

### TOXICIDADE AO 5-FLUOURACILO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO GENE DA DESIDROGENASE DIHIDROPIRIMIDINA (DPD)- CASO CLÍNICO

Joana Cunha Carvalho(1);Mariela Marques(2);Helena Gervásio(1)

(1) IPO - Coimbra (2) ipo- coimbra

**INTRODUÇÃO:** O cancro colorectal é a segunda neoplasia mais frequente em todo o mundo, são diagnosticados 1 milhão de novos casos anualmente. O 5-Fluouracilo (5-FU) é um antimetabolito, análogo da pirimidina, usado amplamente no tratamento do cancro colorectal. O seu catabolismo é dependente da atividade da desidrogenase dihidropirimidina (DPD), enzima responsável por mais de 80% da inativação do 5-FU. A atividade da DPD varia até cerca de 20 vezes entre os doentes, estando atualmente bem estabelecida a relação entre a deficiência da DPD e as toxicidades ao 5-FU.

**CASO CLÍNICO:** Doente do género feminino, raça caucasiana, de 61 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, insuficiência venosa periférica e histerectomia por miomatose uterina com reimplante de ureter direito. Medicada com Hyperium e Daflon. Seguida em consulta de Oncologia Médica por Adenocarcinoma do reto de baixo grau de diferenciação diagnosticado em junho de 2015, na altura com estadiamento clínico T2N0Mx. Em agosto de 2015, foi submetida a ressecção anterior do reto. Estudo anatomopatológico revelou adenocarcinoma bem diferenciado, sem metastização ganglionar com estadiamento: pT3pN0Mx.

Em decisão terapêutica foi proposta para quimioterapia e radioterapia concomitante. Iniciou quimioterapia a título adjuvante com esquema de Gramom. Cumpriu 3 ciclos de quimioterapia, tendo desenvolvido síndrome palmoplantar e mucosite grau III. Seguidamente iniciou quimioterapia concomitante com radioterapia, contudo não efetuou quimioterapia na 1ª semana de radioterapia, dada a toxicidade desenvolvida. Retomou quimioterapia com redução de dose em 25% na segunda semana de tratamento com radioterapia. A doente evidenciou exacerbação da toxicidade cutânea e mucosa, pelo que suspendeu quimioterapia, tendo concluído apenas radioterapia. Observou-se reversão progressiva do quadro de toxicidade. Pelas reações adversas evidenciadas, foi feita pesquisa de alterações no gene da DPD, que detetou a variante c.1905+1G>A do gene DPYD que confere risco aumentado de toxicidade ao 5-FU.

A doente ficou em vigilância clínica desde dezembro de 2015. Atualmente, não apresenta sinais de recidiva ou de metastização da doença oncológica, mantendo vigilância clínica.

**CONCLUSÃO:** Conhecem-se 17 mutações associadas à baixa atividade da DPD. A mutação c.1905+1G>A representa mais de 50% dos casos de baixa atividade da enzima. A identificação dos polimorfismos é de grande interesse para um tratamento dirigido ao doente, diminuindo os efeitos secundários da quimioterapia e melhorando a sua sobrevida e qualidade de vida.