



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia

MARIA ISABEL GUARÇONI MIGUEIS

NEURITE ÓPTICA RELACIONADA AO USO DE IMATINIBE

Rio de Janeiro
2024

MARIA ISABEL GUARÇONI MIGUEIS

NEURITE ÓPTICA RELACIONADA AO USO DE IMATINIBE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Orientador: Dra. Ingrid Luise Soares Pinto

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

M636n Migueis, Maria Isabel Guarçoni.

Neurite óptica relacionada ao uso de imatinibe / Maria Isabel Guarçoni Migueis. –
Rio de Janeiro, 2024.

08 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de
Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Rio de
Janeiro, 2024.

Orientadora: Ingrid Luise Soares Pinto.

Revisora: Shirley Burburan.

1. Mesilato de imatinibe. 2. Leucemia mieloide crônica. 3. Neurite óptica. 4.
Toxicidade. I. Pinto, Ingrid Luise Soares. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional
de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99419

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia,
desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

MARIA ISABEL GUARÇONI MIGUEIS

Neurite óptica relacionada ao uso de imatinibe

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Aprovado em: 19 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:

Dra. Ingrid Luise Soares Pinto
Instituto Nacional de Câncer

Dra. Shirley Burburan
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro

2024

RESUMO

MIGUEIS, Maria Isabel Guarçoni. **Neurite óptica relacionada ao uso de imatinibe.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O mesilato de imatinibe é o primeiro inibidor oral de tirosina quinase que atua impedindo a proliferação celular da linhagem de células mieloides que expressam o gene BCR-ABL, sendo usado no tratamento de leucemia mieloide crônica. O advento dos inibidores da tirosina quinase revolucionou o tratamento destes pacientes, apresentando efeitos colaterais relatados como citopenias, edemas, efeitos gastrointestinais e manifestações neurológicas. As manifestações neurológicas são raras, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento e permanecendo após sua interrupção, sugerindo risco cumulativo de neurotoxicidade. Esse relato de caso, visa estabelecer a relação do processo de desmielinização do sistema nervoso central ocorrendo após o início do tratamento com imatinibe. Apresentando um caso raro de neurite óptica devido ao uso crônico de mesilato de imatinibe no tratamento de leucemia mieloide crônica, na ausência de outros fatores de risco. Como conclusão, oferece evidências clínicas da associação de inibidores da tirosina quinase com neurotoxicidade, embora não possa estabelecer a causa. Mais estudos são necessários para elucidar a potencial relação do uso do imatinibe com a neurite óptica.

Palavras-chave: mesilato de imatinibe; leucemia mieloide crônica; neurite óptica; toxicidade.

ABSTRACT

MIGUEIS, Maria Isabel Guarçoni. **Optic neuritis related to the use of imatinib.** Final paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Imatinib mesylate is the first oral tyrosine kinase inhibitor that works by preventing cell proliferation of the myeloid cell line that expresses the BCR-ABL gene, used in the treatment of chronic myeloid leukemia. The advent of tyrosine kinase inhibitors has revolutionized the treatment of these patients, with side effects such as cytopenias, edema, gastrointestinal effects and neurological manifestations. Neurological manifestations are rare and can occur at any time during treatment and persist after its interruption, suggesting a cumulative risk of neurotoxicity. This case report aims to establish the relationship between the demyelination process of the central nervous system occurring after the start of treatment with imatinib. Presents a rare case of optic neuritis due to the chronic use of imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukemia, in the absence of other risk factors. In conclusion, it offers clinical evidence of the association of tyrosine kinase inhibitors with neurotoxicity, although it cannot establish the cause. More studies are needed to elucidate the potential relationship between the use of imatinib and optic neuritis.

Keywords: imatinib mesylate; chronic myeloid leukemia; optic neuritis; toxicity.

