



**LEUCEMIAS AGUDAS
NA INFÂNCIA
COMO IDENTIFICAR
E O QUE FAZER?**

GRAACC

COMBATENDO E VENCENDO
O CÂNCER INFANTIL

Ficha Técnica

Autora: Dra. Ana Virgínia Lopes de Sousa

Paciente (capa): Maria Alice

Enfermeira (capa): Ana Paula

Fotógrafa: Ingrid Alves

Jornalista responsável: Amanda Kartanas Torres | MTB 27.851

Uma publicação on-line do GRAACC.

Outubro de 2020.

www.graacc.org.br

Esta cartilha é um material de apoio e que não substitui a consulta médica.



@instagraacc



/GRAACC



@graacc



GRAACCSP

Apresentação

As leucemias agudas representam o câncer mais comum na infância, responsável por 25% dos diagnósticos em oncologia em pacientes com idade inferior a 15 anos. São doenças heterogêneas, com muitas apresentações clínicas, com comportamentos biológicos distintos em diferentes subgrupos etários ao longo da infância e adolescência, porém, na maior parte dos casos, com chances de cura superiores a 85% com o diagnóstico precoce e tratamento adequado.

A possibilidade de investigar as peculiaridades genéticas de cada subtipo da doença e a velocidade de resposta a cada tratamento permite que seja escolhido o melhor esquema terapêutico para cada caso, com base na avaliação de riscos de recaída. A aplicação da medicina individualizada permite maiores chances de cura com qualidade de vida ao paciente.

“Nenhuma criança deve morrer de câncer”. É com foco nesse lema da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica que o GRAACC entrega o presente material sobre os subtipos de leucemias mais frequentes na infância com o objetivo de ajudar pais, tios, padrinhos, professores e responsáveis do convívio da criança e do adolescente, além dos colegas profissionais da saúde, a identificarem os primeiros sinais e sintomas da doença e apoiarem o início do tratamento.

Uma ótima leitura!

Sobre o GRAACC

O GRAACC nasceu em 1991 com a missão de oferecer todas as chances de cura, com qualidade de vida, a crianças e adolescentes com câncer.

Seu complexo hospitalar, localizado na Vila Clementino, em São Paulo, é referência no tratamento especializado em oncologia pediátrica, principalmente nos casos mais complexos. O Hospital do GRAACC oferece tudo o que o tratamento exige em um único lugar: centro de diagnóstico, quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea, centro cirúrgico, UTI pediátrica, entre outros serviços. Seus diferenciais são a experiência da equipe assistencial, os ambulatórios divididos por tipos de tumores, que permitem que o oncologista pediátrico tenha muito conhecimento sobre cada tipo de doença, e a humanização no atendimento hospitalar. Anualmente, mais de quatro mil crianças e adolescentes de zero a 18 anos, de todas as regiões do país, são atendidos no GRAACC.

O GRAACC possui uma parceria técnica-científica com a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), que permite a pesquisa, a prática e o ensino, aperfeiçoando a qualificação dos novos profissionais e ajudando a difundir conhecimento em diagnóstico e tratamento.

Para conhecer todos os serviços e especialidades do Hospital do GRAACC, acesse:

www.graacc.org.br



Fotógrafa: Luisa Chequer

Luiz Felipe, paciente do GRAACC e Dra. Carlota

Leucemia

O sangue é um tecido formado por um grupo de células que trabalham juntas para realizar diferentes funções. Didaticamente, as células sanguíneas são divididas em três grupos: os glóbulos vermelhos (eritrócitos) cuja função é mover oxigênio e nutrientes por todo o corpo; os glóbulos brancos (leucócitos), que incluem granulócitos, monócitos e linfócitos e desempenham papel importante no sistema imunológico no combate às infecções; e as plaquetas, cujo papel principal é o controle da capacidade de coagulação (controle dos sangramentos).

O sangue, por sua vez, é produzido na medula óssea, tecido que preenche o interior dos ossos do corpo. Dentro da medula óssea, estão as primeiras células formadoras de sangue chamadas células-tronco do sangue (hematopoiéticas). Elas têm que amadurecer e passar por vários estágios para produzir novas células, as quais têm o “com-

promisso” de se tornar um determinado tipo de célula do sangue. Estas são chamadas de células progenitoras ou células precursoras. As células progenitoras podem se tornar glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas. A partir de então, essas células maduras e funcionais seguem para a circulação sanguínea.

