

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA INFANTO-JUVENIL NO BRASIL: UMA REVISÃO DE RELATOS DE CASOS

Adrian Cristian Marques de Oliveira¹, Dhulya Barbosa Oliveira¹, Emanuelle da Silva Cardoso¹, Lucas Luis Meigre Dias Pereira²

1: Acadêmicos do curso de biomedicina – Multivix, Vila Velha, ES, Brasil.

2: Professor Multivix – Vila Velha, ES, Brasil.

RESUMO

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é o resultado de múltiplas alterações genéticas afetam os genes FLT3, c-KIT e RAS, que codificam fatores de transcrição importantes para a hematopoese. Fatores causadores de doenças podem estar ligados a mutações genéticas, bem como fatores externos que podem induzir tais alterações. O estudo consiste em uma revisão bibliográfica de livros e artigos acadêmicos sobre o tema e pretende explicar de forma clara e direta as características patológicas, o cenário infanto-juvenil diagnosticados com LMA no Brasil, além dos métodos de tratamento e a rotina laboratorial do biomédico avaliando casos da doença.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Aguda. Infanto-juvenil. Neoplasias. Tratamento. Mortalidade.

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia (AML) is the result of multiple genetic alterations affecting the FLT3, c-KIT and RAS genes, which encode transcription factors important for hematopoiesis. Disease-causing factors can be linked to genetic mutations, as well as external factors that can induce such changes. The study consists of a bibliographic review of books and academic articles on the subject and intends to explain in a clear and direct way the pathological characteristics, the scenario of children and adolescents diagnosed with AML in Brazil, in addition

to the treatment methods and the laboratory routine of the biomedical disease cases.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia. Children and Youth. Neoplasms. Treatment. Mortality.

INTRODUÇÃO

A leucemia em geral é uma proliferação de células sanguíneas neoplásicas e células hematopoiéticas, que estão inseridas na medula óssea ou no sangue periférico, rico em dióxido de carbono. Classificadas como anormalidades linfoproliferativas e neoplasias mielóides (JUNQUEIRA; UCHOA; CARNEIRO, 2013).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se em dados morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos. As leucemias são classificadas em: mielóides, linfóides, bifenotípicas e indiferenciadas, incluindo a linhagem dos blastos (OLIVEIRA; PEREIRA; BEITLER, 2015).

A classificação da LMA é baseada no sistema franco-americano-britânico, no qual as características morfológicas e imunofenotípicas das células blásticas dividem a LMA em 8 subtipos distintos denominados M0-M7. M3 é o único subtipo clinicamente significativo, dada a sua maior suscetibilidade à associação com coagulação intravascular disseminada (CHENG; SAKAMOTO, 2005).

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ocorre quando há excesso de blastos na medula óssea ou no sangue, desenvolvendo anemia e plaquetopenia. Os blastos são células imaturas diferentes das normais, e não desenvolve corretamente sua função, perdendo assim, a habilidade de proteger o organismo de infecções e bactérias (HAMERSCHLAK, 2010).

Na infância, apesar de ser incomum, é a principal causa de mortes entre crianças e adolescentes em países desenvolvidos e no Brasil. A doença pode variar segundo o sexo, idade e etnia, apresentando-se principalmente em duas faixas etárias: nos primeiros anos de vida e entre 15 e 19 anos. Caracterizada por um grupo heterogêneo de doenças com particularidades que os distinguem

das neoplasias que acometem os adultos. O avanço da oncologia pediátrica nas últimas décadas foi notável, com taxas atuais de curas, aproximadamente de 80% (VIANI, 2017).

Após alguns estudos, foram avaliados os fatores de riscos ligados à LMA, e até o momento, comprovaram que fatores ambientais, como: o benzeno (encontrado na gasolina e utilizado em indústria química) e a radiação ionizante (raio-X e gama) estão associados a doença. Além desses, suspeita-se que o tabagismo, síndromes hereditárias e outras desordens sanguíneas, também possuam o risco aumentado de desenvolver a LMA (CAZARIN, 2005).

Muitos estudos epidemiológicos afirmam que a radiação ionizante está envolvida com maior incidência de leucemias e tumores de sistema nervoso central (SNC), principalmente em crianças expostas precocemente ou durante o período de gestação (VIANI, 2017).

As causas da leucemia não estão completamente elucidadas, e além dos fatores citados anteriormente, podem em muitos casos acontecer as translocações cromossômicas, anomalias causadas pelos arranjos de partes de cromossomos não-homólogos (um gene de fusão une-se a dois genes separados). Na LMA, observa-se translocação entre os cromossomos 8 e 21 e entre os cromossomos 15 e 17 (JUNQUEIRA; UCHOA; CARNEIRO, 2013).

O Instituto Nacional do Câncer esclarece que o número de casos de mortes por leucemia aguda em todo o mundo deve dobrar ao longo dos próximos 20 a 40 anos. A OMS estima que, no ano 2030, haverá 27 milhões de casos novos de cânceres em geral, 17 milhões de mortes pela doença e 75 milhões de pessoas vivendo com ela. No Brasil, o câncer já é a segunda causa de morte, atrás apenas das do aparelho circulatório (INCA, 2018).

Os resultados no Brasil são inferiores ao de outros países em relação aos tratamentos, pois há dificuldade de acesso a exames como, citogenética por bandas e pesquisas de mutações moleculares. Tornando-se a causa principal na maioria das falhas do tratamento da LMA, tendo em vista que o investimento no diagnóstico correto e precoce é de extrema importância para obter resultados positivos e assim, procurar possíveis curas do paciente leucêmico (SANTOS et al., 2019 apud FERREIRA & WENDEL, 2010).

