

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Adriano de Pádua Nakashima

PROCESSO Nº.: 50007768420218130439

SECRETARIA: Unidade Jurisdicional da Comarca de Muriaé

COMARCA: Muriaé

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: N. R. B. S.

IDADE: 61 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento/Procedimento Imatinibe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Cid 10 D 76.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Contenção do tumor, eliminação das dores, sem efeitos colaterais.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 50.197

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002182

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Há estudo comprovando a eficácia do medicamento Imatinibe, 400 mg, para tratamento de paciente portador de histiocitose de células de langerhans (Rosai-Dorfman), código CID D76.0 ?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme a documentação médica apresentada, datada de 27/07/2020, 07/01/2021, 30/01/2020 trata-se de NRBS, **61 anos**, em **acompanhamento** médico **hematológico**, apresentando **massa sólida expansiva em face lateral da coxa direita, no plano adiposo** da coxa à ressonância, com **diagnóstico imunohistológico compatível com doença de Rosai-Dorfman de partes moles** expressando os anticorpos CDK4, MDM2, INK4 e CD34 negativos e Proteína S-100 positivo, sendo **cl clinicamente classificada como histiocitose de sinusial com linfadenopatia maciça**. Fez uso de medicamento de primeira linha corticoide, com boa resposta inicial, entretanto a lesão voltou a crescer, com dor intensa. Recebeu Dasatinibe com melhora significativa do

quadro, sem manifestar efeitos colaterais. Necessita de Imatinibe, 400mg/dia, para evitar uso de quimioterapia com etoposide, vimblastina que tem o potencial de provocar neoplasia.

A **doença de Rosai-Dorfman**, também denominada **histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (SHML)**, consiste em uma **doença rara e benigna, geralmente auto-limitada**. Pertence ao grupo das histiocitoses primárias junto com a histiocitose de células de Langerhans e a doença de Erdheim-Chester. **Caracteriza-se por levar à superprodução de histiócitos, decorrente da emperipoese** (englobamento de linfócitos ou plasmócitos intactos no citoplasma dos histiócitos), que se acumulam nos linfonodos levando a dilatação dos seios linfonodais, que se tornam ingurgitados. **Sua etiologia é indefinida, embora haja casos associados com infecções virais e doenças autoimunes** (mediadas por IgG4). Histologicamente, as lesões da doença de Rosai-Dorfman são vagamente nodulares e claras no pequeno aumento. São compostas de um infiltrado misto de histiócitos grandes e pálidos, com nucléolos proeminentes, positivos para os marcadores da proteína S-100 e da lisozima CD68, mas negativos para CD1a (diferenciando-a da histiocitose de células de Langerhans). Plasmócitos são comuns, não raro com corpúsculos de Russell no citoplasma. O infiltrado inflamatório é policlonal, representando um processo reativo e não uma verdadeira neoplasia.

A doença é raramente observada após a segunda década de vida e não tem predileção por sexo, mas há uma discreta predominância em homens. A maior parte dos casos ser observada nas áreas mais pobres do globo terrestre. **Clinicamente se apresenta por linfonodomegalias cervicais indolor e maciça, febre, leucocitose com neutrofilia, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia policlonal.** Cursa tipicamente com **início insidioso, fase ativa prolongada e eventual remissão espontânea com recorrências subseqüentes. Pode acometer outras cadeias linfonodais** na seguinte ordem de frequência **cadeias inguinais, axilares e mediastinais, retroperitônio.**

Manifestações extranodais podem estar presentes em 30 a 40% dos casos, mais frequentes na: pele e partes moles (16%), cavidade nasal nasofaringe e seios paranasais (16%), olhos, pálpebras e órbitas (11%), ossos: temporal, da região orbitária (11%), glândulas salivares: parótida e submandibulares (7%) e sistema nervoso central: fossa intra-temporal, fossa pterigóide, meninges (7%). Manifestações cutâneas envolvendo pele e subcutâneo, ocorrem em 10% dos casos, usualmente como pápulas eritemato-acastanhadas ou eritemato-amareladas, localizadas ou disseminadas, sem localização particular e metade desses pacientes apresenta outro sítio extranodal associado. A doença no tecido mole isolado pode ocorrer como parte de um processo generalizado envolvendo os linfonodos ou pode envolver locais extranodais, independentemente do status do linfonodo. Nestes casos, a apresentação clínica é semelhante à da forma nodal. Quando baseado no nódulo geralmente regride espontaneamente, enquanto a doença no tecido mole isolado é de natureza indolente e pode recorrer anos ou mesmo décadas depois. As apresentações intratorácicas ocorrem em apenas 3% dos casos, podendo envolver as vias aéreas, pulmões, coração e, mais raramente, grandes vasos mediastinais. O acometimento da órbita e do globo ocular têm sido relatados, apresentando-se como massa retroorbitária e proptose na maioria das vezes. Pode ser observado lesões ósseas líticas, nódulos pulmonares e exantema. Geralmente, medula óssea e baço normalmente são poupados.

Exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética podem ser úteis para avaliar a extensão da doença. Na presença de linfadenomegalia cervical a PAAF ou biópsia linfonodal é útil para diagnóstico. O diagnóstico diferencial inclui várias neoplasias malignas linforreticulares como linfoma, doença de Hodgkin, histiocitose maligna e leucemia monocítica que apresentam características histopatológicas semelhantes. A presença de atipias na citologia e o curso clínico agressivo estabelecem o diagnóstico na

maioria dos casos. Rhinoscleroma, Granulomatose de Wegener e outras histiocitoses constituem também diagnósticos diferenciais. Manifestações extranodais na região da cabeça e pescoço têm sido significativamente mais comuns em pacientes com SHML e anormalidades imunológicas e tem sido descrita em pacientes com HIV. Alteração no sistema imune é considerada como fator de mau prognóstico, bem como o envolvimento do fígado trato respiratório inferior e rins. **O prognóstico depende da extensão da doença e dos órgãos acometidos, mas geralmente é autolimitada e a resolução espontânea costuma ocorrer em poucos anos, tendo bom prognóstico.** Os fatores que influenciam na recorrência e na velocidade desta ainda não estão bem entendidos. Foram relatadas mortes em decorrência da infiltração de órgãos vitais como o fígado. Na doença extranodal, a evolução é menos indolente e pode ser bem agressiva quando há envolvimento de órgãos vitais. Assim, existem relatos de casos crônicos e até fatais.

Não há um consenso com relação ao tratamento e o tratamento é controverso. Diversas modalidades têm sido tentadas como: cirurgia, antibioticoterapia, radioterapia, quimioterapia e esteróides, frequentemente combinados. Nenhum tratamento tem levado a resultados satisfatórios. Não existe protocolo ideal para o tratamento da SHML, por se tratar de uma patologia incomum, autolimitada e em muitas vezes não é necessário nenhum tratamento. O tratamento só é necessário em casos em que o aumento linfonodal ou do tecido extranodal induza importantes sintomas clínicos como obstrução de via respiratória ou compressão de órgãos vitais. **O papel da cirurgia é primariamente para biópsia da lesão e aliviar sintomas** que podem ser causados pela doença, **mas no tecido mole isolado pode prevenir a recorrência.** Entretanto **apesar da** ressecção cirúrgica, **é freqüente a recorrência loca em muitos casos.** O papel da radioterapia não é bem entendido, havendo relatos de resolução completa e outros sem resposta. A administração de esteróides induz freqüentemente ao

desaparecimento da febre e redução do tamanho dos linfonodos. A quimioterapia também tem mostrado resultados controversos. Uma possível eficácia do metotrexato e 6-mercaptopurina deve ser mais bem investigada. Há relatos também do uso de α -interferon, associado ou não a cladribine, mas seus importantes efeitos colaterais têm limitado o uso. O uso de rituximabe, como uma opção favorável de tratamento se o paciente é inelegível para cirurgia e radioterapia tem sido descrito. Várias terapias bem sucedidas foram relatadas para a forma a cutânea; entretanto, também existe a possibilidade de resolução espontânea. Na doença localizada, os médicos podem tentar crioterapia ou cirurgia. **Corticosteróides tópicos e intralesionais e imiquimode tópico** têm sido usados para tratar a forma cutânea, com efeitos variando de leve a melhora total. No tratamento de doença refratária ou extensa, há alguma evidência da eficácia da talidomida, dapsona, imatinib e metotrexate em baixa dose semanal como monoterapia ou combinado com esteróides. Uma remissão total e bem-sucedida da forma cutânea após 11 meses de tratamento com metotrexate semanal e injeções de triancinolona levou à introdução deste tratamento. Assim, há necessidade de tratamento eficaz para melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir a estigmatização, com acompanhamento regular devido ao desenvolvimento raro, mas possível, de novas manifestações. À luz dos achados recentes, é razoável realizar testes moleculares e possibilitar o acesso a um diagnóstico rápido e tratamento alvo; no entanto, a doença continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico. Novos estudos são necessários para estabelecer estratégias de tratamento baseado em evidência para esta doença, bem como, aumentar o entendimento de sua história natural e evolução.