Existem dois tipos de células progenitoras do sangue: **linfoide** e **mieloide**. O grupo linfoide refere-se a linfócitos, um tipo de glóbulo branco. O grupo mieloide se desenvolve em glóbulos brancos (granulócitos e monócitos), glóbulos vermelhos e plaquetas. As células progenitoras linfoides e mieloides têm o “compromisso” de se tornar célula madura, se não houver nenhum dano genético, que impeça sua diferenciação e desenvolvimento.

Leucemia

As leucemias agudas representam um subtipo de câncer do sangue de rápida evolução que acomete diferentes linhagens das células sanguíneas, que não conseguem manter sua maturação normal e permanecem como células jovens, conhecidas como blastos leucêmicos. Eles não são funcionais como uma célula madura normal e têm a capacidade de ocupar a medula óssea impedindo que as demais células normais cumpram seu papel.

As células do corpo possuem cromossomos que são longas fitas de informação genética chamadas DNA (ácido desoxirribonucleico). Neles, as instruções são codificadas para dizer às células o que fazer. Essas instruções são chamadas de genes. O câncer começa quando algo ocorre de errado no DNA de uma célula. Essas alterações genéticas são variadas, desde mutações a translocações (trocas) de material genético e têm papel fundamental no surgimento das leucemias.

Na infância e adolescência, existem dois grandes subgrupos de leucemias. As leucemias crônicas, que são mais raras, representadas pela Leucemia Mieloide Crônica, cuja medula óssea está preenchida por células maduras, porém com crescimento desordenado.

As Leucemias Agudas, tema de nossa cartilha, podem ser classificadas como Leucemia Linfóide Aguda – mais comum na infância – ou como Leucemia Mieloide Aguda. Em ambos os subgrupos, ocorre substituição da medula óssea por células jovens (blastos).

Leucemias agudas na infância

As leucemias agudas representam o tipo mais comum de câncer em pediatria e são responsáveis por 25% de todos os casos de câncer infantil. O domínio mais amplo dos subtipos biológicos das leucemias agudas, dos padrões individuais de resposta, a intensidade do tratamento baseada no risco de recidiva e aprimoramento dos cuidados de suporte infeccioso e hemoterápico permitiram, ao longo dos anos, maiores chances de cura. Elas se dividem em dois subgrupos:

