



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

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM
PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA:
RELATO DE CASO**

Rio de Janeiro

2024

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM
PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA:
RELATO DE CASO**

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: Ingrid Luise Soares Pinto

Revisão: Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

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

S237a Santos, Patricia Vieira Hemerly dos.

Anemia hemolítica autoimune induzida pelo uso de imatinibe em paciente com leucemia mieloide crônica: relato de caso / Patricia Vieira Hemerly dos Santos – Rio de Janeiro, 2024.

11 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.

Revisão: Shirley Burburan.

1. Leucemia Mielóide crônica. 2. Mesilato de imatinibe/efeitos adversos. 3. Anemia hemolítica autoimune. 4. Efeitos colaterais relacionados a drogas. I. Pinto, Ingrid Luise Soares. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

CDD 616.994 197 042

PATRICIA VIEIRA HEMERLY DOS SANTOS

**Anemia hemolítica autoimune induzida pelo uso de imatinibe em paciente com
leucemia mieloide crônica**

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: 29 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:

Ingrid Luise Soares Pinto
Instituto Nacional de Câncer

Yung Bruno Gonzaga
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro
2024

RESUMO

SANTOS, Patricia Vieira Hemerly. **Anemia hemolítica autoimune induzida pelo uso de imatinibe em paciente com leucemia mieloide crônica.** Trabalho de conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro. 2024.

A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa clonal ocasionado, em 95% dos casos, pela translocação recíproca do cromossomo 9 e 22 (cromossomo Philadelphia), gerando um gene de fusão (BCR-ABL) que promove aumento da atividade da enzima tirosina kinase, levando assim, ao aumento da produção de granulócitos maduros e em maturação. O principal tratamento desta comorbidade é uso de drogas que inibem a atividade dessa enzima impedindo a proliferação celular, chamados inibidores de tirosina kinase, sendo o mesilato de imatinibe uma dessas drogas. Efeitos colaterais leves devido ao uso do mesilato de imatinibe foram relatados em literatura, como citopenias, edemas e efeitos gastrointestinais, sendo a anemia hemolítica autoimune um evento raro com poucos relatos em literatura. A anemia hemolítica autoimune é uma patologia que surge quando anticorpos se dirigem contra as hemácias do indivíduo, e podem ser induzidas pelo uso de alguns medicamentos (anemia hemolítica autoimune induzida por drogas), dentre eles, o mesilato de imatinibe. O principal tratamento da anemia hemolítica autoimune induzida por drogas é a suspensão da medicação. O presente estudo visa relatar um caso raro de anemia hemolítica autoimune induzida pelo uso de imatinibe no tratamento de leucemia mieloide crônica. Como conclusão, oferece evidências clínicas dessa associação.

Palavras-chave: mesilato de imatinibe; leucemia mieloide crônica; anemia hemolítica autoimune; efeitos colaterais relacionado a drogas.

ABSTRACT

SANTOS, Patricia Vieira Hemerly. **Autoimmune hemolytic anemia induced by the use of imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia.** Final paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) – Brazilian National Cancer Institute (INCA). Rio de Janeiro. 2024.

Chronic myeloid leukemia is a clonal myeloproliferative neoplasm caused, in 95% of cases, by the reciprocal translocation of chromosomes 9 and 22 (Philadelphia chromosome), generating a fusion gene (BCR-ABL) that promotes increased activity of the tyrosine kinase enzyme, thus leading to increased production of mature and maturing granulocytes. The main treatment for this comorbidity is the use of drugs that inhibit the activity of this enzyme, preventing cellular control, called tyrosine kinase inhibitors, with imatinib mesylate being one of these drugs. Mild side effects due to the use of imatinib mesylate have been reported in the literature, such as cytopenias, edema and gastrointestinal effects, with autoimmune hemolytic anemia being a rare event with few reports in the literature. Autoimmune hemolytic anemia is a pathology that arises when antibodies are directed against the individual's red blood cells, and can be caused by the use of some medications (autoimmune hemolytic anemia caused by drugs), including imatinib mesylate. The main treatment for autoimmune hemolytic anemia caused by drugs is stopping the medication. The present study aims to report a rare case of autoimmune hemolytic anemia caused by the use of imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. In conclusion, it offers clinical evidence of this association.