OPTIC NEURITIS RELATED TO THE USE OF IMATINIB

TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR - HEMO 2023

Autores: Migueis MIG, Pinto, ILS, Borges LR, Santos PVHD, Lucena LB, Vieira COC,
Valle LVD, Nunes SH, Arguelo J

NEURITE ÓPTICA RELACIONADA AO USO DE IMATINIBE

MIG Migueis, ILS Pinto, LR Borges,
PVHD Santos, LB Lucena, COC Vieira,
LVD Valle, SH Nunes, J Arguelo

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro,
RJ, Brasil

Introdução: O mesilato de imatinibe (MI) é o primeiro inibidor oral de tirosina quinase que atua impedindo a proliferação celular da linhagem de células mieloides que expressam o gene BCR-ABL, sendo usado no tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC). O advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) revolucionou o tratamento destes pacientes no alcance de remissões citogenéticas e moleculares duráveis e melhora da sobrevida. Os ITQs apresentam efeitos colaterais leves relatados como citopenias, edemas, efeitos gastrointestinais, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade e raramente manifestações neurológicas. Esse caso visa estabelecer a relação do processo de desmielinização do sistema nervoso central (SNC) ocorrendo após o início do tratamento com MI. **Objetivo:** Apresentar um caso de neurite óptica (NO) devido ao uso crônico de MI no tratamento de LMC. **Material e métodos:** Relato de caso, os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário. **Resultado:** Paciente do sexo masculino, 68 anos, com diagnóstico de LMC fase crônica (FC) em dezembro de 2013, iniciou tratamento no mesmo mês com imatinibe, 400 mg ao dia e obteve resposta molecular (RM) profunda. Em fevereiro de 2021, apresentou redução da acuidade visual bilateralmente. Ao exame apresentava acuidade visual reduzida, com apenas percepção de luz em olho esquerdo (OE), ausência de reflexos pupilares e no fundo de olho observou-se palidez de papila bilateralmente, sugerindo o diagnóstico de NO. Feita RM de crânio e órbitas com contraste, visualizada assimetria

dos nervos ópticos, notando-se afilamento e hipersinal em T2 à direita, sem realce de contraste, sugerindo sequela de neurite. Realizada extensa investigação com a neurologia e oftalmologia, feito avaliação de líquor sem alterações. Foram excluídas causas autoimunes, infecciosas e inflamatórias como possíveis diagnósticos para o quadro. Optado pela suspensão do MI e iniciado pulsoterapia com metilprednisolona por 5 dias. Apresentou reversão parcial do quadro em olho direito e manteve amaurose em OE. Realizado troca de ITQ para dasatinibe em março de 2021. Após a troca do ITQ, manteve estabilidade do quadro. **Discussão:** Os ITQs são drogas promissoras no tratamento da LMC com a maioria dos pacientes atingindo RM maior em uso dessas. O MI apresenta boa eficácia e tolerabilidade como terapia de primeira linha. Seu uso está associado à toxicidade hematológica, gastrointestinal, cardíaca, renal e hepatotoxicidade. As manifestações neurológicas são raras, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento e permanecendo após sua interrupção, sugerindo risco cumulativo de neurotoxicidade. A NO é caracterizada por uma condição inflamatória e desmielinizante do nervo óptico, levando a perda visual aguda monocular. As manifestações clínicas mais recorrentes são a perda repentina da visão e a dor periorbitária e retroorbitária, principalmente durante a movimentação dos olhos. A NO pode estar associada a infecções, fármacos e doenças autoimunes. O caso citado sugere potencial relação entre MI e o processo de desmielinização. Seu mecanismo de ação permanece incerto. Poucos estudos descrevem a associação entre NO e MI. **Conclusão:** Este trabalho apresentou um caso raro de NO relacionada ao uso crônico de MI, na ausência de outros fatores de risco. Oferecendo evidências clínicas da associação de ITQ com neurotoxicidade, embora não possa estabelecer a causa. Mais estudos são necessários para elucidar a potencial relação do uso de MI com a NO.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.446>

NEURITE ÓPTICA RELACIONADA AO USO DE IMATINIBE



Migueis MIG, Pinto ILS, Borges LR, Santos PVHD, Lucena LB, Vieira COC, Valle LVD, Nunes SH, Arguelo J

¹Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ, Brasil

INTRODUÇÃO

O mesilato de imatinibe (MI) é o primeiro inibidor oral de tirosina quinase que atua impedindo a proliferação celular da linhagem de células mielóides que expressam o gene BCR-ABL, sendo usado no tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC). O advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) revolucionou o tratamento destes pacientes no alcance de remissões citogenéticas e moleculares duráveis e melhora da sobrevida. Os ITQs apresentam efeitos colaterais leves relatados como citopenias, edemas, efeitos gastrointestinais, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade e raramente manifestações neurológicas. Esse caso visa estabelecer a relação do processo de desmielinização do sistema nervoso central (SNC) ocorrendo após o início do tratamento com MI.