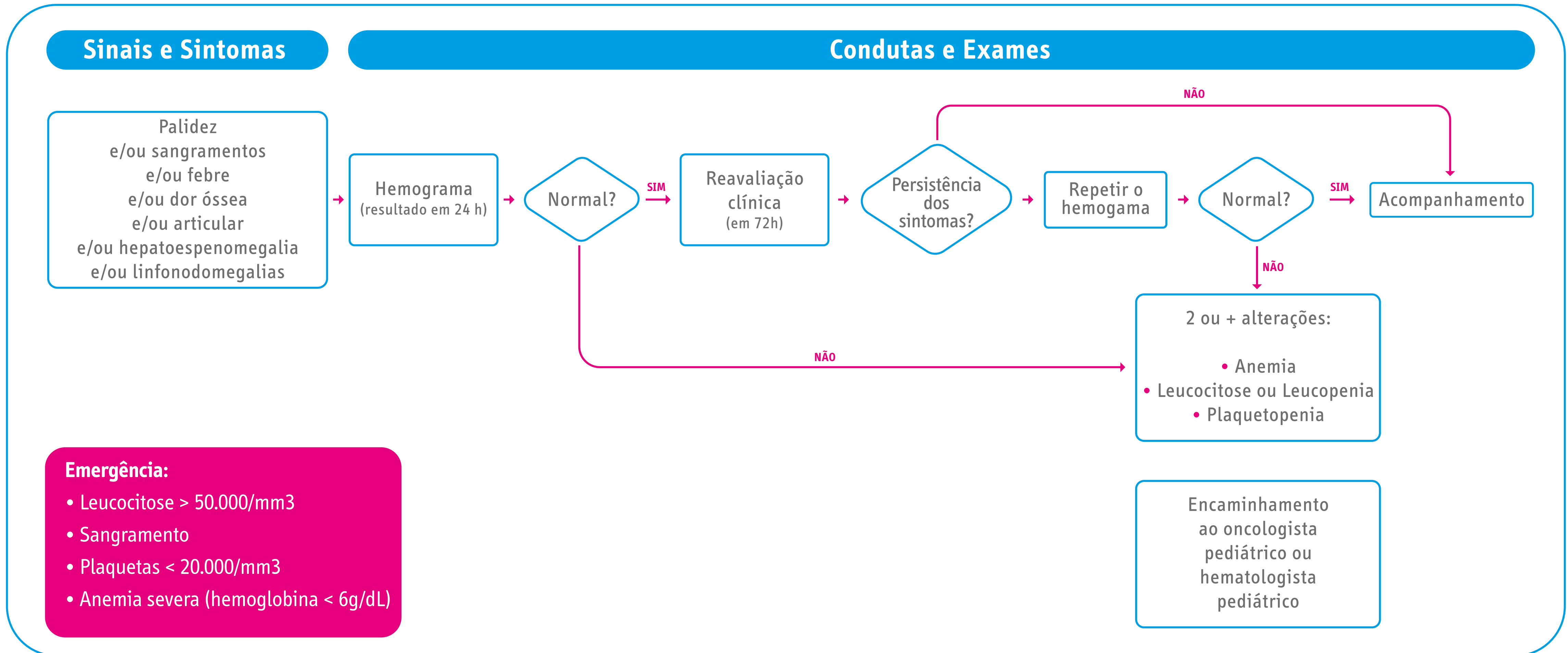
Leucemias linfóides agudas

Atingem os linfócitos do tipo B, T ou natural killer (raro na infância) e são os subtipos mais frequentes, correspondendo entre 80 e 85% de todas as leucemias e também o mais curável: a sobrevivência global das crianças com idade inferior a 15 anos já é superior a 80% e em torno de 75% nos adolescentes com idade superior a 15 anos. O pico de incidência ocorre em crianças de dois a três anos. Nos Estados Unidos, a LLA ocorre a uma taxa anual de aproximadamente 41 casos por 1 milhão de pessoas com 0 a 14 anos e, aproximadamente, 17 casos por 1 milhão de pessoas de 15 a 19 anos.

Leucemias mielóides agudas

Se dividem em nove subtipos e são mais comuns em pessoas acima de 65 anos, correspondendo a apenas 15 a 20% das leucemias agudas em pediatria, mas quando ocorre, é mais comum em pacientes menores de dois anos de idade ou em adolescentes. Atingem a linhagem mielóide, logo, podem comprometer os granulócitos, que são um subtipo de leucócitos, as células vermelhas e/ou as plaquetas.

Fluxograma sobre os sinais e sintomas de alerta para as leucemias agudas



Fonte: (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Instituto Ronald McDonald, 2014)

Quando é necessário procurar um médico?

Pais, responsáveis e pessoas que convivem com as crianças, como avós, tios e professores, podem contribuir para identificar os primeiros sintomas. Somente um médico poderá indicar o momento de iniciar uma investigação mais especializada para o diagnóstico preciso.

Os principais sintomas das leucemias são:

- **Anemia:** como a doença diminui a produção dos glóbulos vermelhos, pode provocar fadiga, fraqueza, sensação de frio, tontura, dores de cabeça, falta de ar e palidez.
- **Infecções e febres:** devido à escassez dos glóbulos brancos.
- **Hematomas, hemorragias e sangramento das gengivas:** devido à diminuição de plaquetas.
- **Dor nos ossos ou nas articulações:** isso pode ser provocado pelo acúmulo de células leucêmicas próximas da superfície do osso ou das articulações.
- **Perda de apetite e perda de peso:** se o aumento do baço ou fígado for muito grande, ele pode pressionar outros órgãos como o estômago, limitando a ingestão de alimentos e levando à perda de apetite e de peso ao longo do tempo, entretanto não é um sintoma comum na infância.
- **Aumento dos linfonodos:** alguns tipos de leucemia podem se disseminar para os gânglios linfáticos provocando aumento do seu tamanho. Muitas vezes, os linfonodos aumentam de tamanho por estarem lutando contra uma infecção, especialmente em lactentes e crianças pequenas. Um gânglio linfático aumentado em uma criança é geralmente um sinal de infecção, mas deve ser examinado e acompanhado por um médico.