REFERENCIAL TEÓRICO

A LMA é morfológicamente e biologicamente variável. É uma doença agressiva e comum em adultos. Portanto, o exame citogenético é um componente para o diagnóstico de rotina com fundamental importância na definição de como será o processo de tratamento e do prognóstico. De modo geral, o tratamento inicial é a quimioterapia, e apesar de ser agressivo, com diversos efeitos colaterais, o objetivo deste tratamento é reduzir e com tempo prevenir o aparecimento de novos sintomas (THRALL, 2017).

Existem, também, pacientes mais suscetíveis a leucemia, como aquelas, que possuam herança genética com alterações nos genes FLT3, c-KIT e RAS, ou que tenham hábitos prejudiciais à saúde. Pessoas diagnosticadas com a doença, produzem um número excessivo de células blásticas anormais através da medula óssea, isso ocorre por uma ou mais alterações genéticas. Sem as células vermelhas suficientes, plaquetas e células brancas saudáveis, geralmente situações como cansaço extremo, infecções e sangramentos, são comuns (BOLDRINI, 2013).

Embora raro em termos absolutos, o câncer infanto-juvenil tem apresentado um aumento de incidência em relação à incidência em adultos. Existem várias modalidades de tratamento e a mais comum entre elas é a quimioterapia, combinada ou não com outras terapias. O protocolo de tratamento é determinado de acordo com o tipo de leucemia, seu comportamento biológico, localização, extensão da doença, idade e estado geral do paciente (CICOGNA et. al., 2010).

REALIDADE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO BRASIL

Especificamente, no conjunto das neoplasias infantis, a leucemia apresenta-se como a doença de maior incidência e letalidade. A etiologia da leucemia infantil continua sendo um desafio, embora, considera-se que a leucemia da primeira infância (LPI) surja de células clonais somáticas originadas durante a vida fetal, a pesquisa de fatores relacionados a exposições ambientais

é incentivada. Isso está ancorado especialmente no campo da saúde pública e das ciências sociais (LÓSS, et. al. 2020).

O câncer infantil como causa de mortalidade está cada vez mais relevante nos últimos anos, sem que se demonstre aumento no agravamento à saúde da população. No caso de condições malignas (agudas), as leucemias possuem uma grande incidência em pediatria (BERTA et al., 2000). As leucemias são as neoplasias que mais geram óbitos em crianças e adolescentes, na faixa etária de 1 a 19 anos, e apesar disso, é uma doença pouco pesquisada, principalmente em nosso país. Até o momento, existem poucos dados sobre a LMA e a sobrevida das crianças acometidas por ela no Brasil. Contudo, estudos mostram serem caracterizadas pelas alterações e multiplicações desordenadas dos glóbulos brancos dentro da medula óssea. Geralmente apresentam fadiga, febre, infecções recorrentes e sangramento. Cerca de 20% de crianças recém diagnosticadas com leucemia poderá apresentar hiperleucocitose, aumentando o risco para a síndrome de lise tumoral (TORRE et al., 2016).

No ano de 2020, realizou-se uma pesquisa para conhecer o cenário de tratamento da LMA por questionários on-line de múltipla escolha preenchidos por 101 oncologistas pediátricos da SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica), sem divulgação das características clínicas, sociais e econômicas dos pacientes. Foram avaliados; a taxa de mortalidade por complicações no tratamento superiores a 31% na visão de 21,8% dos entrevistados. E 43,6% dos relatos tem dificuldade ao acesso à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Quanto ao acesso a exames, 84,2% têm acesso à citogenética, 78,2% a biologia molecular, 94,1% citometria de fluxo. O acesso ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma realidade para 75,3% dos pacientes, porém, para apenas 13,9% ocorrem sem atrasos em todo território brasileiro (RODRIGUES et al., 2020).

Todas as regiões do Brasil foram representadas (tabela 1) na pesquisa feita pelos 101 oncologistas pediátricos da SOBOPE, sendo 37,6% participantes da região sudeste, 23,8% sul, 18,8% nordeste, 12,9% norte e 6,9% centro-oeste. Portanto, para se obter os melhores resultados terapêuticos na LMA, é

necessário a integração de quimioterapia intensiva, possuir um atendimento de suporte ideal e TCTH, adaptado ao risco de recaída de cada paciente. Somente através do conhecimento das condições de tratamento para esta doença no Brasil, será possível descobrir medidas e elaborar um protocolo nacional para o tratamento (RODRIGUES et al., 2020).

Tabela 1:

BRASIL	
REGIÕES	PERCENTUAL (%)
NORTE	(12,9)
NORDESTE	(18,8)
SUDESTE	(37,6)
CENTRO OESTE	(6,9)
SUL	(23,8)
TOTAL	(100%)

Fonte: Produzido pelos autores. Pesquisa oncológica pediátrica pela SOBOPE, 2020.

