

Leucemia Mielóide Crônica e Transplante Renal

Isabela Ribeiro, Bruna Mota, Juliana Damasceno

UniFOA – Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ

Introdução:

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mielóide. A doença é associada a uma anormalidade citogenética específica, o Cromossoma Philadelphia (Ph), que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22, isto é, a t(9;22) e leva à formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL, detectável por *polymerase-chain-reaction assay* (PCR).⁷ A leucemia mielóide crônica (LMC) foi descrita como forma independente de leucemia há 150 anos, em pacientes que morreram em consequência de intensa leucocitose e hepato-esplenomegalia.. A radiação ionizante em altas doses é o fator de risco mais associado ao surgimento da LMC, enquanto a participação de agentes químicos, biológicos e a predisposição genética, embora sugestivos, não parecem exercer muita influência no aparecimento da doença.² A Leucemia mielóide crônica possui uma incidência de 1,5 por 100000 pessoas por ano, e a incidência ajustada para a idade é a mais alta nos homens do que nas mulheres, A incidência da LMC aumenta lentamente com a idade, até cerca de 45 anos, quando começa a elevar-se rapidamente.³ Malignidades particulares demonstraram um aumento da incidência em pacientes imunossuprimidos depois de um órgão transplantado. Até o momento, apenas 24 casos de leucemia mielóide crônica (LMC) associado com imunossupressão foram relatados, dos quais, 17 desenvolveram após rim transplante média relatada intervalo entre o início do imunossupressão e detecção de CML é 44 meses (variando de 10-96 meses) . Nós relataremos um paciente cujos CML foi diagnosticado dentro de 5 meses de um transplante de rim.¹

Objetivo:

O estudo de caso em questão tem como objetivo correlacionar o uso de imunossupressores com o desenvolvimento da Leucemia Mielóide Crônica, em pacientes pós-transplantados.

Metodologia:

Foi iniciada pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo relato de caso, estudo de caso, artigo de revisão, artigos originais e metanálise publicado nos últimos anos. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>) e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Descrição do caso:

Paciente com 58 anos com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico desenvolveu Insuficiência Renal Crônica e iniciado programa de Hemodiálise em 2001. Realizado transplante renal (doador cadáver) em agosto de 2010 sendo então iniciado as drogas imunossupressoras: Micofenolato, Everolimus e Prednisona. Devido leucocitose persistente e ausência de processo infeccioso aparente foi realizado em dezembro de 2010 biopsia de medula óssea e envio de material medular para realização de cariótipo. Evidenciado na biopsia hiperplasia mielóide acentuada com predomínio de formas maduras e cariótipo com presença de cromossomo Philadelphia. Iniciado Imatinibe 400mg em fevereiro 2011 ,apresentando remissão hematológica em junho de 2011.

Discussão:

Não existem estudos que comprovam se a relação da LMC seguida de um transplante é coincidência ou é causada pelo uso contínuos de imunossupressores; Há uma dificuldade de correlacionar pois LMC e transplantes de órgão ocorrem em baixas frequências, e o transplante ocorre mais em pessoas mais jovens e têm uma sobrevida reduzida, e a LMC ocorre na maioria das vezes em indivíduos acima de 55 anos.⁵ Há duas teoria para a aparição de LMC em pacientes que sofreram imunossupressão a primeira delas correlaciona a translocação do gene BCR-ABL com o efeito genotóxico dos imunossupressores administrados, que na presença de uma vigilância imunitária deficiente poderia se manter. A segunda basea-se geração aleatória de translocações BCR -ABL em pacientes imunossuprimidos⁵ A aparição do gene BCR-ABL na LMC, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em maior dano oxidativo ao DNA levando a numerosas quebras das cadeias duplas em células de leucemia, apoiando a noção de que p210bcr-abl pode causar instabilidade genética por si só .⁵ O paciente relatado acima após o

transplante renal, fez uso dos seguintes medicamentos que tem ação imunossupressoras: Micofenolato, Everolimus e Prednisona

Micofenolato:

