que não demonstrou quaisquer achados agudos**. O exame de imagem por **ressonância magnética (MRI)** do cérebro realizado sem e com contraste intravenoso mostrou regiões focais bilaterais de substância branca subcortical bem demarcada com aumento da intensidade do sinal envolvendo frontal inferior esquerdo, lobo temporal e parietal direito nos exames ponderados em FLAIR T2 com ausência de difusão anormalidade **consistente com síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES)**.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES)

- A PRES é uma **condição transitória** que afeta predominantemente a substância branca cerebral, caracterizada por **cefaleia, convulsões (principalmente tônico-clônicas), alterações sensoriais, náuseas e vômitos**.

- PRES pode estar associada a **hipertensão, transplante, doença autoimune, infecção, sepse, choque, insuficiência renal e fármacos imunossupressores** e citotóxicos.

- O **diagnóstico precoce** dessa condição é de grande importância para que a **reversão da síndrome ocorra e evite sequelas neurológicas irreversíveis**.

- A incidência de PRES em casos de imunossupressão por tacrolimo parece variável e a associação **aumenta com o grau de incompatibilidade do transplante**. A taxa relatada de PRES associado ao tacrolimo após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas foi de **1,6%**.

- Quanto ao manejo da PRES, é sabido que a **descontinuação ou troca do fármaco possível causador**, geralmente, resulta em **melhora clínica e reversão do quadro**.

Farmacoterapia

Fármaco	Classe	Indicação
<i>Prednisona VO</i>	Corticoide sintético	DECH
<i>Tacrolimo VO</i>	Inibidor da calcineurina	DECH
<i>Cidofovir IV</i>	Antiviral	Reativação de HHV6 e poliomavírus BK
<i>Claritromicina IV</i>	Antibiótico amplo espectro	Cistite hemorrágica
<i>Anfotericina B IV</i>	Antifúngico	Cistite hemorrágica
<i>Lorazepam IV</i>	Ansiolítico	Estado mental alterado
<i>Levetiracetam IV</i>	Antiepilético	Crises convulsivas
<i>Verapamil IV</i>	Bloqueador dos canais de cálcio	Hipertensão
<i>Nitroglicerina IV</i>	Vasodilatador	Hipertensão

Interações medicamentosas

Interação medicamentosa	Classificação	Consequência
<i>Tacrolimo e claritromicina</i>		Aumento da concentração sérica de tacrolimo pela inibição da CYP3A4 pela claritromicina.
<i>Tacrolimo e verapamil</i>		Aumento da concentração sérica de tacrolimo por competição pela via de metabolização CYP3A4
<i>Claritromicina e verapamil</i>		Hipotensão arterial

Exames laboratoriais

Concentração sérica:

Tacrolimo 71,10 ng/mL (2 - 20 ng/mL)

Função renal:

BUN 24 mg/dL (8 - 25 mg/dL)

SCr 1,4 mg/dL (0,7 - 1,3 mg/dL)

Função hepática:

AST 52 IU/L (11 - 47 IU/L)

ALT 57 IU/L (7 - 53 IU/L)

Alk phos 114 IU/L (38 - 126 IU/L)

GGT 25 IU/L (0 - 30 IU/L)

T. bili 1,5 mg/dL (0,3 - 1,1 mg/dL)

D. bili 0,3 mg/dL (0 - 0,03 mg/dL)

Nova conduta

Com a concentração sérica muito elevada de tacrolimo, decidiu-se pela interrupção do tratamento e início com **micofenolato de mofetila**.

Micofenolato de mofetila

É o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (MPA), que age como inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e, portanto, inibe a via de novo da síntese do nucleotídeo guanosina sem incorporação ao DNA

Estudos clínicos randomizados sugerem que um precursor do ácido micofenólico associado a um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) é tão efetivo quanto a associação de metotrexato e inibidor de calcineurina para a prevenção de DECH e está associado com redução da mucosite e melhora da enxertia.

Desfecho

Nenhum novo episódio de convulsão foi observado e o paciente tornou-se **normotenso**. Ele foi **extubado** no dia seguinte à admissão e **transferido** para um centro de câncer para tratamento posterior.

Referências

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624692/https://www.nature.com/articles/1702174.pdf?origin=ppub>

<https://link.springer.com/article/10.1186/s40842-016-0019-7>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879104000035>

<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n5/v52n5a16.pdf>

<https://www.sanarmed.com/transplante-de-celulas-tronco-hematopoieticas-colunistas>

https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/leucemia_mieloide_cronica.pdf

<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CFK506>

<https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/leucemia-mieloide-cr%C3%B4nica-lmc>

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42147-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42147-9/pdf)