



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM ANÁLISES CLÍNICAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASO RARO DE LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA**

**LARISSA TATIANA VALENTE MARTINS FRANCÊS**

Belém-Pará

2015

LARISSA TATIANA VALENTE MARTINS FRANCÊS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASO RARO DE LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA**

Artigo apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas Profissional da Universidade Federal do Pará para obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas profissional.

Orientador: José Alexandre Rodrigues de Lemos

Belém - Pará

2015

LARISSA TATIANA VALENTE MARTINS FRANCÊS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASO RARO DE LEUCEMIA  
MIELÓIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA**

Artigo apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas Profissional, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas Profissional, conforme o Art.63 do Regimento interno, o Trabalho de Conclusão de Mestrado, o qual pode ser apresentado no formato tradicional de dissertação ou outros formatos, conforme o Artigo Terceiro da Portaria Normativa No.7 de 22 de junho de 2009 do Ministério da Educação, que dispõe sobre o Mestrado Profissional.

**Formato escolhido: Artigo**

**Corpo Editorial**

**Revista:** Jornal de Pediatria

Editor: Renato Soibelman Procianoy

Fontes de Indexação Index Medicus/MEDLINE, SciELO, EMBASE/ExcerptaMedica, Medical Research Index, UniversityMicrofilmsInternational, LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, SociedadIberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases, Science Citation Index Expanded, JournalCitationReports/Science Edition J Pediatr (Rio J)

ISSN 1678-4782

Fator de Impacto: 1,194

Belém-Pará

2015

Orientador:

Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos- Instituto de Ciências  
Biológicas/UFPA

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Lacy Brito Junior – UFPA

Prof. Dra. Carina Guilhon – UEPA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Amaral - Fundação HEMOPA

Prof. Dra. Leticia Lamarão – Fundação HEMOPA ( Suplente )

Belém-Pará

2015

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

**À DEUS,**

Por me proteger, guiar, ensinando-me a cada dia o caminho certo a seguir e me amar incondicionalmente...

**AOS MEUS PAIS ANTONIO E ODETE,**

Por nunca medirem esforços para minha formação e hoje, tudo o que tenho, devo a eles...

**AO MEU ESPOSO JOÃO AMAURY,**

Por estar sempre ao meu lado, pela paciência e me incentivando e ajudando nos momentos mais difíceis dessa jornada...

**AS MINHAS FILHAS ANA BEATRIZ E ANA CLARA,**

Pois elas, mesmo sendo crianças, souberam entender o meu afastamento em alguns momentos, mas nunca de seus carinhos... Amo vocês meus eternos bebes!

**À MINHA FAMÍLIA,**

Por sua torcida, amor, paciência e, por estarem sempre por perto para me ajudar...Obrigada família Tufão!

## AGRADECIMENTO

É muito difícil transformar sentimentos em palavras, mas serei eternamente grata a todos que foram imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho. Ao meu orientador pelo trabalho árduo na realização desta jornada. A Andreza e Thiane que foram incansáveis e sempre prontas a me ajudar. A minha equipe GEHEM que soube desenvolver todas as suas tarefas apesar das minhas ausências. À GEBIM que sempre esteve pronta a me orientar e dar sugestões. À Fundação Hemopa que permitiu que pudesse desenvolver meu estudo. Ao meu paciente e seus familiares, que apesar de todas angustias, sempre foi colaborativo com o tratamento. Ao Hospital Ophir Loyola que autorizou o acompanhamento em conjunto do paciente. E a todos que contribuíram de forma direta e indiretamente para a realização deste trabalho. Todas essas pessoas foram fundamentais ao longo desta jornada.

“Melhor é serem dois do que um, porque têm melhor retorno do seu trabalho. Porque se um cair, o outro levanta o seu companheiro; mas ai do que estiver só; pois, caindo, não haverá outro que o levante. Também, se dois dormirem juntos, eles se aquecerão; mas um só, como se aquecerá? E, se alguém prevalecer contra um, os dois lhe resistirão; e o cordão de três dobras não se quebra tão depressa.”( Ec 4:9-12 ).