- **Inchaço do abdome:** as células leucêmicas podem se acumular no fígado e baço aumentando seu tamanho. Isso pode ser notado como um inchaço na barriga. As costelas inferiores costumam cobrir esses órgãos, mas quando eles estão aumentados, o médico pode ao examinar o abdome, determinar quanto aumentaram e se existe presença de dor à palpação.

- **Tosse ou dificuldade respiratória:** A leucemia linfóide aguda tipo T, muitas vezes envolve o timo. O aumento do timo ou dos gânglios do tórax pode pressionar a traqueia, provocando tosse ou dificuldade respiratória.

- **Inchaço do rosto e braços:** a veia cava superior, que leva o sangue da cabeça e braços de volta ao coração, passa ao lado do timo. Um aumento do timo, devido ao excesso de células leucêmicas no líquido que banha o cérebro e a espinha dorsal) ou na retina pode pressionar a veia cava superior, provocando a síndrome da veia cava superior. Isso pode causar inchaço na face, pescoço, braços e parte superior do tórax, dores de cabeça, tonturas e alteração da consciência. A síndrome da veia cava superior deve ser tratada imediatamente.

- **Dor de cabeça, convulsões, vômitos:** algumas crianças podem apresentar ao diagnóstico, células leucêmicas no líquido (líquido que banha o cérebro e a espinha dorsal ou na retina). Isso pode provocar sintomas como dores de cabeça, problemas de concentração, fraqueza, convulsões, vômitos, problemas de equilíbrio e visão turva. Quando os leucócitos (glóbulos brancos do sangue) estão muito elevados (acima de 100.000/mm³), também pode ocorrer todos os sintomas acima, pois os vasos cerebrais e da retina estão repletos de células leucêmias, o sangue fica espesso e diminuindo a sua circulação normal.

- **Erupções cutâneas, problemas nas gengivas:** em crianças com leucemia mieloide aguda, as células leucêmicas podem invadir a gengiva, causando dor, inchaço e sangramento. A disseminação para a pele pode causar nódulos avermelhados ou violáceos especialmente nos bebês.

- **Fadiga e fraqueza:** comum em leucemias mielóides crônicas e nas leucemias agudas decorrente da anemia associada a essas doenças.

Como é feito o diagnóstico?



O histórico clínico e exame físico do paciente levam à suspeita, porque ainda não existem exames de sangue indicados ou qualquer outro exame de rastreamento que possa ser realizado por uma criança ou adolescente para diagnosticar uma leucemia precocemente nelas. A leucemia infantil é frequentemente diagnosticada quando uma criança apresenta sintomas que levam a consultar um médico. Essa é mais uma razão para a importância da conscientização sobre os sintomas.

São indicados exames regulares para as crianças e adolescentes que possuem fatores de risco. O mesmo cuidado é seguido para as crianças que foram tratadas com quimioterapia e/ou radioterapia para outros tipos de cânceres, e também para aquelas que fizeram transplantes de órgãos ou estão em tratamento com medicamentos para o sistema imunológico (imunossupressores).

Exames diagnósticos

Hemograma

O primeiro exame realizado para diagnosticar a leucemia é o exame de hemograma completo para determinar as taxas de células sanguíneas, que na maioria das crianças com leucemia tem aumento de glóbulos brancos e poucos glóbulos vermelhos e/ou plaquetas. Mesmo que estes resultados levem o médico a suspeitar que uma criança tenha leucemia, geralmente é necessária uma amostra de células da medula óssea (coleta do mielograma).

Mielograma

A coleta da medula óssea (fábrica do sangue), que preenche o interior dos ossos, é a principal forma de diagnosticar leucemias. Raramente é necessário fazer biópsia de medula óssea para leucemias pediátricas.

O material é avaliado no microscópio para verificar se há células anormais de leucemias interferindo na produção do sangue.