O mesilato de imatinibe, Glivec, conforme bula ANVISA, introduzido no mercado em 2001, é um inibidor da tirosinoquinase de pequeno peso molecular, composto de 2-fenilamino-pirimidina e um inibidor seletivo da enzima tirosinoquinase Abl e do gene BCR-ABL

gerada em consequência da translocação cromossômica t(9;22) (cromossomo Filadélfia). Esse fármaco atua como competidor específico do receptor celular de ATP do domínio tirosinoquinase de Abl, C-KIT e impede a habilidade desta proteína de transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de tirosina fosforilada, o que previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose. **É usado para tratar leucemia mieloide crônica (LMC), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA Ph+), tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e diversas outras doenças malignas. Incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento do GIST em 2014 e da LMC, em 2021, sendo o primeiro medicamento genérico nacional contra o câncer, desenvolvido no laboratório Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro.**

Conclusão: trata-se de paciente de **61 anos**, em **hematológico**, apresentando **massa sólida expansiva em face lateral da coxa direita, no plano adiposo, com diagnóstico imunohistológico compatível com doença de Rosai-Dorfman de partes moles** expressando os anticorpos CDK4, MDM2, INK4 e CD34 negativos e Proteína S-100 positivo. Classificada como **histiocitose de sinusial com linfadenopatia maciça**. Fez **uso de medicamento de primeira linha corticoide, com boa resposta inicial, entretanto a lesão voltou a crescer, com dor intensa**. Recebeu **Dasatinibe com melhora significativa do quadro, sem manifestar efeitos colaterais**. **Necessita de Imatinibe, 400mg/dia, para evitar uso de quimioterapia** com etoposide, vimblastina que tem o potencial de provocar neoplasia.

A **SHML** consiste em uma **doença rara e benigna, geralmente auto-limitada**. Pertence ao grupo das histiocitoses primárias junto com a histiocitose de células de Langerhans e a doença de Erdheim-Chester. **Caracteriza-se por levar à superprodução de histiócitos, decorrente da emperipoese. Sua etiologia é indefinida, embora haja casos associados com infecções virais e doenças autoimunes. É raramente observada após**

a segunda década de vida e não tem predileção por sexo, mas há uma discreta predominância em homens. Clinicamente se apresenta por linfonodomegalias cervicais indolor e maciça, febre, leucocitose com neutrofilia, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia policlonal. Cursa com início insidioso, fase ativa prolongada e eventual remissão espontânea com recorrências subseqüentes. Pode acometer outras cadeias linfonodais e em 30 a 40% dos casos, apresenta manifestações extrapolais em pele e partes moles (16%). A doença no tecido mole isolado pode ocorrer como parte de um processo generalizado envolvendo os linfonodos ou pode envolver locais extranodais, independentemente do status do linfonodo. Quando baseado no nódulo em geral regride espontaneamente, enquanto a doença no tecido mole isolado é de natureza indolente e pode recorrer anos ou mesmo décadas depois.

O prognóstico depende da extensão da doença e dos órgãos acometidos, mas geralmente é autolimitada e a resolução espontânea costuma ocorrer em poucos anos, tendo bom prognóstico. Os fatores que influenciam na recorrência e na velocidade desta ainda não estão bem entendidos. Na doença extranodal, a evolução é menos indolente e pode ser bem agressiva quando há envolvimento de órgãos vitais.

Não há um consenso com relação ao tratamento e o tratamento é controverso. Diversas modalidades têm sido tentadas como: cirurgia, antibioticoterapia, radioterapia, quimioterapia e esteróides, freqüentemente combinados. Nenhum tratamento tem levado a resultados satisfatórios. Não existe protocolo ideal para o tratamento da SHML, por se tratar de uma patologia incomum, autolimitada e em muitas vezes não é necessário nenhum tratamento. O tratamento só é necessário em casos em que o aumento linfonodal ou do tecido extranodal induza importantes sintomas clínicos como obstrução de via respiratória ou compressão de órgãos vitais. O papel da cirurgia é primariamente para biópsia da lesão e aliviar sintomas, mas no tecido