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASO RARO DE LEUCEMIA  
MIELOÍDE CRÔNICA NA INFÂNCIA

LARISSA TATIANA VALENTE MARTINS FRANCÊS<sup>\*1,2</sup>

L.T.V.M.FRANCES

\*Autor correspondente

e-mail: lvmfrances@yahoo.com.br

ANDREZA LOPES MAIA<sup>\*1,2</sup>

A.L.MAIA

e-mail: andreza\_maia@ymail.com

THAIANE DA SILVA GONÇALVES<sup>1</sup>

T.S.GONÇALVES

e-mail: thaianegoncalves@live.com

IAGO BARROSO RAMOS<sup>1,2</sup>

I.B.RAMOS

e-mail: iago.b.ramos@gmail.com

JAIRO ALGUSTO AMERICO DE CASTRO<sup>2</sup>

J.A.A.CASTRO

Email: jairoaacaastro@gmail.com

LAUDREISA PANTOJA<sup>3</sup>

L.PANTOJA

e-mail: laudreisa@hotmail.com

JOSÉ ALEXANDRE RODRIGUES DE LEMOS<sup>1,2</sup>

J.A.R.LEMOS

e-mail: jose.alexandre@icould.br

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá. CEP 66075-110.

Caixa postal 479.

Belém - Pará - Brasil

<sup>2</sup>FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ

Laboratório de biologia celular e molecular

Rua dos Caripunas, 2109 - Batista Campos CEP 66033-000

Belém - Pará - Brasil

<sup>3</sup>HOSPITAL OPHIR LOYOLA

Av. Magalhães Barata, 992 - São Brás CEP 66060-281

## AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE CASO RARO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA

L.T.V.M.FRANCES<sup>1,2</sup>, A.L.MAIA<sup>1,2</sup>, T.S.GONÇALVES<sup>2</sup>,  
I.B.RAMOS<sup>1,2</sup>, J.A.A.CASTRO<sup>2</sup>, L.PANTOJA<sup>3</sup>, J.A.R.LEMOS<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

<sup>2</sup>FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ

<sup>3</sup>HOSPITAL OPHIR LOYOLA

Autor Correspondente: Larissa Tatiana Valente Martins Francês, Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará, Rua dos Caripunas, 2109 - Batista Campos, CEP 66033-000, Belém - Pará – Brasil.

### RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica tendo como característica principal a presença do cromossomo Filadélfia, resultante da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 (genes *ABL*) e 22 (gene *BCR*). A média de idade ao diagnóstico é de 55 anos. Geralmente diagnosticado na fase crônica, podendo progredir para fase acelerada e crise blástica. Atualmente a adesão ao tratamento é o fator de prognóstico mais importante na LMC e o uso do mesilato de imatinibe tem induzido resposta hematológica rápida e completa. Durante o monitoramento a resposta ao tratamento pode ser definida como ótima, alerta ou falha. Em crianças a LMC é rara e constitui 3% das leucemias da infância e adolescentes com incidência anual de 1:1.000.000 de crianças. A idade média de diagnóstico infantil é de 11 a 12 anos, sendo mais raro ainda em crianças com menos de 04 anos de idade. Este artigo relata um caso de LMC em uma criança com três anos e 10 meses de idade, tendo acompanhamento clínico e laboratorial por 2 anos. Observou-se que mesmo tendo o transcrito de pior prognóstico, apresentou resposta molecular completa ao uso de ITC e mantém resposta até o presente momento. Porém ainda é necessário mais relatos na literatura sobre LMC nas crianças para compreendermos melhor o comportamento da doença e o uso dos ITCs nessa faixa etária.

Palavras chaves: LMC, LMC em crianças, mesilato de imatinibe.



