

El Uso de Blinatumomab en la Leucemia Linfoblástica Aguda B Recidivante: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n4.5218ES>

O Uso do Blinatumomabe na Recidiva da Leucemia Linfoblástica Aguda B: Relato de Caso

The Use of Blinatumomab in Relapsed Acute B Lymphoblastic Leukemia: Case Report

Yhasmyn Silva Portella¹; Everaldo Xavier dos Santos²; Rosa Malena Fagundes Xavier³

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), común en la infancia, implica la proliferación anormal de células que reemplazan los elementos normales de la médula. El tratamiento es un desafío y generalmente se basa en una quimioterapia con múltiples medicamentos. En los casos de recaída, blinatumomab destaca como una terapia prometedora debido a su menor citotoxicidad en comparación con la quimioterapia tradicional. Este estudio reporta el uso pionero de blinatumomab en un paciente pediátrico en un Centro de Atención Oncológica de Alta Complejidad de Bahía. **Informe del caso:** Paciente masculino de 10 años, Testigo de Jehová, diagnosticado con LLA-B, presentó recidiva de alto riesgo. Debido a la baja respuesta e intolerancia a la quimioterapia citotóxica, se optó por la inmunoterapia con blinatumomab. El tratamiento fue monitoreado clínicamente, manteniendo la estabilidad del paciente, mientras se planificaba un potencial trasplante de células madre hematopoyéticas. **Conclusión:** El estudio destaca que blinatumomab es prometedor para la LLA-B recurrente, destacando la importancia de controlar los efectos neurológicos y documentar las experiencias clínicas para influir en las prácticas futuras.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Inmunoterapia/métodos; Niño; Recurrencia; Neutropenia Febril.

RESUMO

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), comum na infância, envolve a proliferação anormal de células que substituem elementos medulares normais. O tratamento é desafiador e normalmente baseado em poliquimioterapia. Em casos recidivados, o blinatumomabe se destaca como uma terapia promissora em razão da menor citotoxicidade comparada à quimioterapia tradicional. Este estudo relata o uso pioneiro do blinatumomabe em um paciente pediátrico de um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia na Bahia. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 10 anos, Testemunha de Jeová, diagnosticado com LLA-B, apresentou recidiva de alto risco. Em virtude da baixa resposta e da intolerância à quimioterapia citotóxica, optou-se pela imunoterapia com o blinatumomabe. O tratamento foi monitorado clinicamente, mantendo-se a estabilidade do paciente, enquanto se planeja um potencial transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Conclusão:** O estudo sublinha o blinatumomabe como promissor para LLA-B recidiva, destacando a importância de gerenciar efeitos neurológicos e documentar experiências clínicas para influenciar práticas futuras.

Palavras-chave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Imunoterapia/métodos; Criança; Recidiva; Neutropenia Febril.

ABSTRACT

Introduction: B-type acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), common in childhood, involves the abnormal proliferation of cells that replace normal bone marrow elements. Treatment is challenging and usually based on polychemotherapy. In relapsed cases, blinatumomab stands out as a promising therapy due to its lower cytotoxicity compared to traditional chemotherapy. This study reports the pioneering use of blinatumomab in a pediatric patient at a High Complexity Oncology Care Center in Bahia. **Case report:** A 10-year-old male patient, Jehovah's Witness, diagnosed with B-ALL, presented high-risk relapse. Due to the low response and intolerance to cytotoxic chemotherapy, immunotherapy with blinatumomab was chosen. Treatment was clinically monitored, maintaining the patient's stability, while a potential hematopoietic stem cell transplant is being planned. **Conclusion:** The study highlights blinatumomab as a promising alternative for relapsed B-ALL, emphasizing the importance of managing neurological effects and documenting clinical experiences to influence future practices.

Key words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Immunotherapy/methods; Child; Recurrence; Febrile Neutropenia.

¹Universidade do Estado da Bahia (Uneb), Programa de Atenção em Oncologia. Salvador (BA), Brasil. E-mail: yhasmyn.portella8@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2614-8591>.

²Escola de Saúde Pública da Bahia (ESPBA). Salvador (BA), Brasil. E-mail: xavierlilaz@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-2553-3296>

³Uneb. Salvador (BA), Brasil. E-mail: rxavier@uneb.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3203-8949>

Dirección para correspondencia: hasmyn Silva Portella. Rua Waldir Pires, 328 – Centro. Lauro de Freitas (BA), Brasil. E-mail: yhasmyn.portella8@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna frecuentemente diagnosticada en la infancia, siendo su subtipo más común (80%) la LLA derivada de células B. Esta condición se caracteriza por la proliferación clonal anormal de células precursoras linfoides B, resultando en la sustitución de los espacios adiposos y de los elementos medulares normales por células leucémicas¹.

