



ISSN: 2230-9926

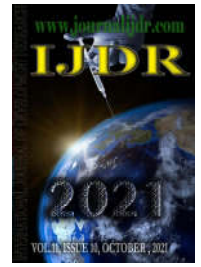
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 10, pp. 51369-51372, October, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23159.10.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA EM USO DE RUXOLUTINIBE DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA DA REDE PÚBLICA DO ESTADO DO MARANHÃO

Luciana Alencar Fialho Bringel^{1,*}, Tula Alves Borges de Siqueira², Camila Freitas de Andrade Rodrigues³, Igor Marcelo Castro e Silva⁴ and Gilnara Fontinelle Silva⁵

¹Médica Residente do Programa de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA); ^{2,3}Médica Hematologista – Hospital de Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho.

⁴Professor do departamento de Patologia – UFMA; Preceptor médico do Programa de Clínica Médica e Geriatria do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA); ⁵Médica Hematologista – Hospital de Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho; Preceptora médica do Programa de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 14th August, 2021

Received in revised form

28th September, 2021

Accepted 16th October, 2021

Published online 30th October, 2021

Key Words:

Mielofibrose,
Ruxolutinibe,
Saúde Pública.

*Corresponding author:

Luciana Alencar Fialho Bringel

ABSTRACT

A mielofibrose primária (MFP) é classificada como neoplasia mieloproliferativa (NMP) que apresenta como alteração básica a hematopoiese ineficaz secundária a um distúrbio clonal de células-tronco. Atualmente, a terapia medicamentosa para MFP não tem obtido sucesso na mudança da história natural da doença, sendo o transplante alogênico de medula o único tratamento capaz de proporcionar cura. Estudos recentes como COMFORT I e COMFORT II, demonstram como nova opção de droga, o Ruxolutinibe, inibidor da JAK2 com atuação sobre citocinas inflamatórias, suprimindo-as, agindo assim, sobre os sintomas constitucionais e a organomegalia. Esta medicação tem consistência para ser introduzido como primeira linha naqueles casos classificados como risco alto ou risco intermediário alto, devido aos excelentes resultados obtidos nos trabalhos. Neste trabalho, relatamos 5 casos de pacientes com Mielofibrose Primária em uso de Ruxolutinibe atendidos em um Hospital de Referência Oncológica da Rede Pública do Estado do Maranhão.

Copyright © 2021, Luciana Alencar Fialho Bringel et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Luciana Alencar Fialho Bringel, Tula Alves Borges de Siqueira, Camila Freitas de Andrade Rodrigues, Igor Marcelo Castro e Silva and Gilnara Fontinelle Silva. "Série de casos de pacientes diagnosticados com mielofibrose primária em uso de ruxolutinibe de um hospital de referência oncológica da rede pública do estado do maranhão", *International Journal of Development Research*, 11, (10), 51369-51372.

INTRODUCTION

A mielofibrose primária (MFP) é classificada como neoplasia mieloproliferativa (NMP), doença mieloide crônica em que ocorre alteração na proliferação da linhagem mieloide. Integra este grupo ainda policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia neutrofilica crônica e outras entidades menos conhecidas. (ARBER, *et al.*, 2016). Dentro das NMP, os genes que apresentam maior frequência de mutações são *JAK2*, *CARL* E *MPL*. A presença do *JAK2* mutado, por exemplo, foi encontrada em aproximadamente 95% dos pacientes com PV e cerca de 65% nos casos de TE e MFP (BAXTER, *et al.*, 2005).

Além destas alterações genéticas, tidas como essenciais para o surgimento da comorbidade, existem outras que atuam como fator de contribuição para a progressão da doença (TEFFERI, 2021). A MFP tem como alteração básica a hematopoiese ineficaz secundária a um distúrbio clonal de células-tronco. Tal falha, vem caracteristicamente acompanhada de fibrose de medula óssea ocasionada por citocinas originárias de megacariócitos atípicos neoplásicos, além de produção extramedular de células sanguíneas em diversos órgãos, sendo mais comumente baço e fígado (TEFFERI, 2000). Em estudo realizado nos Estados Unidos entre os anos de 2008 e 2010 foi evidenciado uma incidência de 1 a cada 100.000 habitantes por ano sem variação ao longo dos anos de estudo (MEHTA, *et al.*, 2013).