Keywords: imatinib mesylate; chronic myeloid leukemia; autoimmune hemolytic anemia; drug-related side effects

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

PVHD Santos, ILS Pinto, E Pena, LB Lucena, LR Borges, MIG Migueis, MC Pedro, COC Vieira, JA Martins, SH Nunes

Caso clínico

Paciente do sexo feminino, atualmente com 56 anos, com diagnóstico de LMC desde 2007, com início do tratamento em abril desde mesmo ano com Imatinibe 400 mg/dia, atingindo Resposta Molecular Maior. Em fevereiro de 2018 apresentou exames laboratoriais sugestivos de anemia hemolítica autoimune (AHAI) (hemoglobina de 7,6 g/dL, reticulocitose relativa 4,50 %, aumento de LDH 2x o valor de referência e coombs positivo), sem causa definida após investigação. Suspenso Imatinibe e iniciado tratamento de AHAI com prednisona 1 mg/kg, com suspensão em 3 meses após resolução dos marcadores de hemólise, com retorno subsequente do Imatinibe. Apresentou o mesmo evento em maio de 2019, tratado novamente com prednisona 1 mg/kg, porém sem suspensão do TKI, com melhora laboratorial. Em setembro de 2020, teve nova queda da hemoglobina compatível com novo quadro de AHAI. Devido à suspeita de o Imatinibe

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal e representa 15 a 20% dos casos de leucemia no adulto com incidência de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas. É reconhecida pela presença do cromossomo Philadelphia (translocação recíproca de 9 e 22) em cerca de 95% dos casos, gerando um gene de fusão, BCR-ABL, que promove aumento da atividade da enzima tirosina kinase levando a proliferação de granulócitos maduros e em maturação. Atualmente os Inibidores de Tirosina Kinase (TKI) são as drogas de primeira escolha para tratamento da LMC. O objetivo deste estudo é relatar um caso de anemia hemolítica autoimune ocasionada pelo uso de Imatinibe em paciente portador de LMC.

ser o agente causador, optou-se pela suspensão da medicação e pela reintrodução do tratamento de AHAI com prednisona 1 mg/kg. Apresentou melhora da anemia e dos marcadores de hemólise, sendo trocado TKI para Nilotinibe 800 mg/dia, com o qual alcançou resposta molecular RM 4,0 e não apresentou novos eventos de AHAI.

Discussão

O Imatinibe foi o primeiro TKI a ser aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) com segurança e eficácia apresentando efeitos colaterais leves relatados, como citopenias, hepatotoxicidade, edemas, sintomas gastrointestinais, insuficiência cardíaca, diminuição da densidade mineral óssea, dentre outros, com raros relatos de efeitos adversos relacionados à anemia hemolítica autoimune. A anemia hemolítica autoimune induzida por drogas é um evento raro, com incidência de 1 a 3 casos por 100.000 indivíduos, causada quando uma determinada droga induz aumento da produção de autoanticorpos que se direcionam contra antígenos da membrana dos eritrócitos reduzindo seu tempo de vida. Sua resposta pode ser aguda, após pouco tempo da exposição, levando a eventos mais graves, ou podem levar dias a semanas após contato com a droga. O principal tratamento da AHAI induzida por drogas é a suspensão do uso do agente causador. AHAI pelo Imatinibe é apresentado em bula como evento raro, sendo pouco descrito em literatura. Hamamyh & Yassin relataram em 2020, através de uma pesquisa, 54 pacientes portadores de LMC e que cursaram ao longo da doença com AHAI. Desses, apenas 6 pacientes foram associados a drogas e 2 após uso de Imatinibe. Mais 2 casos de AHAI em associação com LMC foram relatados após 2018 no banco de dados Pubmed porém não relacionados a terapia.

