



Fevereiro laranja: diagnóstico precoce das leucemias

Departamento Científico de Oncologia da
Sociedade Brasileira de Pediatria



1. Introdução

A campanha “**Fevereiro Laranja**” objetiva divulgar os sinais/sintomas das leucemias, reforçando a importância do diagnóstico precoce, bem como a conscientização sobre a doação de medula óssea.

As leucemias são as neoplasias malignas mais comuns da infância, correspondendo a aproximadamente 28% de todos os tipos de câncer na faixa etária pediátrica. Associadas às outras neoplasias malignas da infância, são as doenças com maior índice de mortalidade no Brasil.

As leucemias correspondem a um grupo heterogêneo de doenças, do ponto de vista clínico e biológico, que comprometem primariamente a medula óssea.

Nas crianças, as leucemias agudas respondem por aproximadamente 97% dos casos, e são caracterizadas pela expansão clonal de células precursoras linfóides, mielóides ou hematopoiéticas imaturas.

As leucemias agudas representam uma desordem clonal do sistema hematopoiético, originária de mutações em uma única célula, que é transmitida aos seus descendentes. Na maioria dos casos esta anormalidade genética é adquirida, e somente em torno de 5% dos casos está associada a síndromes genéticas hereditárias.

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a mais comum (75-80%), seguida pela leucemia mieloide aguda (15 a 20%). A leucemia mieloide crônica é incomum em pediatria, variando de 2 a 5%.

O pico de incidência da LLA está entre dois e cinco anos de idade, sendo quatro vezes maior do que o da leucemia mieloide aguda (LMA).

A LMA tem incidência anual aproximada de 7,7 casos/milhão, de 0-14 anos de idade, com um pico de maior incidência em menores de 2 anos de idade e outro pico menor na adolescência.

2. Manifestações clínicas e laboratoriais das leucemias agudas

Os principais sinais e sintomas da LLA são decorrentes da substituição das células hematopoiéticas normais pelas células leucêmicas, assim como, da infiltração destas células no tecido linfóide e em sítios extramedulares. A duração dos sinais e sintomas pode variar de semanas a meses até o estabelecimento do diagnóstico. Aproximadamente dois terços das crianças e adolescentes apresentam sintomas inespecíficos, como letargia,

fadiga, dor óssea e inapetência por cerca de quatro semanas antes do diagnóstico, podendo inicialmente dificultar a distinção com as doenças autolimitadas da infância. Portanto, o pediatra deve estar atento e sempre considerar a possibilidade de leucemia na persistência inexplicada de múltiplos sinais e sintomas, sendo fundamental, neste contexto, a realização de anamnese e exame físico detalhados.

Os sinais/sintomas predominantes ao diagnóstico na LLA são astenia, dor óssea, febre, fenômenos hemorrágicos, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias. A dor óssea é um achado frequente (25% a 40%), podendo ser o primeiro sintoma da doença. Esta dor pode ser difusa nos membros superiores ou inferiores ou em região lombar, levando a criança se recusar à deambulação. A dor é decorrente da infiltração do periósteo ou da cortical do osso pelos linfoblastos, causando expansão da cavidade medular e hemorragia óssea.

A LMA é uma neoplasia heterogênea, com vários subtipos celulares. Em consequência da insuficiência de produção de células sanguíneas maduras normais, os sintomas estarão relacionados às citopenias. Palidez e cansaço pela anemia, equimoses, petéquias e sangramento de mucosa pela plaquetopenia, além de neutropenia febril. Outros sintomas são relacionados a síndrome proliferativa, como dor óssea, aumento do volume abdominal em consequência da hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia e eventualmente crescimento de células leucêmicas em tecidos extramedulares, como no tecido retro-orbitário, causando proptose ocular (sarcoma granulocítico). Pode ocorrer ainda manifestações de crescimento de células blásticas em tecidos extramedulares na LMA, como a hipertrofia gengival e a *leucemia cútis*, infiltração localizada da pele pelas células blásticas.

Nas leucemias agudas, no sangue periférico se observa usualmente anemia, leucocitose na maioria dos casos, neutropenia, blastos e plaquetopenia. Em menos de 5-10% dos pacientes o hemograma é normal, ou a leucemia é diagnosticada como achado eventual de exame de rotina.