A maior prevalência foi encontrada no grupo populacional de idade mais avançada, com idade média de 67 anos ao diagnóstico com sobrevida média de 5,7 anos (CERVANTES, *et al.*, 2008). Os pacientes costumam apresentar-se com quadro clínico de astenia por anemia grave e hepatoesplenomegalia de grande monta, além de sintomas constitucionais como: febre ou sudorese noturna, perda ponderal, dor óssea e prurido (TEFFERI, 2021). A avaliação prognóstica é pautada em 5 preditores clínicos que formam o sistema de pontuação de prognóstico internacional dinâmico ou DIPSS. O DIPSS pode ser aplicada em qualquer momento durante o tratamento do paciente com MFP, e não apenas no diagnóstico.

Tabela 1. DIPSS

PREDITOR CLÍNICO	PONTUAÇÃO
Idade > 65 anos	1 ponto
Contagem de leucócitos > 25.000 / microL (> 25 x 10 ⁹ /L)	1 ponto
Hemoglobina <10 g / Dl	2 pontos
Células blásticas circulantes ≥1%	1 ponto
Sintomas constitucionais	1 ponto
Contagem de plaquetas <100.000 / microL	1 ponto
Anemia com necessidade de transfusão	1 ponto
Cariótipo desfavorável	1 ponto

Fonte: Tabela adaptada de TEFFERI, 2021.

Após a soma destes pontos, os pacientes são categorizados segundo o tempo de sobrevida como: baixo risco (0 pontos), risco intermediário 1 (1 a 2 pontos), risco intermediário 2 (3 a 4 pontos) e alto risco (5 a 6 pontos). (TEFFERI, 2021) (PASSAMONTI, *et al.*, 2009) (CERVANTES, *et al.*, 2008). Em maiores centros, é possível ainda utilizar o sistema de pontuação de prognóstico baseado geneticamente ou GIPSS, feita inteiramente baseada no cariótipo do paciente e em algumas mutações driver (*CARL* tipo 1) e mutações de alto risco molecular como (*ASXL1*, *SRSF2*, *U2AF1 Q157*). Os pacientes, assim como no DIPSS, são também categorizados em 4 grupos: baixo risco, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco. (TEFFERI, *et al.*, 2018). Em 2016, a OMS estabeleceu critérios para o diagnóstico da mielofibrose primária associando caracteres clínicos, morfológicos e genéticos, sendo necessário a detecção obrigatoriamente de três critérios maiores e pelo menos um menor critério menor para o diagnóstico, de acordo com o exposto na tabela 2. (BARBUI, *et al.*, 2018).

Tabela 2. Critérios Diagnósticos de Mielofibrose Primária

MFP – CRITÉRIOS MAIORES
1. Presença de proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada por reticulina e / ou fibrose de colágeno graus 2 ou 3.
2. Não atender aos critérios da OMS para TE, PV, BCR-ABL1+ CML, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides.
3. Presença de mutação <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> ou, na ausência dessas mutações, presença de outro marcador clonal ou ausência de mielofibrose reativa.
MFP – CRITÉRIOS MENORES
1. Anemia não atribuída a uma condição comórbida
2. Leucocitose $\geq 11 \times 10^3$
3. Esplenomegalia palpável
4. LDH acima do LSN
5. Leucoeritroblastose

Fonte: Tabela adaptada de BARBUI, *et al.*, 2018.