## **ABSTRACT**

Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative disease whose main characteristic is the presence of the Philadelphia chromosome resulting from the translocation between the long arms of chromosomes 9 (ABL gene) and 22 (BCR gene). The disease is commonly diagnosed at the age of 55. Usually the diagnosis is made in the chronic phase, which may progress to accelerated phase and blast crisis. Currently, the adherence to treatment in patients with CML is the most important prognostic factor and the use of imatinib mesylate has induced a rapid and complete hematological response. During the patients' monitoring the response to treatment can be defined as optimal, warning or failure. The CML in children is rare and represents 3% of children and adolescents' leukemia with an annual incidence of 1:1,000,000 of children. The diagnosis in children is done mainly at the age of 11 to 12 years, and under the age of 4 the diagnosis is rare. This article reports a case of CML in a child with three years and 10 months of age, with clinical and laboratory monitoring during 2 years. It was observed that even having described the worst prognosis, presented a complete molecular response to the use of tyrosine-kinase inhibitor (TKI) and maintains response until now. However it is still necessary more reports about CML in children to a better understanding of disease's behavior and the use of TKIs in this age group.

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. RELATO DE CASO.....</b>	<b>12</b>
<b>3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5. ANEXO.....</b>	<b>17</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>18</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa crônica consequente da mutação adquirida que afeta as células precursoras hematopoiéticas. Essa mutação que dá origem ao cromossomo Filadélfia (Ph) é resultante da translocação, recíproca e balanceada, entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 [(t(9:22) (q34; q11)] identificado inicialmente em 1960<sup>1</sup>.

Representa 20% das leucemias nos adultos, sua incidência anual é de 1,6 /100.000 habitantes por ano, e discreta predominância do sexo masculino na proporção de 1,4: 1. A média de idade ao diagnóstico é de 55 anos, sendo que menos de 10% dos casos ocorre em pacientes com menos de 20 anos de idade <sup>1,2</sup>.

A LMC constitui 2 a 3% das leucemias nas crianças, com incidência de 0,6 a 1,2 milhões/crianças/ano. Sua incidência aumenta com idade, sendo 0,7 milhões/crianças/ano em pacientes de 1 – 14 anos e 1,2 milhões/crianças/ano nos adolescentes<sup>3</sup>. De modo geral, a média de idade ao diagnóstico é 11 anos, com um leve predomínio do sexo masculino sobre o feminino, assim como nos adultos, na proporção de 1,2: 1 <sup>3</sup>. Em crianças com menos de 04 de anos de idade é rara com poucos relatos na literatura <sup>4</sup>.

A História natural da doença é a progressão da fase crônica para fase acelerada e posterior crise blástica<sup>3,5</sup> conforme Tabela 1.

**Tabela 1:** Fases da Leucemia Mielóide Crônica de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>5</sup>:

FASE CRÔNICA	FASE ACELERADA	FASE BLÁSTICA
- Ausência de critérios de fase acelerada ou blástica	- Blastos 10-19% no SP ou MO; - Plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /L (não relacionada à terapêutica); - Plaquetas >1000 x 10 <sup>9</sup> /L (apesar da terapêutica); - Basófilos ≥ 20% no SP; - Leucocitose crescente apesar da terapêutica; - Esplenomegalia apesar da terapêutica; - Evolução clonal por citogenética	- Blastos ≥20% no SP OU MO; - Sarcomas granulocíticos

MO –Medula Óssea e SP – Sangue Periférico

Antes da era do tratamento com a terapia molecular o prognóstico da doença era ruim e as terapias somente paliativas <sup>6</sup>. A introdução dos inibidores de tirosino cinase (ITC), como o Mesilato de Imatinibe (MI), tem revolucionado o tratamento da LMC. Ele é um inibidor específico da proteína bcr-abl, e foi aprovado para uso em 2002, como primeira linha de tratamento nas LMC baseado nas altas taxas de resposta citogenética e molecular, assim como eficácia e tolerabilidade superior a outras terapias como Interferon alfa<sup>7</sup>.