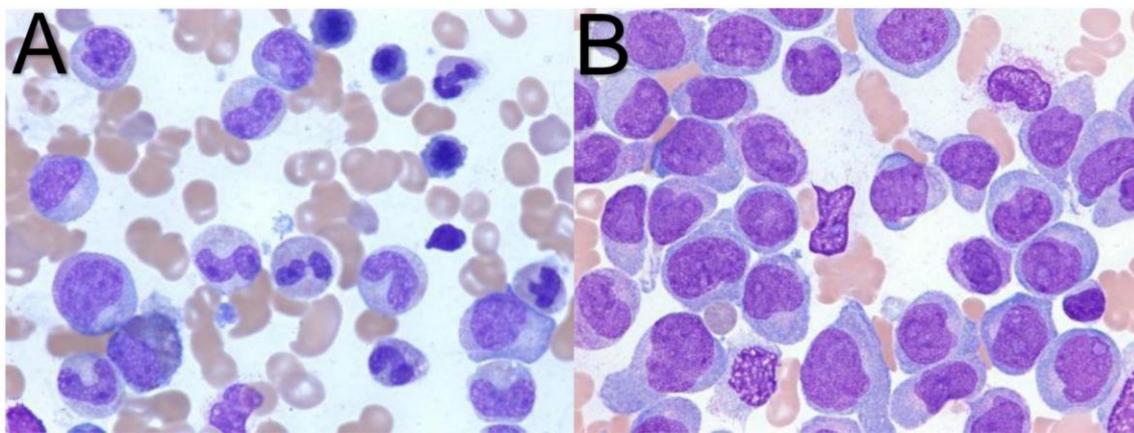
Para compreender a distribuição da mortalidade por leucemia na população infantil brasileira, dados essenciais estão disponíveis no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), administrado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, e apontam que entre 1980 e 2015 ocorreram 10.135 óbitos da leucemia em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) residentes nas 26 capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal, sendo 5.854 homens e 4.276 mulheres; cinco óbitos não forneceram informações sobre sexo sendo excluídos das análises por causa dessa variável. A mortalidade padronizada por idade por leucemia em menores de 20 anos em ambos os sexos diminuiu de 2,73 para 1,58/100.000 habitantes no período monitorado (LÓSS et. al. 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Sua principal característica é a superprodução de células recém-nascidas (figura 1) que apresentam sintomas como: febre e infecções recorrentes, pois a doença ocorre nos glóbulos brancos; gânglios linfáticos aumentados, baço e

fígado; cansaço, fraqueza e palidez (devido à diminuição do número de glóbulos vermelhos); dor no osso; redução de peso; hematomas e sangramentos espontâneos devido à baixa contagem de plaquetas. Caso ocorra qualquer uma dessas alterações físicas ou comportamentais na criança, é necessário consultar um médico especialista neste tipo de leucemia (Onco-hematologista) (ABRALE, 2022).

FIGURA 1 – medula óssea normal e saudável através de um microscópio A. medula óssea de um paciente pediátrico com leucemia mieloide aguda B.



FONTE: Leucemia mieloide aguda (LMA) em crianças e adolescentes (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL 2016)

Até 1947 não existiam tratamentos específicos para a leucemia aguda, e a sobrevida mediana dos pacientes diagnosticados era de 2 a 4 meses. A leucemia aguda foi uma das primeiras neoplasias a serem curadas pela quimioterapia, e muitos princípios terapêuticos básicos foram desenvolvidos por provas terapêuticas nessa doença (GOVINDAN, 2004).

Geralmente na LMA, a melhor forma de obter retornos positivos é diagnosticando a doença o mais rápido possível. Feito isso, o tratamento é dividido em duas etapas de quimioterapia: indução da remissão e terapia pós emissão (consolidação). Vale ressaltar que, fatores como a idade, saúde do paciente, e caso exista alguma alteração genética ou cromossômica serão consideradas para definir ou alterar etapas do tratamento (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2020).

Portanto, mesmo que na maioria das vezes alguns sintomas não são apenas causados apenas pela presença de leucemia, é de extrema importância a avaliação imediata, caso o paciente esteja sentindo algum dos sintomas sugestivos da LMA, como: febre, infecções persistentes ou recorrentes, palidez, cansaço, aumento de glândias, hematomas, petéquias, sangramentos sem explicação aparente, complicações de leucocitose, aumento do baço, fígado e linfonodos. Para ser diagnosticado ainda na fase inicial, e tenha uma maior chance de sobrevivência (FERRI, 2019).

QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE LMA

Quimioterapia

A quimioterapia é o principal tratamento para a maioria das leucemias infantis. É um tratamento que utiliza drogas antitumorais para destruir as células tumorais, administradas por via intravenosa, por via oral ou intratecal (líquido cefalorraquidiano). O tratamento quimioterápico promove diversas mudanças na vida de quem o recebe, alterando seu estado emocional e corporal, além de sua rotina. Os efeitos adversos podem ocorrer dependendo do fármaco utilizado e da dose, mas os mais comuns são alopecia, apatia, perda de peso, perda de apetite, hematomas, sangramento nasal e bucal, mucosite, vômitos, náuseas e diarreia. Outro efeito adverso é a neutropenia, que aumenta significativamente o risco de morbidade e mortalidade por processos infecciosos (CICOGNA et. al., 2010).

Na primeira fase da quimioterapia por Indução, são utilizados dois quimioterápicos, a Citarabina (ara-C) e o medicamento Antraciclinas, com o intuito de eliminar do sangue o maior número possível de células de leucemia (blastos). Geralmente são feitos em pacientes mais jovens ou que possuam condições de saúde favoráveis para realização dessa quimioterapia intensiva. Este procedimento pode ser realizado com os quimioterápicos: citarabina; daunorrubicina; etoposide; mitozantrone. Sendo feito em ciclos com um período de tratamento seguido de um período de descanso para dar tempo ao corpo de

se recuperar, sendo necessário o uso de cateteres de infusão de quimioterapia. O cenário de tratamento pode alterar caso exista pacientes com problemas cardíacos, mutação de gene FLT3 ou para os casos que a leucemia tenha se espalhado para o cérebro (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