Atualmente, a terapia medicamentosa para MFP não tem obtido sucesso na mudança da história natural da doença, mas sim no aumento de sobrevida e qualidade de vida. O único tratamento capaz de proporcionar cura é o transplante alogênico de medula, porém sempre baseado no risco-benefício de acordo com a especificidade de cada paciente. As evidências mostram que para o grupo de baixo risco, a conduta expectante tem sido a melhor estratégia. (TEFFERI, 2021). Nos casos de associação entre MFP e esplenomegalia, a hidroxiureia é a primeira linha de tratamento, com eficácia demonstrada na redução das dimensões do baço, apesar de efeitos adversos como a própria mielossupressão. (TEFFERI, 2021). Existe ainda como linha de tratamento para casos refratários, o inibidor da *JAK2* conhecido como Ruxolutinibe, com atuação na MFP sobre as

citocinas inflamatórias, suprimindo-as, agindo, assim, sobre os sintomas constitucionais e a organomegalia. Avaliado nos estudos COMFORT I e COMFORT II, esta droga pode ser introduzida até em primeira linha naqueles casos classificados como risco alto ou risco intermediário alto, devido aos excelentes resultados (VERSTOVSEK, *et al.*, 2012) (HARRISON, *et al.*, 2012). Demais drogas inibidoras da *JAK* tem sido estudadas nos últimos anos, como omelotinibe, pacritinibe e fedratinibe, sendo este último já aprovado para uso pelo FDA (Federal Drug Administration) (TEFFERI, 2021). Considerando tratar-se de uma doença rara com tratamento que apresenta impacto na qualidade de vida e sobrevida destes pacientes, neste trabalho relatamos 5 casos de pacientes com Mielofibrose Primária em uso de Ruxolutinibe atendidos em um Hospital da Rede Pública do Estado do Maranhão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, através da análise de prontuários de pacientes atendidos entre os anos de 2013 e 2021 em Hospital de Referência Oncológica da Rede Pública do Estado do Maranhão. Critérios de inclusão: foram incluídos no estudo todos os pacientes já diagnosticados com MFP por biópsia de medula e que estão obrigatoriamente em atual uso de Ruxolutinibe como terapêutica básica. Critérios de exclusão: não estar em uso da droga referida ou não ter o diagnóstico de mielofibrose primária já fechado. O presente estudo não tem conflito de interesses.

DISCUSSÃO

Os pacientes descritos são acompanhados em Hospital de Referência Oncológica da Rede Pública do Estado do Maranhão e estão em uso de Ruxolutinibe com diagnóstico de mielofibrose primária confirmado. Foi observado que estes pacientes, em sua maioria, foram diagnosticados acima dos 65 anos, exceto P1. Este achado é semelhante ao relatado por Cervantes *et al* em 1998, sendo mais comum em maiores de 65 anos, mas que jovens abaixo de 55 anos não estão livres da enfermidade. Quando a MFP é diagnosticada em pacientes jovens, a melhor compreensão do prognóstico é imperativa, uma vez que há a possibilidade de utilizar de estratégias com potencial cura nesta população. (CERVANTES, *et al.*, 1998) (MESA, *et al.*, 1999). Ao diagnóstico, foi calculado o DIPSS nos 5 pacientes, sendo 1 pertencente ao grupo de risco intermediário 1 (P1), 3 de risco intermediário 2 (P2, P4 e P5) e 1 de alto risco (P3). É sabido que a classificação tem relação direta com o tempo de sobrevida global do paciente com MFP, tendo a avaliação dos pacientes de baixo risco uma sobrevida média não alcançada nos estudos de Cervantes em 2009; já aqueles estratificados como intermediário 1, como o paciente P1 descrito neste trabalho, tem na literatura relato de expectativa de 14,2 anos, corroborando com os 8 anos já vividos pelo mesmo. Os grupos intermediários 2 e alto risco, apresentam sobrevida, respectivamente, de 4 e 1,5 anos, menor do encontrado no trabalho, uma vez que o P3 diagnosticado há 5 anos em alto risco, segue em acompanhamento clínico. (PASSAMONTI, *et al.*, 2009). Os pacientes estão em uso de Ruxolutinibe, o único inibidor da *JAK2* aprovado no Brasil para o tratamento da MFP, droga que tem como tem como principal atuação a inibição da cascata de sinalização *JAK-STAT* desregulada nos pacientes portadores de MFP, porém não seletivo para a mutação *JAK2*, o que justifica sua eficácia também nos pacientes negativos para tal mutação. Sua autorização para tratamento da MFP foi assegurada por 2 grandes ensaios clínicos randomizados: COMFORT-I e COMFORT-II. Nestes trabalhos, a medicação foi introduzida para pacientes em todos os grupos de risco para controle de esplenomegalia e sintomas constitucionais. (CERVANTES & PEREIRA, 2016) (VERSTOVSEK, *et al.*, 2012) (HARRISON, *et al.*, 2012). O estudo COMFORT-I conseguiu demonstrar redução de 35% ou mais no volume do baço após 24 semanas de uso da medicação em 41,9% dos pacientes testados para uso da droga comparados com 0,7% do grupo placebo. A melhora da esplenomegalia foi mantida em 67% daqueles que usaram o ruxolutinibe por 48 semanas ou mais.