A seguir é descrito um caso raro de LMC na infância, que iniciou o tratamento com MI e teve acompanhamento clínico e laboratorial.

## 2. RELATO DE CASO

Em março de 2013, deu entrada na Fundação Hemopa, paciente do sexo masculino, 3 anos e 10 meses de idade, pesando 14,200 kg, procedente de Mãe do Rio – Pará, cursando com queda do estado geral, mal estar, fraqueza, palidez, febre persistente e aumento do volume abdominal com piora progressiva nas últimas 2 semanas. Referia aparecimento de nódulos na região do pescoço bilateral. Negava outras intercorrências. Ao exame físico apresentava palidez cutâneo mucosa (3+++/4+), linfadenomegalia cervical bilateral de aproximadamente 3cm, hepatoesplenomegalia de 8 e 10 cm do rebordo costal direito e esquerdo respectivamente, leve edema dos membros inferiores e os demais sistemas sem anormalidades. Cursava com leucocitose acentuada e desidrogenase láctea (DHL) elevada conforme tabela 2, 3. Os exames de bioquímica apresentaram valores dentro dos parâmetros de referência conforme tabela 4.

**Tabela 2:** Resultado de hemograma completo.

DATA	HB	HT	Leuc	Seg	Eos	Baso	Bast	Meta	Mielo	Promielo	Blastos	Plaq
19/03/13	9,10	25,20	756.000	19%	3%	5%	15%	17%	25%	5%	2%	408.000
19/04/13	7,9	25,2	17.030	53%	6%	1%	0	0	0	0	0	218.000
12/06/13	10,2	32,5	12.200	30%	8%	0	1%	0	0	0	0	388.000
23/04/14	9,3	30	12.180	41,6%	5,7%	0,2%	0	0	0	0	0	472.000
20/05/15	9,5	29,7	10.400	50%	5%	0	0	0	0	0	0	363.000
05/10/15	9,8	30,5	7.900	28%	13,7%	0,8%	0	0	0	0	0	343.000

HB: hemoglobina gr/dl, HT: hematócrito %, Leuc: leucócitos, Seg: segmentados, Eos: eosinófilos, Baso: basófilos, Bast: bastonetes, Meta: metamielócitos, Mielo: mielócitos, Promielo: promielócitos, Plaq: plaquetas.

**Tabela 3:** Resultados dos exames de PCR para detecção dos transcritos do BCR-ABL (b2a2 e b3a2) e exame bioquímico de DHL.

DATA	Transcrito	LOG	DHL
19/03/13	B2A2	-0,38	1.332
19/04/13	B2A2	-0,3	269
12/06/13	B2A2	-0,85	–
23/04/14	B3A2	-1,94	277
20/05/15	B2A2	-3,71	608
05/10/15	B2A2	-3,51	722

DHL: desidrogenase láctica

**Tabela 4:** Resultados dos exames bioquímicos.

DATA	TGO	TGP	Na	K	FA	GGT
19/03/2013	-	22	145	5	-	-
19/04/2013	26	20	136	4,2	574	-
12/06/2013	-	-	-	-	-	-
23/04/2014	59	24	139	4,3	156	-
20/05/2015	32	13	-	-	-	-
05/10/2015	47	24	139	4,8	459	11

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: transaminase glutâmico-oxalacética, Na:sódio, K:potássio, FA: fosfatasealcaliana, GGT: gama GT

O Mielograma foi hiper celular compatível com Leucemia Mielóide Crônica. Foi então encaminhado para o Hospital Ophir Loyola, que é o hospital de referência para oncologia do estado, para avaliação e tratamento.