A maioria dos efeitos colaterais da quimioterapia, como por exemplo, náuseas e vômitos, geralmente desaparecem após a interrupção do tratamento, e existem medicamentos para ajudar na redução desses sintomas. Problemas de contagem de células sanguíneas são frequentemente causados pela própria leucemia no início. Eles podem piorar durante a primeira parte do tratamento, mas provavelmente melhorarão à medida que as células leucêmicas forem mortas e as células normais da medula óssea se recuperarem. Alguns medicamentos quimioterápicos também podem ter outros efeitos colaterais específicos. Por exemplo: a Vincristina, danifica os nervos, podendo acarretar dormência e formigamento, nos casos de L-asparaginase e PEG-L-asparaginase podem aumentar o risco de coágulos sanguíneos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Outro efeito colateral muito comum no tratamento de quimioterapia é a síndrome de lise tumoral. Este, por sua vez, pode ocorrer em crianças com um grande número de células leucêmicas em seu corpo antes do tratamento. Quando a quimioterapia destrói essas células, ocorre a separação e a liberação desse conteúdo pela corrente sanguínea. Ocorre também a sobrecarga dos rins, que não conseguem eliminar todas essas substâncias de uma só vez. Os excessos de alguns minerais também podem afetar o sistema nervoso e o coração. Entretanto, esse problema pode ser evitado caso o paciente beba líquidos suficientes durante o tratamento e faça uso de certos medicamentos como bicarbonato, alopurinol e rasburicase para ajudar o corpo a se livrar dessas substâncias (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Radioterapia

A radioterapia utiliza feixes de radiação que danificam o DNA do câncer, fazendo com que se encolham os tumores e matem essas células doentes. O

oncologista de radiação escreve uma prescrição que descreve exatamente quanta radiação deve ser administrada, com que frequência e onde. Nem todos os tumores são tratados com a mesma quantidade de radiação. O plano de tratamento depende de muitos fatores, incluindo o tipo de leucemia e a idade da criança (JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, 2022).

Em casos de radioterapia em crianças, deve ser administrada com extrema discrição e atenção, pois apresenta maior possibilidade de efeitos adversos nos tecidos e órgãos em desenvolvimento. A radioterapia é uma forma de tratamento do câncer que utiliza radiação ionizante para destruir as células tumorais. É indicado para o tratamento de tumores sólidos, mas também pode ser usado para tratar leucemias e linfomas. Embora os tumores infantis sejam mais sensíveis à radiação devido ao crescimento acelerado das células tumorais, as células normais também estão em constante reprodução, pois estão em fase de crescimento (HOSPITAL INFANTIL SABARÁ, 2022).

A radioterapia pode causar algumas alterações físicas, como fadiga, náuseas e vômitos, além de reações cutâneas. Apesar de raro, pacientes podem apresentar alguns efeitos colaterais por várias semanas após a radioterapia. Outros efeitos colaterais dependem de qual parte do corpo está sendo tratada. Os pacientes geralmente apresentam alterações na pele e perda de cabelo no local da radiação (JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, 2022). Estudos afirmam que, muitos dos efeitos associados à radioterapia, como os efeitos endócrinos, podem não se tornar aparentes nos primeiros anos após o término do tratamento (SILVA KA, et. al., 2016).

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM INFANTO-JUVENIL NOS CASOS DE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

A medula óssea é um órgão difuso, entretanto volumoso e ativo. Encontrado no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos. Em um adulto saudável, produz por dia cerca de 2,5 bilhões de eritrócitos, 2,5 bilhões de plaquetas e 1,0 bilhões de granulócitos por kg de peso corporal (JUNQUEIRA; UCHOA; CARNEIRO, 2013).

O transplante de medula óssea (TMO) é um tratamento proposto para algumas doenças hematológicas. Consistem na substituição de uma medula óssea doente por células normais de medula óssea, visando reconstruir uma medula saudável. O transplante pode ser alogênico, quando doado de outro indivíduo, ou autogênico, quando a medula vem do próprio paciente. Anualmente, são realizados em todo o mundo mais de 15 mil transplantes autólogos e 30 mil alogênicos. São realizados testes de compatibilidade entre o doador e receptor, para ser evitado uma possível rejeição. O paciente é submetido a cirurgia, sob anestesia, é injetado a medula sadia na corrente sanguínea e as células da nova medula circulam até se alojarem na medula óssea, onde se desenvolvem (HAMERSCHLAK, 2010).

Em 1979, no Brasil, os primeiros especialistas em hematologia da Universidade Federal do Paraná iniciaram os transplantes de medula óssea. Foi inaugurado em 1983, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Rio de Janeiro, outra unidade para realização de transplante. E logo em seguida, no ano de 1988, o programa de TMO foi implantado também na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DE et al., 2012).

Nos casos de transplante pediátrico, a medula óssea (MO) é a fonte mais comum de transplantes alogênicos. As células são coletadas das cristas ilíacas posteriores por meio de punções por agulha e com o doador sob anestesia, 10-15 mL de medula óssea são removidos por kg de peso corporal do receptor (aproximadamente $2-5 \times 10^8$ células nucleadas/kg de peso corporal do receptor). Para crianças, a coleta geralmente é limitada a 20 ml/kg de peso do doador. O risco para os doadores é baixo. Mas o procedimento requer pessoas treinadas e qualificadas (PEDIATRIA, Sociedade Brasileira D., 2017).

Nas últimas décadas, houve uma melhora significativa nos resultados dos transplantes, reflexo direto dos avanços nos cuidados de suporte oferecidos aos pacientes antes e após o procedimento. Além das medidas anti-infecciosas e das modernas técnicas diagnósticas, outros aspectos são essenciais para o sucesso desse tratamento, sendo o transplante cada vez mais utilizado para tratar crianças com doenças hematológicas. No entanto, o procedimento ainda apresenta uma chance significativa de insucesso, principalmente no contexto de

complicações imunológicas como DECH (Doença do Enxerto Contra Hospedeiro), recidiva da neoplasia ou um estado de imunodeficiência profundo que favorece a ocorrência de infecções fatais (PEDIATRIA, Sociedade Brasileira D., 2017).