DESCRIBÇÃO DOS CASOS

Tabela 3. Dados Relativos aos 5 pacientes diagnosticados com mielofibrose primária em uso de Ruxolitinibe

	P1	P2	P3	P4	P5
SEXO	F	M	M	M	F
ANO (D)	2013	2020	2016	2019	2020
I (D)	47	68	65	68	72
I (At)	55	69	70	70	73
HB (D)	15	7,2	9,5	7,3	9,8
LEUCO (D)	8700	2600	15890	4760	11360
BLASTOS (D)	A	A	1%	A	A
SINTOMAS (D)	P	P	P	P	P
BAÇO (D)	A	P	P	P	A
DIPSS	1	4	5	4	4
HB (At)	10,4	7,7	10	6,9	8,7
LEUCO (At)	6000	3400	11280	7910	3960
BLASTOS (At)	A	A	2%	A	A
BAÇO (At)	A	A	A*	P	A
DI DROGA	2018	2020	2021	2019	2020

Notas: 1) I (D): Idade ao diagnóstico. 2) I (At): Idade atual. 3) HB (D): hemoglobina ao diagnóstico. 4) LEUCO (D): leucócitos ao diagnóstico. 5) BLASTOS (D): presença de blastos ao diagnóstico. 6) SINTOMAS (D): sintomas constitucionais ao diagnóstico. BAÇO (D): esplenomegalia ao diagnóstico. 8) Demais (At): Atual. 9) DI: data de início. 10) M: masculino. 11) F: feminino. 12) A: ausente. 13) P: presente. 14: A*: ausente após esplenectomia. Fonte: Elaborado pelos autores.

Consolidando estes dados, o estudo COMFORT-II apresentou a comparação do uso do Ruxolitinibe com a melhor terapia disponível, demonstrando que 28% dos pacientes do grupo de uso da medicação apresentaram uma atenuação de no mínimo 35% nas dimensões esplênicas, em detrimento de 0% do grupo controle. A duração mediana da resposta com ruxolitinibe não foi atingida durante a pesquisa, uma vez que 80% dos pacientes ainda apresentavam resposta significativa ao final do acompanhamento médio de 12 meses. Os pacientes do grupo ruxolitinibe tiveram uma melhora dos sintomas constitucionais e nas medidas gerais de qualidade de vida (VERSTOVSEK, *et al.*, 2012) (HARRISON, *et al.*, 2012). O estudo ERNEST acompanhou 1292 pacientes por 10 anos em 5 países comparando os pacientes tratados com hidroxuureia (HU) e ruxolitinibe (RUXO) com diagnóstico de MFP. Os resultados evidenciaram que no grupo em uso de RUXO houve redução do risco de morte em 73% em comparação com o grupo que recebeu a HU, além disso foi demonstrado uma maior sobrevida dos pacientes classificados como alto risco em uso de RUXO em relação à hidroxuureia (6,4 x 3 anos). (GUGLIELMELLI, *et al.*, 2021). Os 5 pacientes descritos no presente trabalho apresentaram em sua totalidade melhora dos sintomas constitucionais após início da medicação, principalmente astenia, por ser a maior queixa descrita no primeiro atendimento.