O Micofenolato de Mofetil é um inibidor reversível da desidrogenase da inosina monofosfato, uma enzima fundamental para a proliferação dos linfócitos T e B. Através da inibição desta enzima a capacidade proliferativa dos linfócitos é modificada provocando o bloqueio da formação dos anticorpos alterando também a adesão e migração desses para os tecidos. Possui como efeitos adversos toxicidade hematológica e aumento o risco de infecções pelo Citomegalovírus.⁶

Prednisona:

Os glicocorticoides são agentes coadjuvantes importantes ao tratamento imunossupressor.. Os efeitos colaterais dos glicocorticoides é principalmente a demora da cicatrização das feridas e a predisposição a infecção, tornando recomendável reduzir as doses o mais rapidamente possível no período pós-operatório imediato.³

Everolimus:

Possuem como mecanismo de ação o bloqueio das vias de fatores de crescimento, limitando substancialmente a expansão clonal e promovendo potencialmente a tolerância. O Everolimus é química e estruturalmente semelhante ao Sirolimus, mas tem uma vantagem que é a sua semi-vida curta. Acompanha-se também de alguma toxicidade, particularmente hematológica: anemia, leucopenia ou trombocitopenia.⁶ O paciente relatado após o diagnóstico de LMC iniciou a terapêutica com Imatinib (400mg), este medicamento age como um inibidor da tirosina quinase bcr-abl, que bloqueia diferentes vias de sinalização celular que estavam ativadas por esta proteína. Parece modular diferentes proteínas anti e pró-apoptóticas pertencentes às vias extrínseca e intrínseca da apoptose celular. Sozinho ou associado a diferentes drogas, como, por exemplo, o IFN-a, in vitro parece ser capaz de aumentar a expressão do antígeno FasL nas células leucêmicas e restaurar sua expressão nas células efectoras da resposta imune (T e NK). Antígeno FasL, que fisiologicamente é expresso nas células efectoras da resposta imune (RI), podendo ser encontrado em leucemias. Essas células neoplásicas podem se ligar aos linfócitos T ou células

natural killer (NK) ativadas, que expressam o antígeno Fas, e conduzi-los à apoptose, resultando na inativação da resposta imune antitumoral.²

Conclusão:

O paciente relatado, após a realização do transplante iniciou um quadro diagnosticado como LMC. A correlação do uso de medicamentos imunossupressores e o aparecimento de LMC é obscura devido ao fato de ambos terem pequena incidência sobre a população em geral e atingirem faixas etárias distintas. Embora rara a LMC ocorre com certa frequência devendo ser estudado mais intensamente para entender se existe uma correlação entre esses dois fenômenos.

Referências Bibliográficas:

Alkaline Phosphatase Correlated With Imatinib Therapy. **Experimental and Clinical Transplantation**. 2011;9(5):336-339.

Ana Paula F. Bergantinil; Fabíola A. Castroll; Ana M. Souza; Agnes C. Fett-Contelli
Leucemia Mielóide Crônica e o sistema Fas-FasL, **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**
v.27 n.2 São José do Rio Preto abr./jun. 2005

HARRISON, T. R; LONGO, Dan L (Organizador). **Medicina interna de Harrison.**
LONGO, Dan L (Organizador). 18. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

Larson R.A, Druker L,B, Guilhot F. Imatinib farmacocinética e sua correlação com a resposta e segurança em fase crônica de leucemia mielóide crônica: a sub-análise do estudo IRIS, International Randomized Interferon vs STI571, **Grupo de Estudo IRIS.**

le Coutre P, Reinke P, Neuhaus R, et al. BCR-ABL positive cells and chronic myeloid leukemia in immune suppressed organ transplant recipients. *Eur J Haematol.* 2010;84(1):26-33.

Magro Fernando, 2006 /2007, Intervenções Farmacológicas - Sistema Imunológico

Revista brasileira de cardiologia, **condutas do INCA.**

Thierry A, Dreyfus B, Bridoux F, et al. Long-term molecular efficacy and safety of imatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia after renal transplantation. **Nephrol Dial Transplant.** 2007;22(6):1791-1792.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica, Transplante Renal, Imunossupressores.