Estudos apontam que os efeitos tardios do TMO, que geralmente levam à resultados negativos do tratamento, estão relacionados diretamente com o procedimento, com o regime de condicionamento ou com a doença de base do paciente. Sendo esses: DECH crônica, imunodeficiência, desordens linfoproliferativas de células B, rejeição do enxerto, disfunção pulmonar, desordens oculares, disfunção neuroendócrina, recidiva da doença, entre outros (LUÍS; BOUZAS, 2000).

METODOLOGIA DE PESQUISA

Esta pesquisa qualitativa, que visa o estudo descritivo, utilizou-se como forma de metodologia estudos baseados em artigos científicos de revisão narrativa bibliográfica, na língua portuguesa, e traduzidas da língua espanhola e inglesa. Os artigos e livros em que foram escolhidos para essa pesquisa possuem o limite entre os anos de 1999–2022. O conteúdo da pesquisa utilizará livros encontrados na Biblioteca Digital, revistas acadêmicas de cunho científico, canais digitais do Governo Federal Brasileiro, Instituto Nacional do Câncer, Instituto de Oncologia, agência especializada em saúde OMS (Organização Mundial da Saúde), American Câncer Society (Sociedade Americana do Câncer). Bem como, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (HTCT), onde é realizado publicações científicas trimestrais, e outros conteúdos variados relacionados ao tema da pesquisa.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Aguda. Infanto-juvenil. Neoplasias. Tratamento. Mortalidade.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A LMA pode variar de acordo com sexo, idade e etnia, e ocorre principalmente em duas faixas etárias: nos primeiros anos de vida e entre 15 e

19 anos de idade. Em geral, discreta predominância do sexo masculino com variações de acordo com o subtipo específico da neoplasia (VIANI, 2017).

A quimioterapia é o principal tratamento para a maioria das leucemias infantis. É um tratamento que utiliza drogas antitumorais para destruir as células tumorais, administradas por via intravenosa, por via oral ou intratecal (CICOGNA et al., 2010). A leucemia aguda foi uma das primeiras neoplasias a ser curada pela quimioterapia, e muitos princípios terapêuticos básicos foram desenvolvidos por meio de ensaios terapêuticos nesta doença (GOVINDAN, 2004).

Em geral, o tratamento inicial é a quimioterapia e, embora seja agressivo, com poucos efeitos colaterais, o objetivo desse tratamento é reduzir e prevenir novos sintomas ao longo do tempo (THRALL, 2017). Entre transplante e a quimioterapia, a quimioterapia é a melhor opção para adolescentes com LMA, pois muitas vezes não toleram o tratamento devido aos riscos e consequências geradas pelo transplante de medula óssea (LUÍS; BOUZAS, 2000).

O progresso da oncologia pediátrica nas últimas décadas tem sido notável, com uma taxa de cura atual de aproximadamente 80% resultado não só do avanço do conhecimento científico e de um extenso arsenal terapêutico, mas também do suporte da mais alta qualidade para o atendimento de pacientes com câncer (VIANI, 2017). O acesso ao transplante de células hematopoiéticas é uma realidade para 75,3%, mas apenas para 13,9% ocorre sem demora no questionário preenchido por 101 oncologista da SOBOPE relatados pelos participantes (RODRIGUES et al., 2020). Geralmente, a melhor maneira de obter resultado positivo é diagnosticar a condição o mais cedo possível (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2020).

Portanto, mesmo que na maioria dos casos alguns sintomas não se devam apenas à presença de leucemia, é de extrema importância avaliar imediatamente se o paciente não apresenta nenhum dos sintomas reminiscentes da LMA, como: febre, infecções persistentes ou recorrentes, palidez, fadiga, gânglios linfáticos aumentados, hematomas, petéquias, sangramento do baço, fígado e gânglios linfáticos aumentados. Ser diagnosticado em estágio inicial e ter mais chances de sobrevivência (FERRI, 2019).

O primeiro relato de caso (quadro 1) de um paciente do sexo feminino de 35 dias, diagnosticado com leucemia congênita, sendo um subtipo mieloide mais comum, que ocorre usualmente até o primeiro mês de vida (SILVA et al., 2020). Devido às translocações do gene KMT2A, no período intrauterino, ocasionando mudanças de linhagens das células, essas translocações incluem t(4; 11), t(9; 11), t(9; 11), t(11; 19) entre outras tendo como principal gatilho leucemia congênita ou neonatal nos primeiros 28 dias de vida (GONÇALVES et al., 2021).

O segundo relato de caso de um paciente do sexo masculino de 7 anos, com LMA classificada como subtipo M4, teve uma manifestação rara de leucemia mieloide aguda, Cloroma gengival, tipicamente encontrada em crianças de 7 anos. Cloroma ou sarcoma granulocítico é um tumor sólido localizadas, constituídas por mieloblastos ou células mieloides imaturas, associadas a LMA ou neoplasias mieloproliferativas O comportamento deste tumor é agressivo com crescimento rápido. A causa da manifestação não é frequente, os tecidos gengivais devem ser suscetíveis à infiltração leucêmica devido à expressão de moléculas de adesão endotelial que podem aumentar a infiltração leucocitária (MONTEIRO et al., 2018).