Melhora esta definida pelo próprio paciente subjetivamente quando questionado em consulta de retorno. O paciente P3, além de astenia, referia importante perda ponderal e sudorese noturna que o fez iniciar a investigação do quadro. Quando avaliados no primeiro atendimento acerca da esplenomegalia apenas P2, P3 e P4 apresentavam tal achado, com respectivamente, 9cm, 7cm e 5cm ao exame físico. Após a introdução da medicação, foi observado involução completa do órgão em P2, observada por ultrassonografia de abdome total de maio 2021; uma redução de 50% do volume em P4 também pelo mesmo método de janeiro 2021; em contrapartida, P3 apresentou progressão da organomegalia com necessidade de esplenectomia em maio de 2021. De acordo com os estudos que embasam o uso do Ruxolitinibe, os eventos adversos mais descritos foram a presença de anemia e trombocitopenia. O grupo em uso da droga evoluiu com maior queda de hemoglobina se comparado ao grupo placebo, achado este mais encontrado após 8 a 12 semanas de tratamento, porém raramente levaram à necessidade de descontinuação da medicação, com alternativas de redução de dose ou mesmo controle com terapia transfusional. A trombocitopenia também foi descrita, porém sem elevação de eventos hemorrágicos. Tais achados foram encontrados nos pacientes relatados neste trabalho, que permanecem com necessidade de suporte hemoterápico.

Convém destacar que, P2 não tolerou a dose recomendada de 30mg/dia pelos eventos já descritos acima, sendo reduzido para 15mg/dia alternado com 30mg/dia com boa resposta clínica, hematológica e de imagem. Os demais pacientes seguem com doses de 30mg/dia. O preconizado para início de terapia é 40mg/dia se plaquetas acima de 200.000/microlitro; 30mg/dia quando entre 100.000 e 200.000/microlitro e 10 mg/dia se, a contagem plaquetária for abaixo de 100.000/microlitro. (CERVANTES & PEREIRA, 2016) (VERSTOVSEK, *et al.*, 2012) (HARRISON, *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

Diante de tais achados e embasados pela literatura, convém afirmar que houve benefício no uso de Ruxolitinibe em pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária, que se apresentam ao diagnóstico ou mesmo durante sua evolução esplenomegalia e sintomas constitucionais. Foi possível observar importante redução de organomegalia e melhora clínica, refletindo diretamente na qualidade de vida dos pacientes com possível impacto na sobrevida do paciente com alto risco. Esta terapia se mostra importante neste grupo de pacientes, especialmente quando consideramos que ainda não há terapia, além do transplante alogênico de medula, com proposta de cura para esta enfermidade.

REFERÊNCIAS

- ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood Journals*, 2016. 127(20), 2391–2405.
- BARBUI, T., *et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal*, 2018. 8(2).
- BAXTER, E. J., *et al.* Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet*, 2005. 365(9464), 1054–1061.
- CERVANTES, F., & PEREIRA, A. Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood Journals*, 2016. 129(7), 832–837.
- CERVANTES, F., *et al.* Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *British Journal of Haematology*, 1998. 102(3), 684–690.
- CERVANTES, F., *et al.* New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood Journals*, 2008. 113(13), 2895–2901.

- GUGLIELMELLI, P., *et al.* Impact of Ruxolitinib on Survival of Patients with Myelofibrosis in Real World – Update of ERNEST (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms) Study. In: European Hematology Association, 26, 2021, Congresso Virtual. Anais eletrônicos: 2021. Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtualcongress/324566/paola.guglielmelli.impact.of.ruxolitinib.on.survival.of.patients.with.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>. Acesso em: 10 set. 2021.
- HARRISON, C., *et al.* JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(9), 787–798.
- MEHTA, J., *et al.* Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leukemia & Lymphoma*, 2013. 55(3), 595–600.
- MESA, R. A., *et al.* Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted county study, 1976-1995. *American Journal of Hematology*, 1999. 61(1), 10–15.
- PASSAMONTI, F., *et al.* A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood Journals*, 2009. 115(9), 1703–1708.
- TEFFERI, A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal Medicine* 2000 Apr 27;342(17):1255-65.
- TEFFERI, A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2021;96:145 – 162.
- TEFFERI, A., *et al.* GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*, 2018. 32(7), 1631–1642.
- VERSTOVSEK, S., *et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(9), 799–807.