El diagnóstico de la LLA-B se fundamenta, predominantemente, en el análisis morfológico y citológico de las células neoplásicas. La identificación de marcadores inmunofenotípicos específicos, como CD19, CD20 y CD22, que son característicos de las células derivadas de linfocitos B, es crucial para diferenciar los blastos de la LLA-B de otros procesos patológicos².

El tratamiento de la LLA-B representa un desafío significativo debido al impacto substancial en la calidad de vida de los pacientes y del alto costo involucrado. Su principal pilar terapéutico es la poliquimioterapia, frecuentemente complementada por radioterapia y/o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)³.

A pesar de los avances y de la diversidad de opciones disponibles, los eventos adversos asociados son frecuentemente graves. Además, la recidiva de la enfermedad aumenta aún más la complejidad del manejo clínico⁴. En este contexto, el blinatumomab es una terapia promisorio para pacientes en recidiva de la LLA-B, destacándose por su menor citotoxicidad en comparación con las quimioterapias tradicionales⁵.

Su mecanismo de acción involucra la ligación de la región variable anti-CD19 en las células B malignas a la región variable anti-CD3 en las células T. Esto aproxima y activa a las células T, que liberan sustancias citotóxicas, llevando a la destrucción de las células tumorales CD19+ mediante apoptosis y lisis celular. Después de la eliminación inicial, el blinatumomab continúa identificando otras células B malignas, manteniendo un ataque continuo y eficaz⁶.

Frente a los potenciales beneficios de esta terapia, este relato, basado en las informaciones obtenidas de la historia clínica electrónica en el recorte temporal de abril a julio de 2024, tiene como objetivo describir y analizar los resultados clínicos y laboratoriales, incluyendo los efectos adversos, del primer paciente pediátrico en utilizar el medicamento blinatumomab en un Centro de Asistencia de Alta Complejidad en Oncología (Cacon) en Bahía.

El estudio de caso retrospectivo, basado en la obtención documental de datos secundarios de la historia clínica electrónica realizada entre abril y julio de 2024, fue aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) de la Universidad del Estado de Bahía (Uneb), con

los números del parecer 7243675 y 7298704 (CAAE: 84408624.0.0000.0057 y 84408624.0.3001.0385, respectivamente), y siguió todos los requisitos éticos relacionados con estudios involucrando a seres humanos. Se obtuvo el Término de Consentimiento Libre e Informado (TCLE) del responsable legal. El Término de Asentimiento Libre e Informado (Tale) del paciente pediátrico fue dispensado con la debida aprobación del CEP, conforme con lo exigido por la Resolución n.º 466/12 del Consejo Nacional de Salud (CNS)⁷.

INFORME DEL CASO

Paciente masculino, 10 años, estudiante, Testigo de Jehová, diagnosticado con LLA-B de riesgo intermedio en 2020. El tratamiento tuvo inicio el mismo año, siguiendo el protocolo Berlín-Frankfurt-Múnich (BFM) 2009⁸, con mantenimiento empezado en junio de 2021 y la finalización de la terapia en septiembre de 2022.

Sin embargo, en agosto de 2023, el hemograma reveló la presencia de blastos y neutropenia febril (37,8°C). El tratamiento fue rápidamente ajustado (BFM Recaída) con evolución a recidiva de riesgo medular alto. A pesar del manejo inicial, el paciente no toleró el tratamiento, llevando a la modificación del protocolo para mantenimiento, debido a una intensa aplasia. Sin embargo, esta alteración obtuvo una respuesta no efectiva.

El paciente, por cuenta de la intensa aplasia medular e infecciones recurrentes, no toleraba la quimioterapia convencional. Se optó por usar blinatumomab como tratamiento de consolidación, preparándolo para un posible TCMH. Tal decisión siguió los criterios de indicación del Sistema Único de Salud (SUS): uso en LLA-B (marcadores CD19, CD20, CD22); líquido cefalorraquídeo (LCR) sin infiltración; recidiva temprana (<10 meses); 3ª (o +) fase de la consolidación; grupo etario <18 años; primera recidiva medular de alto riesgo diagnosticada por inmunofenotipado⁶.

El tratamiento comenzó en mayo de 2024, con el paciente internado en una Unidad de Cuidados Intermedios pediátrica durante los primeros nueve días. Se prescribió blinatumomab, administrado por vía endovenosa mediante un catéter central de inserción periférica (PICC), con una dosis de 5 mcg/m²/día del D1 al D7, aumentando a 15 mcg/m²/día del D8 al D28.