Iniciado o tratamento com hidroxiuréia 50mg/kg/dia VO e Interferon Alfa 3.000.000UI SC 3 vezes na semana, devido à elevada leucocitose, e solicitado pesquisa molecular de BCR-ABL. Após o resultado positivo para o transcrito b2a2 com o log - 0,38 foi iniciado o tratamento com MI na dose de 200mg/m<sup>2</sup>. Com a melhora clínica e laboratorial ele recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com os seguintes resultados de exames: HB: 9,30 gr/dl, HT: 28,5% , VCM: 80,5fl, RDW: 19,50%, leucócitos: 93100mm<sup>3</sup>, eosinófilos: 7%, basófilos: 2%, blastos: 2%, bastões: 1%, segmentados: 53%, linfócitos: 13%, monócitos: 12%, Plaquetas: 345000 µL, fosfatase alcalina: 590 U/L, uréia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, TGO, TGP foram dentro dos parâmetros de referencia normais. Exame físico com linfadenomegalia cervical bilateral 1 cm, hepatoesplenomegalia de 1 e 4 cm do rebordo costal direito e esquerdo respectivamente.

Depois de 1 mês foi realizado ajuste de dose da medicação devido aumento do peso para 400mg/m<sup>2</sup>. Apresentou náuseas e vômitos com o uso de MI, entretanto foi controlado com o uso anti-eméticos. Também foram realizados, após 1 ano e 6 meses de tratamento, mielograma com imunofenotipagem por citometria de fluxo que foram normais, sem sinais de doença.

Assim como os controles de PCR para BCR-ABL que demonstraram redução do log, com o último resultado apresentando -3,51 log.

O *score* prognóstico utilizado foi o EUTOS com o valor 61 classificado com baixo risco.

### 3. DISCUSSÃO

Nas crianças, 85% dos casos de LMC são diagnosticados na fase crônica assim como nos adultos. O presente caso teve seu diagnóstico em fase crônica e apresentou sintomas como astenia, fadiga e esplenomegalia volumosa que são frequentes nessa faixa etária<sup>4,8,9</sup>. A contagem leucocitária no momento do diagnóstico foi maior que nos adultos, com mediano número de leucócitos de  $240 \times 10^9/L$ , apresentando anemia e trombocitose, o que é frequente em torno de 60% das crianças, assim como nos adultos.

O aspirado de medula óssea típico é extremamente hiper celular, com menos de 20% de mieloblastos e promielócitos do total de todas as células nucleadas, assim como do paciente em questão. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a Leucemia Mielomonocítica Juvenil que apresenta Ph negativo<sup>10</sup>.

Não existe um consenso no manejo das crianças com LMC, e o seu acompanhamento e tratamento são baseados nos protocolos utilizados nos adultos, porém existem algumas limitações ao uso como os *scores* prognósticos onde os critérios utilizados não são voltados para essa faixa etária<sup>11</sup>. Apesar disso utilizamos neste paciente o EUTOS usado para o tratamento com MI e de acordo com ele, foi considerado de baixo risco. Porém, as definições da resposta hematológica, molecular e citogenética que nos auxiliam no tratamento desses pacientes são amplamente utilizadas nas crianças<sup>12</sup>Tabela 5.

**Tabela 5:** Definições de resposta Hematológica, Citogenética e Molecular<sup>12</sup>

<b>RESPOSTA HEMATOLÓGICA</b>	<b>RESPOSTA CITOGENÉTICA (em, no mínimo, 20 metáfases)</b>	<b>RESPOSTA MOLECULAR (PCR quantitativo em sangue periférico)</b>
- Leucócitos $<10.000/mm^3$ ; - Basófilos $<5\%$ , no sangue periférico; - Plaqueta $<140.00/mm^3$ ; - Ausência de células imaturas no sangue periférico; - Ausência de esplenomegalia	- Completa: 0% Ph+  - Parcial: 1%-35% Ph+  - Menor: 36%-65% Ph+  - Mínima: 66%-95% Ph+  - Ausência: $>95\%$ Ph+	- Completa: transcrito BCR-ABL indetectável  - Maior: redução = ou $> 3$ log, conforme escala internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL $<$ ou = a 0,1%)  -Incompleta: relação BCR-ABL/ABL $> 0,1\%$

O paciente entrou em resposta hematológica após 3 meses de tratamento reduzindo os níveis de leucócitos e ausência de células imaturas no sangue periférico, e da esplenomegalia.