O terceiro relato de caso de um do sexo masculino de 9 anos, com o sistema imunocomprometido diagnosticado com Rabdomiossarcoma em retroperitônio (um câncer que se desenvolve a partir de tecido conjuntivo, músculo, tecido adiposo e vasos sanguíneos. Sendo mais comum em crianças e adolescentes.) ("Rabdomiossarcoma", 2020), com infecção por *Fusarium* spp desenvolvida para LMA. *Fusarium* ocorre exclusivamente em pacientes imunodeprimidos. Uma possível causa da evolução da leucemia mieloide aguda se deve às células tumorais causadas pelo sarcoma, caracterizada por hematopoiese ineficaz na produção de células clonais, contribuindo para a síndrome mielodisplásica (VASSALLO; MAGALHÃES, 2009).

No oitavo relato de caso de um paciente do sexo masculino de 28 anos, diagnosticado por LMA sem diferenciação com acometimento do sistema nervoso central (SNC). Teve os sintomas clínicos diferente dos outros pacientes.

A causa do agravamento foi descoberta através dos exames de imagens realizados pela Ressonância magnética (RM) de crânio: múltiplos linfonodos cerebrais infratentoriais e supratentoriais com hipointenso em T1 e isohipersinal em T2 e FLAIR, sendo o maior deles acompanhado de edema vasogênico; nenhum efeito de massa. E nos exames citológicos analisados por LCR, do líquido cefalorraquidiano, constatou presença de células neoplásicas, compatível com LMA. A infiltração do SNC não é incomum em crianças, mas é uma entidade rara em adultos, tanto em pacientes recém-diagnosticados quanto naqueles com recidiva (SANTOS et al., 2021)

Os demais pacientes apresentavam quadro clínico de dor moderada, feridas de difícil cicatrização e hematomas nos membros inferiores. Isso se deve aos processos causados pelas respectivas infiltrações de LMA nas células mieloides que dão origem aos leucócitos, plaquetas e hemácias (SILVA, 2012). Quando o processo de produção de plaquetas para (trombocitopenia), uma deficiência no sangue pode levar a hematomas e sangramento. E quando interferem nas hemácias, dependendo do subtipo de LMA, os pacientes acabam desenvolvendo certo tipo de anemia em graus variados, incluindo anemia microcítica e normocítica (EMADI; JENNIE YORK LAW, 2022). Anemia microcítica, células menores que o tamanho normal causado pela redução da produção de proteínas da hemoglobina devido à deficiência de ferro (CHAVES et al.2020). Anemia normocítica com células de tamanho normal causada por neoplasias sanguíneas de LMA (ROSA, 2018).

QUADRO 1 – RELATOS DE CASOS

Faixa etária	Sexo	Quadro clínico	Diagnóstico	Referências
0	Feminino	Queda do estado geral e inapetência, evoluindo com hematomas e palidez.	LMA congênita com linhagens mielocítica e linfoblástica.	(SILVA et al., 2020)

7	Masculino	Protuberância em região zigomática e temporal bilateral, abdômen globoso e doloroso a palpação, além da presença de baço e fígado palpáveis.	LMA M4. Cloroma gengival.	(MONTEIRO et al., 2018)
9	Masculino	Imunocomprometido, infecção por <i>Fusarium</i> spp. Apresenta síndrome mielodisplásica.	Rabdomiossarcoma em retroperitônio evoluindo para LMA.	(ARAGÃO, et al., 1999)
10	Masculino	Dor de moderada intensidade em panturrilha esquerda, não associada a trauma, cefaleia frontal associada a vômitos.	LMA em fase avançada. Hemograma: Anemia microcítica associada a uma leucocitose.	(CHAVES et al., 2020)
12	Feminino	Hematomas em membros inferiores e dor em perna esquerda devido ao Coronavírus.	LMA M3. Hemograma: Leucopenia e plaquetopenia	(RIBEIRO et al., 2021)
18	Masculino	Lesão gengival, epistaxe, perda ponderal, astenia e adinamia.	LMA com síndrome progeróide, FLT3ITD mutado com alta carga alélica e cariótipo 46, XY. ECOG3.	(CALVACHE et al., 2020)
25	Masculino	Ferimento em uma das pernas com dificuldade de cura e hematomas.	LMA com Translocação genética, alterações cromossômicas. Hemograma: Anemia normocítica, plaquetopenia.	(ROSA, 2018)
28	Masculino	Acometimento em sistema nervoso central (SNC).	LMA sem diferenciação com risco favorável. Citogenética norma com NPM1 Mutado e FLT3ITD low. Hemograma: Anemia e plaquetopenia com leucocitose.	(SANTOS et al., 2021)

Fonte: Produzido pelos autores. Subtipos da LMA e suas diferentes manifestações clínicas, 2022.

CONCLUSÃO

A alta mortalidade da leucemia infantil no cenário nacional mostra a importância do diagnóstico precoce e do tratamento eficaz, sendo imprescindível o cuidado, desde uma anamnese minuciosa que consiga distinguir seus sinais e sintomas comuns a outras doenças, até o acompanhamento individual conforme o risco de cada paciente, em busca de remissão e, posteriormente, diminuição da mortalidade. Foi possível observar um padrão especialmente desfavorável,