As amostras de medula óssea são analisadas quanto aos diferentes tipos de células do sangue, mudanças no número e aparência dessas células ajudam no diagnóstico da leucemia. Um elemento-chave é se as células aparentam ser maduras (como as células sanguíneas normais) ou imaturas (ausência de características das células sanguíneas normais). As células imaturas são denominadas blastos. A presença de muitos blastos na amostra, especialmente no sangue, é um sinal típico de leucemia.

A punção da medula óssea é feita com agulha no osso do quadril, na parte inferior das costas, e, para isso, o paciente fica deitado de lado durante a coleta do exame, que dura de 30 a 60 minutos. Nos bebês menores de 1 ano, a coleta do mielograma é feita na tíbia (osso da perna).

Para diminuir a dor e o desconforto durante o procedimento é aplicada uma anestesia local tópica na região baixa das costas. Nos casos em que não haja contraindicação, o anestesista poderá realizar uma medicação que fará o paciente relaxar e dormir, assim, não sentirá dor e não se lembrará do procedimento.

Citometria de Fluxo

Parte da amostra aspirada de medula óssea é utilizada para imunofenotipagem – classificação de células leucêmicas de acordo com o subgrupo ou linhagem a qual ela pertence. Os blastos linfoides e mieloides expressam marcadores que caracterizam sua linhagem. Assim definimos, o subtipo biológico das leucemias: linfoide (células B ou T) ou mieloide.

A citometria de fluxo permite o reconhecimento pela ligação específica de anticorpos aos antígenos existentes na superfície ou no interior dos blastos e, assim definem cada linhagem de células leucêmicas: linfoides ou mieloides.

Também pode ser usada para determinar a resposta ao tratamento, por ser um exame mais sensível, capaz de detectar as células leucêmicas quando elas não são encontradas na medula óssea por meio de exames de microscopia, neste caso, denominada como doença residual mínima.

Punção Lombar ou Líquor

Destina-se à procura por células leucêmicas no líquido que envolve o cérebro e a medula espinhal (líquor). Neste procedimento, o médico, após anestésiar uma área na parte inferior da coluna, insere uma agulha entre as vértebras para retirar uma pequena quantidade do líquido. Em crianças já diagnosticadas com leucemia, pode também ser usado durante o tratamento para administrar medicamentos quimioterápicos diretamente no líquido para prevenir ou combater a proliferação da doença na medula espinhal e no cérebro.

Biópsia dos Gânglios Linfáticos

A remoção de um gânglio linfático ou parte de um linfonodo é um procedimento importante no diagnóstico de linfomas, mas muito raramente é necessário nas leucemias.

Testes Geneticomoleculares

Conhecer as particularidades genéticas de cada subtipo da doença e da variabilidade da velocidade de resposta ao tratamento possibilita a escolha do melhor esquema terapêutico, com base nas informações que permitem prever a probabilidade do reaparecimento da doença.

•Cariótipo

É o exame que analisa ao microscópio o conjunto de cromossomos das células humanas responsáveis por guardar nossas informações genéticas.

Nas células leucêmicas podem ocorrer perda ou ganho irregulares de cromossomos, alterações no tamanho, na estrutura de diferentes cromossomos, assim como troca de material genético entre eles (translocações).

Este exame auxilia na classificação de subtipos genéticos de leucemias e sua correlação com a resposta do paciente ao tratamento.

• Hibridização por Fluorescência in situ (FISH)

A Hibridização por Fluorescência in situ (FISH) é um método que utiliza sondas coloridas que se ligam a pedaços específicos do DNA. Por exemplo, as sondas se ligam ao gene BCR e ao gene ABL. O gene BCR-ABL1 é detectado quando as cores das sondas se sobrepõem por translocação, caracteriza um subtipo específico de leucemia (cromossomo Philadelphia positivo). Uma translocação é a troca de partes entre dois cromossomos. O método de FISH é complementar ao cariótipo. Ele pode ajudar a identificar outras translocações que são muito pequenas para serem vistas com outros métodos.

Exames complementares de estadiamento

Em crianças com leucemia, os exames de imagem são, geralmente, realizados para detectar infecções ou outros problemas, e não a própria leucemia em si. Eles são úteis para determinar a extensão da leucemia em outros órgãos, fora da medula óssea.