Destaca-se a importância do pediatra na investigação de queixas recorrentes inexplicadas, especialmente nos últimos 3 meses, na interpretação do hemograma, na atenção aos sinais de síndrome genética, na história familiar de câncer e história de tratamento prévio com quimioterapia.

3. Diagnósticos diferenciais das leucemias agudas

Os principais diagnósticos diferenciais das leucemias agudas incluem, artrite reumatoide juvenil, trombocitopenia imune primária, anemia aplástica, mielodisplasia, mononucleose infecciosa e outras infecções, citopenias nutricionais, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, rabdomyosarcoma metastático, histiocitose das células de Langerhans e síndromes hemofagocíticas.

4. Tratamento das leucemias agudas

O diagnóstico precoce das leucemias, aliado ao tratamento adequado em centros de referência em oncologia pediátrica permitiram aumentar significativamente a taxa de cura da doença.

O tratamento da LLA está baseado na terapia ajustada ao grupo de risco, com taxas de sobrevida global ultrapassando 85% em muitos centros de tratamento. O transplante de célula tronco hematopoiética para estes pacientes é indicado em situações específicas, entre elas para as recidivas precoces.

Diferente da LLA, na LMA o desafio terapêutico é maior, devido diversidade de tipos biologicamente distintos e a frequente ocorrência de subclones refratários a quimioterapia, além da alta taxa de complicações e necessidade de tratamento de suporte a quimioterapia. Atualmente os estudos moleculares adicionais da LMA têm permitido identificar alvos terapêuticos com moléculas específicas, menos tóxicas e tratamento personalizado.

A continuidade do tratamento de suporte dos eventos adversos da quimioterapia e a indicação do transplante de célula tronco hematopoiética, são os fatores que têm aumentado a probabilidade de sobrevida dos pacientes pediátricos com LMA, atualmente em torno de 70% de sobrevida global e 56% de sobrevida livre de eventos em 3 anos nos principais centros de países desenvolvidos.

O paciente que precisa de transplante de célula tronco hematopoiética e não encontra doador compatível na família, recorre a registros de doadores para a realização do transplante. O Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (Redome), é responsável pela manutenção das informações de todos os doadores voluntários de medula óssea cadastrados no Brasil e pela identificação de possíveis doadores para pacientes brasileiros. Está sob a coordenação do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e representa o terceiro maior registro de doadores de medula óssea do mundo. Para maiores informações acesse: <http://redome.inca.gov.br/>. O INCA alerta para que os doadores de medula, atualizem seus dados, pois a falta de atualização dificulta o contato com o doador não aparentado, em caso de compatibilidade com o paciente.

Referências bibliográficas

1. Barbosa CMPL, Nakamura C, Terreri MT, Lee MLM, Petrilli AS, Hilário MOE. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr (RJ)*. 2002;78(6):481-84.
2. Ikeuti PS, Borim LNB, Luporini RL. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(1):45-48.
3. Pui CH. *Childhood leukemias*. 2thed. Cambridge: Cambridge University Press, 2006. 960 p.

4. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(12):2336-41.
5. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A et al. Oxford-Imperial Down Syndrome Cohort Study Group. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood* 2013;122: 3908-17.
6. INCA. Ministério da Saúde. Secretaria da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013.
7. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894-901.
8. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: Inca, 2016. 412 p.
9. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo, PA; Poplack, DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers, 2016. p. 498-544.
10. Arceci RJ, Meshinchi S. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. In: Pizzo, PA; Poplack, DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers, 2016. p. 463-97.
11. Aber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
12. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatrics International* 2016; 58:71-80.
13. de Lima MC, da Silva DB, Freund AP, Dacoregio JS, Costa TE, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr* 2016;92:283-9.
14. SEER. Cancer Statistics Review, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [acesso em 28/01/2022]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>
15. Bom APKP, Córdoba JC. Leucemias. In: *Tratado de Pediatria*. Silva RL, Solé D, Silva CAA, Constantino CF, Liberal EF, Lopez FA org. 5^a ed. Barueri, SP: Manole, 2022. p. 454-60.
16. Redome. Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea. Instituto Nacional do Câncer. [acesso em 2 fev 2022]. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/>

