



58_Mielossupressão após terapêutica com Temozolamida

Isabel Domingues, Edgar Pratas, João Carvalho, Susana Amaral, Sara Pinheiro, Ana Pais
Instituto Português de Oncologia de Coimbra

Introdução: A Temozolamida (TMZ) é um agente alquilante, usado no tratamento de doentes com Glioblastoma Multiforme (GBM). Geralmente é bem tolerado, podendo em casos raros causar toxicidade severa. A redução das contagens dos neutrófilos e plaquetas, um indicador sensível da toxicidade por TMZ, é mais frequente em mulheres e nos idosos. Nos casos de toxicidade hematológica (graus 3 e 4), apurou-se trombocitopenia em cerca de 14% dos doentes e neutropenia em 8%. Porém, a mielossupressão é uma toxicidade rara, com incidência pouco clara.

Caso Clínico: Mulher de 64 anos, apresentou hemiparesia (grau 4) com um mês de evolução, que motivou ida ao Serviço de Urgência. A ressonância magnética nuclear crânio-encefálica revelou uma lesão expansiva frontal insular direita, com marcado edema associado. A 3 de Junho de 2016 foi feita biópsia excisional, cujo estudo anátomo-patológico apurou Glioma grau IV/IV da Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) / GBM, sem mutação da Isocitrato desidrogenase 1 (IDH1). Iniciou terapêutica com Levetiracetam 500 mg, Dexametasona 4 mg, Furosemida 40 mg, Omeprazol 40 mg, com recuperação da força muscular. Sem alterações analíticas. Foi proposto tratamento com quimioterapia e radioterapia concomitante (QRT). Portanto, a 5 de Julho de 2016, iniciou TMZ na dose de 75 mg/m²/dia (120 mg) e RT com dose total prevista de 60 Gy / 30 fracções. Iniciou ainda profilaxia com Sulfametoxazol / Trimetoprim 800 / 160mg. Durante a QRT, fez-se controlo analítico mensal. Na 4ª semana de QRT (25º dia de TMZ), verificou-se trombocitopenia (grau 3), pelo que se suspendeu o tratamento. Verificou-se a redução sucessiva de todas as linhas hematológicas, que culminou num quadro de pancitopenia grave e persistente, com fraca resposta ao suporte transfusional frequente de plaquetas e eritrocitrócitos. Sem resposta a curto período com factor de crescimento de granulócitos (G-CSF). Clinicamente, apresentou petéquias generalizadas. Fez-se profilaxia com Ciprofloxacina 500mg. Foi medicada com Fluconazol 100 mg por Candidíase oral; e Amoxicilina / Clavulanato 875 / 125 mg por Cistite aguda a Escherichia coli. Foram suspensos fármacos com possível acção iatrogénica. Excluíram-se infecções activas, incluindo Parvovírus B19. Doseamento de Vitamina B12 e folato sem alterações. O aspirado da medula óssea mostrou displasia eritroide e mieloide, sugestiva de quadro reactivo ou mielodisplasia. A biópsia da medula óssea evidenciou hipoplasia medular severa / aplasia medular, sem alterações morfológicas e com estudo do cariótipo normal. Feito suporte com G-CSF durante 10 dias e eritropoietina semanal, com melhoria das contagens de leucócitos e hemoglobina a partir da 6ª administração de G-CSF e 2ª de eritropoietina. Face à resolução parcial do quadro, teve alta na 6ª semana após a interrupção da TMZ (anemia grau 1 e trombocitopenia grau 2) e proposto controlo clínico exclusivo. Em consultas de Oncologia Médica e Hematologia subsequentes (8ª semana), a doente mantinha trombocitopenia e anemia (grau 1), mantendo-se administração de eritropoietina quinzenal.



Conclusão: A persistência da pancitopenia levou à investigação de outras causas, tendo-se concluído que a TMZ seria o agente etiológico mais provável. Salienta-se a dificuldade em apurar o papel causal de cada fármaco na iatrogenia medular verificada, bem como o desconhecimento de factores de risco específicos. A monitorização dos doentes sob terapêutica com TMZ através do controlo analítico semanal é fundamental para a detecção precoce de toxicidade potencialmente fatal.

Bibliografia:

1. Armstrong TS, Cao Y, Scheurer ME, Vera-Bolaños E, Manning R, Okcu MF, et al. Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors. *Neuro-Oncology* 2009; 11(6):825-32.
2. European Medicines Agency. Find medicine, Human medicines. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf. Consultado em 8 de Outubro de 2016.
3. Pehlivan Y, Sevinc A, Turkbeyler IH, Dirier A, Kalender ME, Camci C. Another cause of pancytopenia in a patient receiving temozolomide. *Medical principles and practice* 2011; 20(4):377-9.
4. Noronha V, Berliner N, Ballen KK, Lacy J, Kracher J, Baehring J, et al. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro-oncology* 2006 Jul;8(3):280-3. Epub 2006 May 25.
5. Singhal N, Selva-Nayagam S, Brown MP. Prolonged and severe myelosuppression in two patients after low-dose temozolamide treatment – case study and review of literature. *Journal of Neurooncology* 2007; 85(2): 229-230.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolamide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(10): 987-996.