na mortalidade pela leucemia, com demonstração na cor da pele e na idade do público infanto-juvenil. Portanto, mais esforços são necessários para garantir o diagnóstico precoce para que o tratamento possa ser iniciado rapidamente, pois há registros de taxas de cura da leucemia aguda que se aproximam de 80% com o tratamento precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRALE, Leucemia Mieloide Aguda em Crianças. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Disponível em: <[https://www.abrale.org.br/doencas/cancerinfantil/leucemias/lma/# 1582312292611-7371809f-b768](https://www.abrale.org.br/doencas/cancerinfantil/leucemias/lma/#1582312292611-7371809f-b768)>. Acesso em: 05 e outubro de 2022.
- AMERICAN CANCER SOCIETY, Chemoteraphy for Childhood Leukemia, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/chemotherapy.html>>. Acesso em 27 de outubro de 2022.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. – Tratamento Típico da Leucemia Mieloide Aguda (Exceto APL), setembro 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/typicaltreatment-of-aml.html>>. Acesso em: 18 de abril de 2022.
- ARAGÃO, P. A et al. Fungemia por Fusarium spp - Pediatria (São Paulo) - USP, 21 (4) :355-356,1999. Casuísticacase reports. Disponível em: <<https://www.yumpu.com/pt/document/read/24245515/fungemia-por-fusariumspp-pediatria-sao-paulo-usp>>. Acesso em: 17 de outubro de 2022.
- BERTA, Vergara D.; HERNÁNDEZ, Sacera; CARMEN, Maria; OJEDA, González; GUILHERMO; HERNÁNDEZ, Martinera T, María. Epidemiologia de las leucemias infantiles: estudio que abarca 25 años. Rev MexPueric Ped 7: 104-108, 2000. Disponível em:<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-302872>>. Acesso em: 30 de maio de 2022.
- BOLDRINI, Centro Infantil. Um guia para pacientes, familiares e amigos – A Leukaemia & Blood Foundation. / Tradução: Cristina, Gisela. Revisão: R., Silvia e C.M., Carmen. Editoração: Rodrigues, Lucas. Novembro, 2013. Disponível em: <<https://www.boldrini.org.br/assets/uploads/leucemialinfobasticaagudasite.pdf>>. Acesso em: 12 de abril de 2022.
- CALVACHE, E. T. et al. RELATO DE CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM PACIENTE COM SÍNDROME PROGERÓIDE. Hematology,

- Transfusion and Cell Therapy, v. 42, p. 177–178, 1 nov. 2020. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792030585X?via%3Di%3Dihub>>. Acesso em: 17 out. 2022.
- CAZARIN, C. – Doenças hematológicas e ambiente: estudo do registro de condições de risco em serviço especializado. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2005. Disponível em: <
www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2005cazarin-g.pdf>. Acesso em: 12 de abril de 2022.
 - CHAVES, M. A. F. et al. DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EM FASE AVANÇADA EM CRIANÇA – RELATO DO CASO. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 42, p. 431–432, 1 nov. 2020. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920310117?via%3Di%3Di%3Dihub>>. Acesso em: 17 out. 2022.
 - CHENG, J.; SAKAMOTO, K. M. Topics in Pediatric Leukemia – Acute Myeloid Leukemia. Medscape General Medicine, v. 7, n. 1, p. 20, 18 mar. 2005.
 - CICOGNA, E. DE C.; NASCIMENTO, L. C.; LIMA, R. A. G. DE. Children and Adolescents with Cancer: experiences with Chemotherapy. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 18, n. 5, p. 864–872, out. 2010. Acesso em 27 de outubro de 2022.
 - DE, T. et al. Enero-Junio 2012 BONE MARROW TRANSPLANTS IN BRAZIL: THE BIOETHICAL DIMENSION. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: O36. [s.l: s.n.]. Disponível em: <
<http://www.scielo.org.co/pdf/rlb/v12n1/v12n1a04.pdf>>. Acesso em: 29 de maio de 2022.
 - FERRI, Fred F. Ferri Oncologia e Hematologia - Recomendações Atualizadas de Diagnóstico e Tratamento. Grupo GEN, 2019. Disponível em:<
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150584/>>
. Acesso em: 07 de junho de 2022.

- GONÇALVES, F. G. A. et al. LEUCEMIA CONGÊNITA: RARA E TEMIDA DESORDEM ONCOHEMATOLÓGICA – RELATO DE CASO. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, p. S160, 1 out. 2021.
- GOVINDAN, Ramaswamy. Washington - Manual de Oncologia. Grupo GEN, 2004. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/97885-277-2539-2/>>. Acesso em: 07 de junho de 2022.
- HAMERSCHLAK, Nelson. Manual de hematologia: Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea. Editora Manole, 2010. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520459676/>>. Acesso em: 07 de junho de 2022.
- HOSPITAL INFANTIL SABARÁ, Radioterapia em Crianças, 2022. Disponível em: <<https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/radioterapia-em-criancas/>>. Acesso em 27 de outubro de 2022.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Oncologia: Leucemia, 2020. Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/tiposcancer/leucemia>>. Acesso em: 27 de maio de 2022.
- INCA – Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil, publicado em 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/node/2396#:~:text=O%20n%C3%BAmero%20de%20casos%20de%20pessoas%20vivendo%20com%20c%C3%A2ncer>>. Acesso em: 17 de abril de 2022.
- JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, 2022. Radioterapia para câncer infantil. Disponível em: <<https://together.stjude.org/pt-br/diagn%C3%B3stico-tratamento/tratamento/radioterapia.html>>. Acesso em: 28 de outubro de 2022.
- JUNQUEIRA; UCHOA, Luís C.; CARNEIRO, José. Histologia básica – 2ª ed., 2013. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koongan. Grupo GEN.