O tratamento com o MI como primeira linha na LMC infantil é monitorado de acordo com as recomendações do *European LeukemiaNet*, que orientam a realização da pesquisa de BCR-ABL para diagnóstico e acompanhamento de 3, 6, 12 meses e a qualquer momento, definindo desse modo os tipos de resposta<sup>13</sup>.

**Tabela 6:** Definição de resposta ao ITC (qualquer um) como primeira linha de tratamento<sup>13</sup>.

PERÍODO DE TRATAMENTO	Ótima	Alerta	Falha
3 meses	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ e\ou Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $>10\%$ e\ou Ph+ 36 – 95%	Sem qualquer resposta hematológica e\ou Ph+ $> 95\%$
6 meses	BCR-ABL1 $<1\%$ e\ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1 – 10% e\ou Ph+ 1 - 35%	BCR-ABL1 $>10\%$ e\ou Ph+ $>35\%$
12 meses	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	BCR-ABL1 $>0.1 - 1\%$	BCR-ABL1 $>1\%$ e\ou Ph+ $>0$
A qualquer momento	BCR-ABL $\leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7, or 7q)	Perda de CHR Perda de CCyR Confirmada perda de MMR Mutações CCA / Ph+

**CCA\Ph-:** anormalidades clonais cromossômicas em células Ph-.

**CHR:** Resposta Hematológica Completa

**CCyR:** Resposta Citogenética Completa

**MMR:** Resposta Molecular Maior

O paciente alcançou a reposta ótima aos 3 meses após o início do tratamento com o MI, apresentando redução de -0,3 log (0,1% de transcrito) e se mantém em reposta ótima até presente momento com resultado de -3,51 log (0,01% de transcrito)<sup>13</sup>.

Apesar de cursar um transcrito desfavorável (b2a2), com pior resposta ao tratamento<sup>14</sup>, o paciente apresentou resposta molecular já aos 3 meses pós tratamento, e mesmo com a mudança no transcrito (b3a2), não houve alteração na sua resposta.

Em relação aos efeitos colaterais do uso do MI, o paciente apresentou náuseas e vômitos que foram controlados com uso de medicação sintomática, não sendo necessária suspensão nem ajuste de dose. Os efeitos colaterais ocorrem com menos intensidade que nos adultos, e os mais comumente observados são artralgias, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia, rush cutâneo, elevação de TGO e TGP, letargia, ganho de peso e citopenia<sup>8</sup>.

#### **4. CONCLUSÃO**

O uso de MI como primeira linha nas LMC revolucionou seu tratamento com o alcance e sustentação da resposta molecular, melhora na qualidade de vida, porém na faixa etária infantil ainda são necessários mais estudos para avaliarmos os critérios utilizados para acompanhamento, monitoramento da doença, e melhor tratamento para as crianças com LMC.



## ANEXO

### CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ

#### Validação de genes relacionados à insensibilidade/resistência aos inibidores de quinases em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Paciente: Adrielson Santos de Sousa Prontuário: 072700  
Médico: Diana Tetiana Valente Martins Gomes

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada citogeneticamente pelo cromossomo Philadelphia (Ph) e molecularmente pela formação do fusão *BCR-ABL*. Este gene codifica a oncoproteína p210, que tem atividade tirosina-quinase, o que confere uma vantagem adaptativa às células Ph<sup>+</sup>.