Conclusão

O presente estudo apresenta um caso raro de AHAI como efeito adverso pelo uso de Imatinibe com bom desfecho após sua suspensão.

Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
2. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012 Aug 16;120(7):1390-7. doi: 10.1182/blood-2012-03-378919. Epub 2012 May 21. PMID: 22613793; PMCID: PMC4916560.
3. Oliveira, M.C.L.A; Oliveira, B. M.; Murao, M.; Vieira, Z. M.; Grasta, L. T.; Viana, M. B. Curso clínico da anemia hemolítica auto-imune: um estudo descritivo. *J. Pediatr. (Rio J.)* 82 (1) Fev 2006.
4. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev*. 2010 Jul-Sep;24(4-5):143-50. doi: 10.1016/j.blre.2010.06.004. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20650555.
5. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):647-654. doi: 10.1056/NEJMcp1900554. PMID: 31412178
6. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmacology*. 2020;105(11-12):630-638. doi: 10.1159/000507295. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32485715; PMCID: PMC7845422.
7. Li X, Cai S, Zhong Z, Wang H, Wang L, You Y, Zhang M. Role of autoimmune hemolytic anemia as an initial indicator for chronic myeloid leukemia: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(9):e19256. doi: 10.1097/MD.00000000000019256. PMID: 32118733; PMCID: PMC7478578.
8. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia After Relapse of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019 Dec 23;12:1179545X19894578. doi: 10.1177/1179545X19894578. PMID: 31903025; PMCID: PMC6928534.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO



PVHD Santos, ILS Pinto, E Pena, LB Lucena, LR Borges, MIG Migueis, MC Pedro, COC Vieira, JA Martins, SH Nunes

Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ, Brasil

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal e representa 15 a 20% dos casos de leucemia no adulto com incidência de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas. É reconhecida pela presença do cromossomo Philadelphia (translocação recíproca de 9 e 22) em cerca de 95% dos casos, gerando um gene de fusão, BCR-ABL, que promove aumento da atividade da enzima tirosina quinase levando a proliferação de granulócitos maduros e em maturação. Atualmente os Inibidores de Tirosina Kinase (TKI) são as drogas de primeira escolha para tratamento da LMC. O objetivo deste estudo é relatar um caso de anemia hemolítica autoimune ocasionada pelo uso de Imatinibe em paciente portador de LMC.

OBJETIVO

Relatar um caso de anemia hemolítica autoimune ocasionada pelo uso de Imatinibe em paciente portador de Leucemia Mieloide.

MATERIAL E MÉTODOS

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

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, atualmente com 56 anos, com diagnóstico de LMC desde 2007, com início do tratamento em abril desde mesmo ano com Imatinibe 400 mg/dia, atingindo Resposta Molecular Maior. Em fevereiro de 2018 apresentou exames laboratoriais sugestivos de anemia hemolítica autoimune (AHA) (hemoglobina de 7,6 g/dL, reticulocitose relativa 4,50 %, aumento de LDH 2x o valor de referência e coombs positivo), sem causa definida após investigação. Suspensão de Imatinibe e iniciado tratamento de AHA com prednisona 1 mg/kg, com suspensão em 3 meses após resolução dos marcadores de hemólise, com retorno subsequente do Imatinibe. Apresentou o mesmo evento em maio de 2019, tratado novamente com prednisona 1 mg/kg, porém sem suspensão do TKI, com melhora laboratorial. Em setembro de 2020, teve nova queda da hemoglobina compatível com novo quadro de AHA. Devido à suspeita de o Imatinibe ser o agente causador, optou-se pela suspensão da medicação e pela reintrodução do tratamento de AHA com prednisona 1 mg/kg. Apresentou melhora da anemia e dos marcadores de hemólise, sendo trocado TKI para Nilotinibe 800 mg/dia, com o qual alcançou resposta molecular RM 4,0 e não apresentou novos eventos de AHA.