mole isolado pode prevenir a recorrência. Entretanto apesar da ressecção cirúrgica, é freqüente a recorrência loca em muitos casos. O papel da radioterapia não é bem entendido. A administração de esteróides induz freqüentemente ao desaparecimento da febre e redução do tamanho dos linfonodos. A quimioterapia também tem mostrado resultados controversos. Uma possível eficácia do metotrexato e 6-mercaptopurina deve ser mais bem investigada. Há relatos também do uso de α -interferon, associado ou não a cladribine, mas seus importantes efeitos colaterais têm limitado o uso. O uso de rituximabe, como uma opção favorável de tratamento se o paciente é inelegível para cirurgia e radioterapia tem sido descrito. Várias terapias bem sucedidas foram relatadas para a forma a cutânea. Na doença localizada, podem tentar crioterapia ou cirurgia. **Corticosteróides tópicos e intralesionais e imiquimode tópico** têm sido usados para tratar a forma cutânea, com efeitos variando de leve a melhora total. No tratamento de doença refratária ou extensa, há alguma evidência da eficácia da talidomida, dapsona, imatinib e metotrexate em baixa dose semanal como monoterapia ou combinado com esteróides. Assim, há necessidade de tratamento eficaz para melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir a estigmatização. À luz dos achados recentes, é razoável realizar testes moleculares e possibilitar o acesso a um diagnóstico rápido e tratamento alvo; no entanto, a doença continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico. Novos estudos são necessários para estabelecer estratégias de tratamento baseado em evidência para esta doença, bem como, aumentar o entendimento de sua história natural e evolução.

O mesilato de imatinibe, conforme bula ANVISA, é um inibidor da tirosinoquinase de pequeno peso molecular, composto de 2-fenilamino-pirimidina e um inibidor seletivo da enzima tirosinoquinase Abl e do gene BCR-ABL gerada pela translocação cromossômica t(9;22), cromossoma Philadélphia. É usado para tratar LMC, LLA Ph+, GISTs e

outras doenças malignas. Incorporado ao SUS para tratamento do GIST em 2014 e da LMC, em 2021, sendo o primeiro medicamento genérico nacional contra o câncer, desenvolvido no laboratório da Fiocruz.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório n° 117. Mesilato de Imatinibe para quimioterapia adjuvante do tumor do Estroma Gastrointestinal. Brasília. Julho de 2014. 24p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Imatinibe-GIST-FINAL.pdf>.
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Relatório de recomendação n° 528, Março/2021. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) do Adulto. Brasília, março de 2021. 104p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310_Relatorio_Recomendacao_528_PCDT_Leucemia_Mieloide_Cronica_adulto.pdf.
- 3) Bula ANVISA profissional, V 26. Mesilato de imatinibe. Novartis laboratórios S.A. 28p. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-GLIVEC-Comprimido-Revestido-Medico.pdf>.
- 4) Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. **Semin Diagn Pathol**. 1990;7(1):19-73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180012/>.
- 5) Pinto DCG, Vidigal TA, Castro B, Bruno Hollanda d Doença de Rosai-Dorfman como diagnóstico diferencial de linfadenopatia cervical. **Rev Bras**

Otorrinolaringol. 2008;74(4):632-5. Disponível em:

[https://www.scielo.br/j/rboto/a/Snh94LRpmkcn4ZJRynJLdDh/?format=pdf&lang=pt,](https://www.scielo.br/j/rboto/a/Snh94LRpmkcn4ZJRynJLdDh/?format=pdf&lang=pt)

6) Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, Matera, R Pescarmona, Ribersani M: Treatment of Sinus Histiocytosis Whit Massive Lynfadenopathy (Rosai-Dorfman Disease): Report of a case and literature Review. **Am J Hematol.** 2000;69:61-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835335/>

7) Rubyajib RC, Pillai R, Sulaiman IA, Al-Haddabi I. Soft Tissue Rosai-Dorfman Disease: Case report. **Sultan Qaboos Univ Med J.** 2017;17(4):e452-e454. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766302/pdf/squmj1711-e452-454.pdf.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766302/pdf/squmj1711-e452-454.pdf)

8) Gawdzik A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Chlebicka I, Jankowska-Konsur A, Szepietowski , Maj J. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease: a treatment challenge. **Dermatol Ther (Heidelb).** 2021;11:1443–8. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8322247/pdf/13555_2021_Article_557.pdf.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8322247/pdf/13555_2021_Article_557.pdf)

9) Badlissi F, Pihan GA, Corominas H. Rosai-Dorfman disease: ultrasonography and histopathology study of a soft tissue mass in the forearm. **Reumatol Clin.** 2020;16(2):174–6. Disponível em: [https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18300548.](https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X18300548)

V – DATA:

27/01/2022 NATJUS – TJMG