O mesilato de imatinib é um inibidor de transdução de sinal que age especificamente na p210. A maioria dos pacientes tem um rápido declínio da carga de células leucêmicas maduras quando em tratamento com imatinib, mas não é eficiente na eliminação da doença residual mínima. Alguns estudos, concluíram que o imatinib reduz a população de células leucêmicas diferenciadas com eficiência, porém não tem o mesmo efeito sobre a população celular que dirige esta doença, as células leucêmicas CD34<sup>+</sup>/CD33<sup>+</sup> que conseguem manterem-se vivas durante o tratamento.

Considerando que as células leucêmicas indiferenciadas, de alguma forma, são resistentes ao tratamento com imatinib, nosso trabalho tem como objetivo identificar os genes que atuam na imortalidade das células CD34<sup>+</sup>/CD33<sup>+</sup>, os quais seriam potenciais candidatos a novos alvos para terapia e/ou monitorização molecular.

Serão coletadas amostras de sangue periférico dos pacientes em tratamento com imatinib em qualquer fase doença.

Os resultados obtidos através de nossa pesquisa podem identificar novos indicadores de resposta terapêutica, que ajudarão no direcionamento para o tratamento. Não há retorno imediato com sua participação, porém sua ajuda trará um grande retorno a médio prazo para a melhor compreensão da doença.

Convidamos você a participar desse estudo, lembrando que as amostras que serão utilizadas na pesquisa serão as mesmas coletadas pelo o seu médico para os exames de rotina.

1. Eu concordo em participar deste estudo, permitindo que as amostras coletadas para exames de rotina sejam utilizadas para fins de pesquisa.
2. Eu sei que meus dados não serão fornecidos a ninguém fora do HEMOPA, a menos que eu autorize.
3. Eu sei que se eu desisti, a qualquer momento, de participar do estudo o meu atendimento não será prejudicado.
4. Em caso de dúvidas sobre este assunto, poderei entrar em contato com o doutor orientador do estudo para maiores esclarecimentos :
  - Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos .....tel: 32429100 / HEMOPA
5. Eu estou ciente de que este documento ficará arquivado em meu prontuário e que uma cópia assinada deste consentimento será fornecida, quando solicitada, aos outros pacientes deste estudo.

Adriana Evangelista Santos  
Paciente ou Responsável

[Assinatura]  
Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos

Belém, .....15/03/13.....

Hora: .....9:00h.....

## 6. REFERÊNCIAS

1. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):258-65.
2. Bollmann PW, d Giglio, A. Leucemia Mieloide Crônica: passado, presente, futuro: revisão. *Einstein ( São Paulo )*. 2011;9(2):236-43.
3. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British Journal of Haematology*. 2014;167(1):33-47.
4. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119(8):1821-30.
5. Almeida A, Castro I, Coutinho J, Guerra L, Marques H, Pereira AM. Recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of chronic myeloid leukemia. *ActaMedica Portuguesa*. 2009;22(5):537-44.
6. Horváth A BM. Follow-up of childhood chronic myelogenous leukemia with monitoring the BCR-ABL fusion gene expression in peripheral blood. *Romanian Journal of Morphology and Embryology. Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. 2011.
7. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1698-707.
8. Suttorp M, Eckardt L, Tauer JT, Millot F. Management of chronic myeloid leukemia in childhood. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2012;7(2):116-24.
9. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: Use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:368-76.
10. Nikumbh DBW, J. V.; Kshirsagar, V. Y.; Desai, S. R.; Jagtap, S. V.; Khedkar, J. K. Adult Type - Chronic Myeloid Leukemia in Childhood: A Case Report. *JKIMSU*. 2012; Vol. 1(1):113-7.
11. Hijiyá N, Millot F, Suttorp M. Chronic Myeloid Leukemia in Children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):107-19.

12. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6041-51.
13. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
14. Malhotra KP, Sharma CB, Jain J, Grover RK. Is b3a2 a better prognostic variant in childhood chronic myeloid leukemia? *Journal of Postgraduate Medicine*. 2010;56(3):221-2.