En el D1, la premedicación incluyó dexametasona, administrada 8 horas antes y 30 minutos después del inicio de la infusión continua de la quimioterapia. En el D2, el paciente presentó fiebre leve (37,9°C) y un episodio autolimitado de parestesia en las manos. El D3, la fiebre subió a 38,1°C, siendo tratada con dipirona sódica 1g, mientras que la infusión de blinatumomab

se mantuvo, pues los signos vitales estaban estables. El mismo día, presentó dificultad en mantenerse erguido, pero sin mareos u otras quejas. La vigilancia se intensificó para monitorear posibles complicaciones neurológicas, las cuales no se repitieron en los demás días de la terapia.

La función renal presentó elevación temporal de creatinina (de 0,3 mg/dL a 0,7 mg/dL), estabilizándose el D4 en 0,6 mg/dL. La fiebre reapareció solo en el D9 (37,8°C), sin otras complicaciones. Los hemocultivos periféricos y centrales fueron negativos, y la fiebre fue controlada con tazocin, vancomicina y ampicilina, que fueron suspendidos en el D23, después de la estabilización clínica. Finalmente, en el D28, al término de la infusión de blinatumomab, se obtuvo un nuevo mielograma para evaluar la respuesta terapéutica (Tabla 1).

El paciente toleró bien la infusión de blinatumomab, presentando solo efectos adversos ligeros, como fiebre, parestesia en las manos y bradicardia transitoria (hasta 60 ppm), que no requirieron tratamiento específico. Adicionalmente, no hubo retención de líquidos, la dieta oral fue bien tolerada, no ocurrieron episodios de vómito, y hubo ganancia de peso de 2,1 kg. Los episodios de neutropenia febril fueron adecuadamente tratados.

Se decidió realizar solo un ciclo con el inmunoterápico, seguido de la fase de mantenimiento, con acompañamiento y evaluaciones regulares de la médula. El equipo de trasplante eligió continuar el monitoreo del paciente, pues el donante encontrado era haploidentico, presentando riesgos mayores en comparación con un donante 100% compatible.

DISCUSIÓN

Tratar la recidiva de LLA-B en pacientes pediátricos es desafiante, pues entre el 20% y 30% de los niños enfrenta recaídas después de la primera remisión. Aunque la quimioterapia agresiva pueda ser necesaria, trae riesgos significativos, como debilitamiento de la médula ósea y mayor susceptibilidad a infecciones graves. En estos casos, especialmente con aplasia medular, la inmunoterapia surge como una alternativa para un tratamiento más direccionado⁴.

Como consecuencia de esto, el uso del blinatumomab en pacientes con recidiva de LLA-B ha demostrado eficacia, especialmente en casos con enfermedad residual mínima

negativa. En este escenario, en una revisión sistemática⁵, se destacó que esta inmunoterapia repercute en avances para el tratamiento de la LLA, ofreciendo menos efectos adversos, mejor calidad de vida y menor mortalidad en comparación con la quimioterapia estándar.

El paciente en cuestión, siendo Testigo de Jehová, enfrentaba restricciones de transfusiones sanguíneas, permitidas solo en situaciones de riesgo mortal. En este contexto, la inmunoterapia se destacó como una estrategia prometedora y menos agresiva en comparación con la terapia citotóxica, que podría demandar transfusiones adicionales, especialmente en episodios de intensa aplasia medular.

Además, la elección entre inmunoterapia y quimioterapia citotóxica para tratar recidiva medular temprana debe considerar factores clínicos del paciente. La inmunoterapia muestra potencial para reducir recidivas al fortalecer el sistema inmunológico, proporcionando una respuesta duradera y preparando pacientes para un posible TCMH.

En este escenario, entre los estudios recientes que investigan el uso del blinatumomab como puente para el TCMH, se destaca una investigación que evaluó a 19 niños tratados con el medicamento seguido de TCMH. Nueve de ellos fueron rescatados con éxito. Notoriamente, la mayoría (11 niños) completó solo un ciclo del medicamento. Entre aquellos sometidos al TCMH con enfermedad residual mínima negativa, ninguno presentó recidiva, sugiriendo que esta puede ser una estrategia curativa prometedora⁹.

Con relación a los efectos adversos más comunes asociados al uso del blinatumomab, se destacan las reacciones a la perfusión (67,2%), infecciones (63,0%), pirexia (59,8%) y neutropenia febril (28%)⁶. Sin embargo, la mayor preocupación queda a cargo de la neurotoxicidad (NT) (13,8%)⁶, que puede explicarse por la activación inmune y liberación de citocinas, presentando una gama de intensidad, desde síntomas leves hasta graves complicaciones que pueden poner en riesgo la vida y requerir intervención inmediata¹⁰.