- LÓSS, J. C. S. et al. Leucemia na Infância e Adolescência. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 42, p. 317-318, 1 nov. 2020. Acesso em: 05 de outubro de 2022.
- LUÍS, F.; BOUZAS. Vol. 33: pag. 241-263. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM PEDIATRIA E TRANSPLANTE DE CORDÃO UMBILICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION IN CHILDREN AND CORD BLOOD TRANSPLANTATION. Jul./set. 2000. Disponível em: <http://www.ghente.org/temas/celulas-tronco/transp_medula_ossea_pediatria.pdf>. Acesso em: 28 de outubro de 2022.
- MONTEIRO, M. G. L. B. et al. CLOROMA GENGIVAL: MANIFESTAÇÃO RARA DA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA EM CRIANÇAS. Revista da OARF, v. 2, n. 1, p. 7-12, 5 jul. 2018. Disponível em: <<https://revistaelectronica.fab.mil.br/index.php/reoarf/article/view/125/111>>. Acesso em: 17 out. 2022.
- OLIVEIRA, Raimundo A.; PEREIRA, Juliana; BEITLER, Beatriz. Mielograma e Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo em Hematologia - Prática e Interpretação. Grupo GEN, 2015. 978-852772837-9. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2837-9/>>. Acesso em: 26 de abril de 2022.
- PEDIATRIA, Sociedade Brasileira D. Tratado de Pediatria, Volume 2. Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520455876. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520455876/>>. Acesso em: 19 de outubro de 2022.
- Rabdomiossarcoma. Disponível em: <<https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/rabdomiossarcoma>>. Acesso em: 8 nov. 2022.
- RIBEIRO, L. et al. Occasional Diagnosis of Acute Myeloid Leukemia Due To SARS-COV 2 Infection. Residência Pediátrica, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <

https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/en_rp260821a06.pdf >. Acesso em: 17 out. 2022.

- RODRIGUES, A. L. M.; et. al. Hematol transfus cell ther, 2020. 42(S2): S1–S567. Leucemia Mielóide Aguda em crianças e adolescentes no Brasil: Realidades e desafios. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/S2531137920308129%20(2).pdf>. Acesso em: 31 de maio de 2022.
- ROSA, Tamire. J.Paciente acometido por leucemia mielóide aguda com T(6;9): relato de caso, 2018. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/pacienteacometido-por-leucemia-mielóide-aguda-com-t69-relato-de-caso/>>. Acesso em: 17 out. 2022.
- SANTOS, I. et al. RECIDIVA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) COM ACOMETIMENTO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC): RELATO DE CASO. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, p. S173–S174, 1 out. 2021. Acesso em: 17 de outubro de 2022.
- SANTOS, Mirella. F; JESUS, Gabriela P; FERREIRA Livia. P & FRANÇA Rafaela. F. Revista Saúde em Foco. Leucemia Mielóide, Aguda e Crônica: Diagnóstico e possíveis tratamentos – Edição nº 11 – Ano: 2019, Portal UUNISEP. Apud FERREIRA, t. I., & WENDEL, s. n. Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia, fidiologia, patologia e clínica. São paulo: Athenel s. n. (2010). Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2019/02/022_LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA-ECR%C3%94NICA-DIAGN%C3%93STICOS-E-POSS%C3%8DVEISTRATAMENTOS.pdf> e <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-17075>>. Acesso em: 27 de abril de 2022.
- SILVA KA, Dassi N, Michalowski MB, Daudt LE. Efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. Bol Cient Pediatr. 2016;05(3):87-91. Disponível em: <https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170118174017bcped_05_03_a04.pdf>. Acesso em 27 de outubro de 2022.

- SILVA, C. M. et al. LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA CONGÊNITA: RELATO DE CASO. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 42, p. 316, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920308117?via%3Di%3Dhub>>. Acesso em: 17 de outubro de 2022.
- SILVA, C.M., B.F.A. Zanette, P.S. Shitara, A.P.P. Baptista, L.S.S. Millare, N.M. Rodrigues, G.R. Neves, A.V. Matheus. 2020. Leucemia Mielóide Aguda Congênita: Relato de caso. Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil b Grupo de Pesquisa e Assistência ao Câncer Infantil (GPACI), Sorocaba, SP, Brasil. Disponível em: <<file:///C:/Users/Usuario/Downloads/S2531137920308129.pdf>>. Acesso em: 30 de maio de 2022.
- SILVA, Drilly. F. Leucemia Mielóide Aguda, 2012. Disponível em: <https://www.google.com/urlsa=t&source=web&rct=j&url=https://www.cienfianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/bibliotecadigital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/9Leucemiamieloidedeaguda.pdf&ved=2ahUKEwiVIZTzuqL7AhVOq5UCHbboCOQQFnoEC CQQAQ&usg=AOvVaw1cnRxH_WMEYJIA0nUwO6a8>. Acesso em: 10 nov. 2022.
- ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL. Leucemia mielóide aguda (LMA) em crianças e adolescentes, 2016. Imagem disponível em: <<https://together.stjude.org/pt-br/sobre-o-c%C3%A2ncerpedi%C3%A1trico/tipos/Leucemia/leucemia-mielóide-aguda-lma.html>>. Acesso em: 19 de outubro de 2022.
- THRALL, Mary A. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária, 2ª edição. Grupo GEN, 2014. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-27726603/>>. Acesso em: 17 de abril de 2022.
- TORRE, Fabíola Peixoto Ferreira L.; FILHO, Neviçolino Pereira de C.; ALMEIDA, Flávia J. Emergências Oncológicas em Pediatria: o que o Pediatra, o Médico Emergencista e o Intensivista Precisam Saber. Editora

Manole, 2016. Disponível em:<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447048/>> . Acesso em: 07 de junho de 2022.

- VASSALLO, J.; MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, n. 4, p. 267–272, 1 ago. 2009.
- VIANI, Karina. Nutrição e câncer infantojuvenil. Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520462386. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462386/>. Acesso em: 05 de outubro de 2022.