Os principais exames utilizados são:

Radiografia de Tórax

Este exame é realizado quando o médico suspeita de infecção pulmonar, ou para avaliar a presença de gânglios linfáticos aumentados (massa mediastinal) na cavidade torácica anterior.

Ultrassom de abdome

Um exame diagnóstico que não emprega radiação ionizante para a formação da imagem. Auxilia a avaliar a extensão da leucemia, como o acometimento do fígado e baço, gânglios profundos abdominais, assim como envolvimento dos rins, ovários ou testículos.

Ecocardiograma

Ultrassom do coração para avaliar o seu funcionamento antes de começar o tratamento quimioterápico. Não é feito para diagnóstico de leucemia, mas é fundamental que seja feito antes de receber a quimioterapia.

Fundo de olho

Exame realizado pelo oftalmologista para avaliar a retina (tecido responsável pela visão) que pode ser comprometida por blastos, quando as células brancas do sangue estão muito elevadas.

Tratamento

O tempo de tratamento é mais longo nas Leucemias Linfoides Agudas, com pelo menos dois anos de duração. Nas leucemias mieloides agudas, o tratamento, embora mais curto, é muito intenso e o transplante de medula óssea é mais comumente indicado para este subgrupo da doença.

A indicação da necessidade de transplante de medula óssea é cada vez mais precisa e será determinada pelo subtipo genético de leucemia aguda e, principalmente, pela velocidade de resposta avaliada em pontos específicos.

A **quimioterapia** ainda é a base do tratamento das leucemias agudas na infância e adolescência, e geralmente é combinada com outras terapias medicamentosas, como por exemplo, com os corticoides para tratar as Leucemias Linfoides Agudas.

A quimioterapia é um tipo de terapia medicamentosa sistêmica que induz a morte das células de crescimento rápido em todo o corpo, incluindo células leucêmicas e também as células normais. Por esse motivo, os efeitos adversos como náuseas, vômitos, queda dos pelos e cabelos, ferimentos na mucosa da boca e do intestino podem ocorrer.

A **terapia-alvo** é uma forma de terapia medicamentosa sistêmica que se concentra em características específicas ou únicas das células leucêmicas, sendo dirigidas a determinados subgrupos dessas células.

Os exemplos mais comuns desses subgrupos de opção terapêutica são os Inibidores da Tirosina Quinase, para as leucemias com rearranjo BCR-ABL. Eles podem ser usados como monoterapia (leucemias crônicas) ou em combinação com a quimioterapia (leucemias agudas).

A radioterapia do sistema nervoso central é cada vez menos indicada devido às complicações tardias graves. Nos protocolos terapêuticos contemporâneos, o ajuste do número de aplicações de quimioterapia injetada dentro do líquido (intratecal) adaptado ao risco de recaída, e a melhor combinação de quimioterápicos que penetram no sistema nervoso central têm colaborado para a indicação mais precisa de radioterapia craniana. Ainda é prevista em alguns protocolos terapêuticos quando o sistema nervoso central foi comprometido pelas células leucêmicas.

No planejamento terapêutico das leucemias agudas, é fundamental a garantia da terapia de suporte com as transfusões de hemocomponentes (hemácias, plaquetas, plasma), estrutura hospitalar com unidade de terapia intensiva e acesso a antimicrobianos de amplo espectro, inclusive antifúngicos pelo alto risco infeccioso inerente ao tratamento quimioterápico.

Referências bibliográficas

BRASIL Ministério da Saúde; Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Instituto Ronald McDonald. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. 2ª edição revista e ampliada. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diagnostico-precoce-na-crianca-e-no-adolescente.pdf>. Acesso em 15 de setembro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temáticas. Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temáticas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

SMITH MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.

CHILDHOOD CANCER BY THE ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 29. Also available online. Last accessed September 25, 2020.

BROWN AL, de Smith AJ, Gant VU, et al.: Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood* 134 (15): 1227-1237, 2019

HEEREMA-MCKENNEY A, Cleary M, Arber D: Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 113-30.

PIETERS R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al.: Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 34 (22): 2591-601, 2016

PUUMALA SE, Ross JA, Aplenc R, et al.: Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 (5): 728-33, 2013

ARBER DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127 (20): 2391-405, 2016.