En un estudio envolviendo a seis pacientes con LLA-B que recibieron blinatumomab después del TCMH, el tratamiento fue interrumpido en la mitad de los casos debido a las toxicidades graves, principalmente neurotoxicidad de grado III y sepsis. Este contexto subraya

Tabla 1. Datos de inmunofenotipado y enfermedad residual mínima antes y después de blinatumomab

Período	Tratamiento	Perfil inmunofenotípico	ERM
Agosto/2023	Pre blinatumomab	20,83% de células del linaje linfóide B inmaduras y aberrantes	Negativo
Junio/2024	Post blinatumomab	0,32% de células del linaje linfóide B inmaduras	Negativo

Leyenda: ERM = enfermedad residual mínima.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

la importancia de un monitoreo minucioso durante el tratamiento¹¹, asegurando la detección temprana y la gestión eficaz de las reacciones adversas neurológicas.

Otra cuestión vital es la actualización del protocolo del blinatumomab en el ámbito del SUS, que actualmente cubre solo un ciclo del tratamiento¹². Es también importante expandir las directrices terapéuticas para incluir a adultos, ya que actualmente solo se contemplan pacientes de hasta 18 años. Invertir en investigaciones así como ampliar las indicaciones y el uso del medicamento son acciones fundamentales para hacer realidad dicha expansión.

CONCLUSIÓN

Este estudio refuerza el papel del blinatumomab como una opción prometedora para pacientes con LLA-B en recidiva, ofreciendo valiosos *insights* clínicos, especialmente en casos complicados por aplasia y efectos adversos severos. Se destaca no solo su viabilidad terapéutica, sino también la importancia de documentar y compartir experiencias clínicas, influyendo en prácticas futuras y estimulando nuevas investigaciones. Además, se evidencia que la comprensión y la gestión de los efectos adversos neurológicos, especialmente en el sistema nervioso central, son cruciales para optimizar la terapia y promover avances en tratamientos futuros.

AGRADECIMIENTOS

A la farmacéutica Aline Miranda, por facilitar la comunicación con el equipo médico, elemento esencial para el éxito de este trabajo. A la Dra. Ana Maria Marinho, que está asociada al caso descrito como médica responsable por el tratamiento y seguimiento del paciente informado.

APORTES

Yhasmy Silva Portella contribuyó en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Rosa Malena Fagundes Xavier y Everaldo Xavier dos Santos contribuyeron en la redacción y revisión crítica con aporte intelectual. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Gurbuxani S, Wynne JP, Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: clinical presentation, diagnosis, and classification. In: Eaderl SH, Kantarjian HM, Estey E. Hematologic Malignancies. Cham: Springer; 2020. p. 157-67. doi: 10.1007/978-3-030-53633-6_10
2. Farias MG, Castro, SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. J Bras Patol Med Lab. 2004;40(2):91-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>
3. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. Rev Bras Saude Mater Infant. 2022;2(1):63-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292002000100010>
4. Souza C, Viana MB, Oliveira BM. Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). RMMG. 2008;18(4Supl1):S55-S62. [Acesso 2025 mar 7]. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1401>
5. Gonçalves RN, Nascimento A, Chança RD, et al. Eficácia e segurança do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: revisão sistemática da literatura. Rev Bras Cancerol. 2024;70(1);e-124482. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4482>
6. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo de uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Brasília, DF: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; 2022 (acesso em 2024 ago 4). p. 38. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221206_relatorio-pu-blinatumomabe_cp_90.pdf
7. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013 jun 13 [acesso 2025 abr 17]; Seção 1:59. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
8. Laks D, Longhi F, Wagner MB, et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. J. Pediatr. 2023;79(2):149-58. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200010>

9. Zamperlini G, Gouveia RV, Ginani VC, et al. Resultado do transplante de células-tronco hematopoiéticas com doares alternativos após blinatumomab em crianças com leucemia linfóide aguda de linhagem B (LLA-B) recidivada ou refratária. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(S1):S176-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.300>
10. Pinto EV, Costa IK, Pereira OUM, et al. Neurotoxicidade relacionada ao uso de blinatumomabe: um estudo descritivo de relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023;45(S4):S309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.606>
11. Puls ML, Silva RL, Fernandes PA, et al. Blinatumimab na leucemia linfóide aguda-B em contexto de pós-transplante de células tronco hematopoiéticas: experiência de dois serviços de referência. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(S2):S193-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.326>
12. Ministério da Saúde (BR), Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS nº 2.251, de 8 de dezembro de 2023. Inclui, na Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos para tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco [Internet]. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF: 2023 dez 11 [acesso 2025 jan 15]; Seção 1, 234. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-2.251-de-8-de-dezembro-de-2023-529555034>

| Recebido em 8/4/2025
| Aprovado em 15/7/2025