DISCUSSÃO

O Imatinibe foi o primeiro TKI a ser aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) com segurança e eficácia apresentando efeitos colaterais leves relatados, como citopenias, hepatotoxicidade, edemas, sintomas gastrointestinais, insuficiência cardíaca, diminuição da densidade mineral óssea, dentre outros, com raros relatos de efeitos adversos relacionados à anemia hemolítica autoimune. A anemia hemolítica autoimune induzida por drogas é um evento raro, com incidência de 1 a 3 casos por 100.000 indivíduos, causada quando uma determinada droga induz aumento da produção de autoanticorpos que se direcionam contra antígenos da membrana dos

eritrócitos reduzindo seu tempo de vida. Sua resposta pode ser aguda, após pouco tempo da exposição, levando a eventos mais graves, ou podem levar dias a semanas após contato com a droga. O principal tratamento da AHA induzida por drogas é a suspensão do uso do agente causador. AHA pelo Imatinibe é apresentado em bula como evento raro, sendo pouco descrito em literatura. Hamamyh & Yassin relataram em 2020, através de uma pesquisa, 54 pacientes portadores de LMC e que cursaram ao longo da doença com AHA. Desses, apenas 6 pacientes foram associados a drogas e 2 após uso de Imatinibe. Mais 2 casos de AHA em associação com LMC foram relatados após 2018 no banco de dados Pubmed porém não relacionados a terapia.

Medicamentos associados à anemia hemolítica autoimune e/ou teste direto de antiglobulina positivo (DAT; teste de Coombs)

Antibióticos	AINEs e analgésicos/antipiréticos	Medicamentos anticâncer	Outro
<ul style="list-style-type: none">AmoxicilinaAnfotericina BAmpicilinaCefazolinaCefotaximaCefotetanoCefoxitinaCeftazidimaCeftizoximaCeftriaxonaCefuroximaCefalexinaCefalotinaCloranfenicolCiprofloxacinaEritromicinaIsoniazidaLevofloxacinaMefloquinaNafcilinaÁcido P-aminossalicílicoPenicilinaPiperacilinaPirimetaminaQuinidinaQuininaRifampicinaEstibofenoEstreptomicinaTeicoplaninaTemafloxacinaTetraciclinaTicarcilinaTrimetoprima/sulfametoxazol	<ul style="list-style-type: none">ParacetamolAspirinaAzapropazonaDiclofenacoDipironaIbuprofenoMetadona (somente DAT positivo)NaproxenoFenacetinaSulfassalazinaSulindacTolmetina	<ul style="list-style-type: none">AlemtuzumabeAtezolizumabeBendamustinaCarboplatinaCisplatinaCladribinaFluorouracilaFludarabinaImatinibeIpilimumabeMetotrexatoNivolumabeOxaliplatinaPembrolizumabePemetrexedoPentostatina	<ul style="list-style-type: none">AlemtuzumabeAntazolinaButiazidaCarbimazolCatequinaInseticidas de hidrocarbonetos cloradosClorpromazinaClorpropamidaCiclofenilCiclosporinaDietilestilbestrolFurosemida (somente DAT positivo)HidroclorotiazidaInsulinaMetadona (somente DAT positivo)MetotrexatoNomifensinaProbenecidaPuerarin (erva chinesa)QuinidinaQuininaMeio de radiocntrasteTolbutamidaTriamterenoAnidrido trimelítico (usado em corantes, resinas)

CONCLUSÃO

O presente estudo apresenta um caso raro de AHA como efeito adverso pelo uso de Imatinibe com bom desfecho após sua suspensão.

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



MINISTÉRIO DA SAÚDE



HEMO[®] 2023

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho **“ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA PELO USO DE IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA: RELATO DE CASO”** de autoria de **“Santos PVHD, Pinto ILS, Pena E, Lucena LB, Borges LR, Migueis MIG, Pedro MC, Vieira COC, Martins JA, Nunes SH”** foi apresentado na categoria **“PAINEL”** durante o Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - HEMO 2023, realizado no período de 25 a 28 de outubro de 2023.

São Paulo, 28 de outubro de 2023.



Carlos Sérgio Chiattonne
Presidente do HEMO 2023

José Francisco Comenalli Marques Júnior
Presidente da ABHH