OBJETIVO

Apresentar um caso de neurite óptica (NO) devido ao uso crônico de MI no tratamento de LMC.

MATERIAL E MÉTODOS

Relato de caso, os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário.

RESULTADO

Paciente do sexo masculino, 68 anos, com diagnóstico de LMC fase crônica (FC) em dezembro de 2013, iniciou tratamento no mesmo mês com imatinibe, 400 mg ao dia e obteve resposta molecular (RM) profunda. Em fevereiro de 2021, apresentou redução da acuidade visual bilateralmente. Ao exame apresentava acuidade visual reduzida, com apenas percepção de luz em olho esquerdo (OE), ausência de reflexos pupilares e no fundo de olho observou-se palidez de papila bilateralmente, sugerindo o diagnóstico de NO. Feita RM de crânio e órbitas com contraste, visualizada assimetria dos nervos ópticos, notando-se afinamento e hipersinal em T2 à direita, sem realce de contraste, sugerindo seqüela de neurite. Realizada extensa investigação com a neurologia e oftalmologia, feito avaliação de líquido sem alterações. Foram excluídas causas autoimunes, infecciosas e inflamatórias como possíveis diagnósticos para o quadro. Optado pela suspensão do MI e iniciado pulsoterapia com metilprednisolona por 5 dias. Apresentou reversão parcial do quadro em olho direito e manteve amaurose em OE. Realizado troca de ITQ para dasatinibe em março de 2021. Após a troca do ITQ, manteve estabilidade do quadro.



Figura 1: RM de órbita do dia 12/02/21 em corte coronal, em T2, evidenciando afinamento e hipersinal à direita.

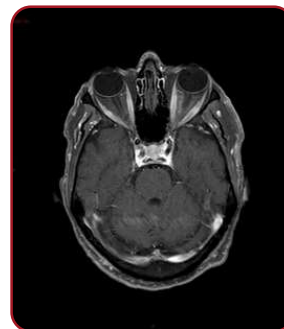


Figura 2: RM de órbita do dia 12/02/21 em corte coronal, sem realce de contraste.

DISCUSSÃO

Os ITQs são drogas promissoras no tratamento da LMC com a maioria dos pacientes atingindo RM maior em uso dessas. O MI apresenta boa eficácia e tolerabilidade como terapia de primeira linha. Seu uso está associado à toxicidade hematológica, gastrointestinal, cardíaca, renal e hepatotoxicidade. As manifestações neurológicas são raras, podendo ocorrer em qualquer momento do tratamento e permanecendo após sua interrupção, sugerindo risco cumulativo de neurotoxicidade. A NO é caracterizada por uma condição inflamatória e desmielinizante do nervo óptico, levando a perda visual aguda monocular. As manifestações clínicas mais recorrentes são a perda repentina da visão e a dor periorbitária e retroorbitária, principalmente durante a movimentação dos olhos. A NO pode estar associada a infecções, fármacos e doenças autoimunes. O caso citado sugere potencial relação entre MI e o processo de desmielinização. Seu mecanismo de ação permanece incerto. Poucos estudos descrevem a associação entre NO e MI.

CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou um caso raro de NO relacionada ao uso crônico de MI, na ausência de outros fatores de risco. Oferecendo evidências clínicas da associação de ITQ com neurotoxicidade, embora não possa estabelecer a causa. Mais estudos são necessários para elucidar a potencial relação do uso de MI com a NO.

BIBLIOGRAFIA

- Traseiro, Rafei. Eventos neurotóxicos associados a inibidores de tirosina quinase BCR-ABL1: uma série de casos. Revista Leukemia e Lymphoma, Volume 60, p. 3292-3295, junho de 2019 - Edição 13.
- Dalia L Rotstein. CNS demyelination after initiating the tyrosine kinase inhibitor imatinib: A report of two cases. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(9):1121-1124.
- Govind Babu K, Attili VS, Bapsy PP, Anupama G. Imatinib-induced optic neuritis in a patient of chronic myeloid leukemia. Int Ophthalmol. 2007 Feb;27(1):43-4. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17410337.

Projeto Gráfico: Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-Científicos / INCA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO