

## **Leucemias agudas na infância e adolescência**

**Carlos Alberto Scrideli, Luiz Gonzaga Tone**

As leucemias são um grupo complexo e heterogêneo de neoplasias, nas quais a transformação maligna ocorre em células hematopoiéticas pluripotências que se proliferam na medula óssea, substituindo o tecido normal, levando a expansão clonal, proliferação anormal e diminuição da morte celular programada (apoptose). Podem ser subdivididas em leucemias agudas, quando uma célula tronco hematopoiética sofre uma transformação maligna para uma célula primitiva indiferenciada (blasto), ou crônicas, quando a neoplasia se origina de uma célula hematopoiética pluripotencial anormal, que mantém a sua capacidade maturativa.

Devido a esta substituição elas podem induzir anemia, trombocitopenia e leucopenia. Como é uma doença carregada pelo sangue ela habitualmente infiltra diversos órgãos e sistema, incluindo baço, fígado, linfonodos, sistema nervoso central, intestinos e gônadas.

Elas correspondem a cerca de 25-30% de todas as neoplasias em crianças e adolescentes e cerca de 95% das leucemias nesta faixa etária são representadas pelas leucemias agudas.

### **Leucemia linfóide aguda**

A leucemia linfóide aguda (LLA) é considerada um paradigma do sucesso do tratamento oncológico, mostrando um aumento progressivo da eficácia dos esquemas de quimioterapia multimodal, obtidos principalmente pela estratificação da intensidade do tratamento baseado em achados clínicos do paciente, características biológicas das células leucêmicas e avaliação de resposta precoce ao tratamento. Com isto, foi observado um aumento das taxas de sobrevivência de menos de 10% nos anos 60 para mais de 80% atualmente.

### **Incidência e Epidemiologia**

A LLA é a leucemia mais frequente na criança e adolescente e corresponde a cerca de 80% dos casos nesta faixa etária.

A sua taxa anual de incidência tem mostrado variações nas diferentes partes do mundo, variando de 4 a 50 casos/milhão de crianças menores de 15 anos de idade. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimaram 3.000 casos por ano de LLA no Brasil em crianças menores de 19 anos para os anos de 2012-2013.

O pico de incidência ocorre entre 2 e 5 anos de idade, apresentando uma prevalência discretamente maior em meninos (1,3:1).

### **Etiopatogenia**

A etiopatogenia precisa da LLA é ainda desconhecida. Ela é uma doença multifatorial, sendo necessária uma susceptibilidade genética inicial e alterações em genes críticos para o desenvolvimento de células linfoides. Estas alterações incluem translocações, deleções e mutações gênicas.

Menos de 5% dos casos está associado à predisposição genética. Algumas síndromes genéticas incluindo as de Down, Bloom, Shwachman-Diamond, Klinefelter, ataxia-telangectasia e neurofibromatose tipo 1 estão associadas a maior predisposição para o desenvolvimento de LLA. Fatores ambientais como radiação ionizante, agentes químicos (pesticidas, benzeno, agentes alquilantes), vírus (EBV, HIV, HTLV3), ingestão materna de alimentos e vegetais contendo altas doses de inibidores de topoisomerase II (flavanóides), imunodeficiências, exposição a campos eletromagnéticos, uso materno de álcool, contraceptivos, maconha, tabaco e exposição intrauterina a químicos e solventes tem sido associados de maneira controversa a maior risco de desenvolvimento de LLA.

Em mais de 95% dos casos as anormalidades genéticas encontradas são adquiridas, estando presente apenas nas células leucêmicas e desaparecem durante a remissão. Estas anormalidades genéticas podem apresentar implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas importantes.

### **Quadro Clínico**

A apresentação clínica da LLA pode ser bastante variável e depende de características biológicas e genéticas dos subtipos da doença. Os sintomas

podem ter gravidade variável, com duração destes sintomas de dias a meses. Eles são decorrentes da infiltração medular pelas células leucêmicas, levando a anemia, sinais de sangramento, infecções e eventualmente hiperleucocitose; bem como infiltração extramedular que pode ocorrer em qualquer órgão ou sistema. Anorexia é comum, mas perda de peso significativa é infrequente em crianças com LLA. Os principais achados clínicos observados ao diagnóstico nas LLA são mostrados na tabela 1.

**Tabela 1 – Principais achados clínicos observados em LLA da infância.**

<b>Achados clínicos ao diagnóstico</b>	<b>Porcentagem</b>
Febre	61%
Sangramento (petéquias e equimoses)	48%
Dor óssea	23%
Linfadenopatia	50%
Hepatoesplenomegalia	63%
Massa mediastinal	10% (50-60% nas LLA-T)
Palidez	80%
Infiltração testicular	2%
Infiltração sistema nervoso central	3-5%

\*Adaptado de Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack, DG, 2015.

Outros sinais e sintomas observados nas LLA incluem alterações renais por infiltração leucêmica ou nefropatia úrica, síndrome de compressão mediastinal/veia cava superior (mais frequente em pacientes com LLA-T), sintomas gastrointestinais, síndrome de lise tumoral, especialmente em crianças com grande infiltração tumoral extra-medular e hiperleucocitose, levando a hiperuricemia, hipopotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

### **Investigação diagnóstica**

A investigação diagnóstica visa não só a confirmação do diagnóstico de LLA, mas também a caracterização biológica, imunológica, genético-molecular, avaliação de disseminação extramedular e de fatores de risco e consequente classificação em grupo de risco para receber terapia mais ou menos intensiva, bem como a avaliação de distúrbios hidroeletrólitos que podem acompanhar as LLA.

Em geral o hemograma é o primeiro exame a ser solicitado, ele fornece informações importantes que levam o médico a suspeita do diagnóstico de leucemia aguda. São comuns os achados de anemia normocítica e normocrômica e trombocitopenia. Alterações dos glóbulos brancos são frequentes e podem variar de leucopenia a grandes leucocitoses, em geral associadas a neutropenia e presença em porcentagens variadas de blastos no sangue periférico. Vale ressaltar que as alterações hematológicas podem ser leves e em cerca de 20-30% dos casos não são observados blastos no sangue periférico. As frequências dos achados de hemograma observados ao diagnóstico de LLA são mostradas na tabela 2.

**Tabela 2- Achados observados em crianças com LLA ao diagnóstico**

Achados laboratoriais ao diagnóstico	Porcentagem
<b>Contagem de leucócitos</b>	
• <10.000/mm <sup>3</sup>	53%
• 10.000-50.000/mm <sup>3</sup>	30%
• >50.000/mm <sup>3</sup>	17%
<b>Hemoglobina</b>	
• <7 g/dl	43%
• 7-11 g/dl	45%
• >11 g/dl	12%
<b>Contagem de plaquetas</b>	
• <20.000/mm <sup>3</sup>	28%
• 20.000-100.000/mm <sup>3</sup>	47%
• >100.000/mm <sup>3</sup>	25%

\*Adaptado de Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack, DG, 2015.

Análise da medula óssea por mielograma ou biópsia é exame essencial para o diagnóstico de LLA. Em geral encontramos uma medula óssea hipercelular com aumento importante da relação leuco-eritrocitária. Para o diagnóstico de LLA é necessário a presença de mais de 25% de blastos linfoides no aspirado. A distinção precisa do subtipo de LLA é feita através da imunofenotipagem, considerado atualmente o método padrão para o diagnóstico das leucemias agudas. Este método possibilita, através do uso de anticorpos monoclonais, o estudo da expressão antígenos de superfície e citoplasmáticos expressos nas células blásticas que são associados a diferenciação leucocitária, sendo capaz de determinar a linhagem e o estágio de maturação do blasto leucêmico. O Grupo Europeu de Classificação Imunológica de Leucemias (EGIL), considera 4 subtipos de leucemias B-derivadas e 4 grupos de leucemias T (tabela 3)

**Tabela 3 – Classificação imunofenotípica das LLA (EGIL) e frequência de apresentação na população pediátrica**

<b>Classificação Imunofenótipo (EGIL)</b>	<b>Frequência</b>
LLA de linhagem B CD19+ e/ou CD79a+ e/ou CD22+	80-85%
<ul style="list-style-type: none"><li>• BI (Pró-B) Sem expressão de outros antígenos</li><li>• BII (B comum) CD10+</li><li>• BIII (pré-B) IgM+ citoplasmático</li><li>• BIV (B madura) Cadeia <math>\kappa</math>+ ou <math>\lambda</math>+</li></ul>	3-4% 60-70% 20-30% 1-2%
LLA de linhagem T CD3+ citoplasma/membrana	10-15%
<ul style="list-style-type: none"><li>• TI (Pró-T) CD7 +</li><li>• TII (pré-T) CD2+ e/ou CD5+ e/ou CD8+</li><li>• TIII (T cortical) CD1a +</li><li>• TIV (T madura) CD3+ superfície, CD1a(-)<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha/\beta</math> (grupo a) Anti-TCR <math>\alpha/\beta</math></li><li>- <math>\gamma/\delta</math> (grupo b) Anti-TCR <math>\gamma/\delta</math></li></ul></li></ul>	

Atualmente a definição de alterações genético-moleculares em blastos leucêmicos tem se mostrado essencial para a classificação, prognóstico e estratificação de tratamento em crianças com LLA. Estas alterações podem ser avaliadas por citogenética convencional, bem como por diferentes técnicas de biologia molecular. Alterações numéricas (ploidia) podem ser avaliadas por citogenética convencional ou indiretamente pela medida do índice de DNA por citometria de fluxo. Altas hiperdiploidias (>50 cromossomos) tem sido associadas a prognóstico favorável, enquanto hipodiploidia (<45 cromossomos) a um maior risco de recaída e menor sobrevida. Amplificação intracromossômica do cromossomo 21 (iAMP21) também tem sido associada com prognóstico desfavorável.

Outras alterações frequentemente observadas em leucemias linfoides agudas são as translocações cromossômicas. Elas estão não só relacionadas a eventos leucemogênicos importantes, mas também podem ser preditivas de resposta ao tratamento. A translocação mais frequentemente encontra nas LLA é a t(12;21), levando a fusão dos genes *ETV6/RUNX1* (antigamente chamado *TEL/AML1*). Esta translocação tem sido associada com fenótipo B comum e bom prognóstico. Translocações envolvendo o gene *MLL* (localizado no 11q23) tem sido observada em associação com mais 70 genes diferentes, sendo mais frequentemente translocado com o gene *AFF1 (AF4)*, levando a t(4;11). Translocações envolvendo o *MLL* tem sido associada com fenótipo pró-B em crianças menores de 12 meses de idade, onde está presente em cerca de 70% dos casos e associada a pior prognóstico. A t(9;22) ou cromossomo Philadelphia (Ph) envolve a fusão dos genes *BCR/ABL1* e está associada a leucemias B-derivadas, crianças maiores e doença mais agressiva. Pacientes com esta translocação se beneficiam de forma importante de protocolos de tratamento baseados em inibidores de tirosinoquinases (p.ex., mesilato de imatinibe). Outras translocações que são observadas com mais frequência em leucemias incluem a t(1;19) (*TCF3/PBX1*), observada principalmente em crianças com LLA pré-B (clg +) e altas contagens leucocitárias. Em protocolos dos anos 90 era a presença desta translocação era considerada como de pior prognóstico, mas nos protocolos atuais com a intensificação da quimioterapia apresenta boa resposta, não tendo sido mais considerada como de fator prognóstico. Os pacientes com LLA B-madura apresentam na quase totalidade

dos casos translocações envolvendo o gene *MYCC* no cromossomo 8, geralmente com o gene de imunoglobulina de cadeia pesada no cromossomo 14, levando a t(8;14). Alternativamente o gene *MYCC* pode estar translocado com os genes de imunoglobulina de cadeia leve kappa e lambda, localizados nos cromossomos 8 e 22 respectivamente. Outras translocações menos frequentes têm sido observadas.

Estudos de expressão gênica tem mostrado que alterações envolvendo genes que regulam o desenvolvimento normal de linfócitos de linhagem B são identificadas em cerca de 40% das LLA B-derivadas. O mais comumente envolvido é o *PAX5*, um gene chave no processo de maturação de linfócitos da linhagem B. Outros genes reguladores do desenvolvimento linfoide B incluem os da família IKAROS de fatores de transcrição (*IKZF1*, *IKZF2*, *IKZF3*), *EBF1*, *TCF3*, *LEF1*, *RAG1/2*, *BLNK* e *VPREB1*. Deleções ou mutações do gene de desenvolvimento linfoide *IKZF1* e do gene supressor de tumor *CDKN2A/B* têm sido associados com maior risco de recaída. As principais alterações observadas nas LLA de linhagem B são mostradas na tabela 4.

**Tabela 4 – Principais alterações genético-moleculares observadas em crianças e adolescentes com LLA**

Anormalidade genética	Frequência	Prognóstico
Hiperdiploidia (> 50 crom)	20%	Favorável
Hipodiploidia (< 50 crom)	2%	Desfavorável
t(12;21) <i>ETV6/RUNX1</i>	20-25%	Favorável
t(1;19) <i>TCF3/PBX1</i>	5%	Neutro
t(4;11) <i>AF4/MLL</i>	2% (70% <12 meses)	Desfavorável
t(9;22) <i>ABL/BCR</i>	3-5%	Desfavorável
<i>CDKN2A/B</i>	30-35%	Desfavorável
<i>PAX5</i>	30-35%	Neutro
iAMP21	2%	Desfavorável
<i>IKZF1</i>	15%	Desfavorável

As LLA-T podem ser subdivididas em genótipos de células T que envolvem genes específicos de desenvolvimento linfóide como os genes bHLH (*MYC*, *TAL1*, *LYL1*), homeobox (*HOX*), LIM (*LMO1* and *LMO2*) e *HOXA* clusters. Quando rearranjados com os loci 14q11.2, 7q34-q35 ou 7p15, que contém respectivamente os genes dos receptores de células T alfa e delta (*TRA@/TRD@*), beta (*TRB@*) e gama (*TRG@*), estes genes se tornam ativos, alterando a expressão de fatores de transcrição com potencial leucemogênico. Diferentes assinaturas baseadas no perfil de expressão gênica têm indicado diferentes subgrupos de LLA-T associados a estágios específicos do desenvolvimento dos timócitos. O subtipo *early T precursor* (ETP) tem sido observado em cerca de 20% dos casos de LLA-T e associado com altos índices de recidiva. Alterações cromossômicas envolvendo o gene *NOTCH1*, que regula o desenvolvimento da célula T normal e outros tecidos durante o período embrionário, são raras em LLA-T, entretanto mutações ativadoras envolvendo este gene têm sido descritas em mais de 59% dos casos de LLA-T.

Além da classificação imunofenotípica proposta pelo EGIL, como discutido anteriormente, uma classificação baseada em anormalidades genético-moleculares tem sido proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), revisada em 2016.

**Tabela 5 – Classificação das leucemias linfóides agudas proposta pela OMS (modificada 2016)**

Classificação OMS
<b>Leucemia/linfoma linfoblástico B</b>
Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS
Leucemia/linfoma linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL 1</i></li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(v;11q23); rearranjo <i>MLL</i></li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13;q22) <i>ETV6-RUNX1</i></li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia</li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia</li> <li>• Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31;q32) <i>IL3-IGH</i></li> </ul>



- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B *BCR-ABL 1-like* (entidade provisória)
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com *iAMP21* (entidade provisória)

#### **Leucemia/Linfoma Linfoblástico T**

- Leucemia/Linfoma early T-cell precursor (entidade provisória)

#### **Leucemia/Linfoma linfoblástico de células natural killer (NK) (entidade provisória)**

Além dos exames específicos para o diagnóstico de leucemia como discutido acima, exames complementares para a avaliação de presença de leucemia extramedular como líquido ceforraquidiano e exames de imagem (Raio-X, USG, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), exames para avaliação de função renal, hepática, desidrogenase láctica, eletrólitos, gasometria, glicemia, amilase, coagulograma, dosagem de ácido úrico e sorologias devem ser solicitados para a avaliação inicial de todos os casos de leucemia. Outros exames podem ser necessários na dependência dos achados clínicos e laboratoriais observados.

#### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial deve ser feito com patologias que apresentam sinais e sintomas comumente observados em crianças com leucemias agudas como alterações hematológicas, adenomegalia e hepatoesplenomegalia. Estas patologias podem ser benignas, e incluem doenças infecciosas como mononucleose infecciosa, citomegalovírus, AIDS, coqueluche, leishmaniose visceral; doenças imunológicas como púrpura trombocitopênica imune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide juvenil; doenças associadas à falência hematológica como neutropenias congênitas ou adquiridas, citopenias imunes, aplasia de medula óssea e outras síndromes de falência medular. Neoplasias malignas que podem infiltrar medula óssea também devem ser lembradas e incluem leucemia mieloide aguda, linfomas, sarcoma de Ewing, retinoblastoma, neuroblastoma, rabdomiossarcoma, síndrome mielodisplásica e outras doenças mieloproliferativas.

## **Fatores Prognósticos**

Vários fatores clínicos e laboratoriais presentes ao diagnóstico, bem como fatores de resposta precoce a terapia de indução apresentam valor prognóstico. A identificação destes fatores é fundamental para estratificação dos pacientes em grupo de risco e para o desenvolvimento de protocolos mais racionais de tratamento.

Dos critérios clínicos, idade e leucometria ao diagnóstico são os mais amplamente usados. Pacientes com idade inferior a 12 meses e maiores que 9-10 anos, bem como aqueles com leucometria  $>50.000/\text{mm}^3$  ao diagnóstico tendem a apresentar doença mais agressiva e em geral são estratificados para protocolos de alto risco de recidiva. Outros critérios clínicos como sexo, raça/etnia, estado nutricional, infiltração de SNC e grandes adenomegalias e hepatoesplenomegalias tem sido associadas de forma variada a maior risco de recaída.

Características biológicas dos blastos leucêmicos como perfil imunofenotípico e alterações genético-moleculares também tem sido associadas a prognóstico. Pacientes portadores de imunofenótipo T, especialmente o subtipo ETP, e pró-B apresentam menores taxas de sobrevida em 5 anos. Presença de hiplodiploidia, deleção do gene *IKZF1*, *iAMP21*, translocações envolvendo o gene *MLL* e presença de  $t(9;22)$  também tem sido associados a maior chance de recidiva e menor sobrevida.

A velocidade de resposta ao tratamento, medida através da queda do número de células leucêmicas no sangue periférico e medula óssea é também um indicador importante de prognóstico. Os critérios que têm sido mais comumente utilizados para medir a velocidade de resposta são contagem de blastos no sangue periférico após uma semana de utilização de corticosteroides e terapia intra-tecal. A presença de  $>1.000$  blastos/ $\text{mm}^3$  está associada a maior risco de recaída. O status da medula óssea nos dias 14 e 35 da terapia de indução também está associado a prognóstico. A presença de  $>25\%$  de blastos leucêmicos no dia 14 e  $> 5\%$  no dia 28 estão associados com menor sobrevida.

Mas recentemente, a detecção e quantificação de células blásticas abaixo do limite obtido pela citologia convencional, a chamada doença residual mínima (DRM), tem se mostrado o fator prognóstico independente mais

importante em crianças com LLA. O estudo da DRM pode ser feito através de diferentes técnicas como citometria de fluxo e técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR). Diversos grupos tem mostrado que pacientes com níveis de DRM ao final da terapia de indução maiores que 0,1-1% apresentam alta chance de recidiva e menor sobrevida.

### **Tratamento**

A LLA é uma doença heterogênea e deve ser tratada de acordo com estratificação de risco baseada em fatores prognósticos clínico-laboratoriais, genético-moleculares e de resposta medular precoce. Estudos clínicos recentes tem mostrado taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos acima de 80%, sendo em geral maiores que 85-90% para os pacientes classificados como baixo risco e 65-75% para aqueles classificados com alto risco. Leucemias em lactentes, com deleção do gene *IKZF1*, hipodiplóides e com presença de t(9;22) apresentam menores chances de sobrevida. O grande desafio está em reduzir os efeitos tardios relacionados ao tratamento. Na tentativa de balancear risco/benefício, protocolos mais ou menos intensos são propostos para pacientes com maior ou menor risco de recaída de acordo com os critérios prognósticos discutidos acima.

De modo geral a terapia da LLA é composta de 4 diferentes fases de tratamento: indução, intensificação (consolidação/re-indução), profilaxia de sistema nervoso central (SNC) e manutenção.

Na terapia de indução, que tem a duração na maioria dos protocolos de 28 a 35 dias, a intensão é fazer com que o paciente atinja a remissão, definida pela ausência de sinais de leucemia avaliado por exame físico e hematológico e pela presença de menos de 5% de blastos leucêmicos na medula óssea ao final desta fase. Geralmente são utilizadas 4 drogas (corticosteroide, vincristina, antracíclico e L-asparaginase). Após atingir a remissão, a terapia de intensificação é necessária para prevenir recaída. A função da terapia nesta fase é manter uma citorredução contínua, suprimindo o crescimento leucêmico e impedindo o surgimento de clones leucêmicos resistentes ao tratamento. Diferentes períodos de intensificação, utilizando terapia multimodal são usados para evitar o desenvolvimento de resistência às drogas. Esta fase tem em geral, duração de 4 a 8 meses na dependência do protocolo utilizado.

Protocolos mais atuais tem baseado a intensidade da terapia de intensificação em critérios de resposta medular precoce, especialmente doença residual mínima, estratificando pacientes em grupo de bom respondedor ou respondedor lento. A fase de profilaxia do SNC se baseia no conceito de que o SNC funciona como um santuário, onde as células blásticas são protegidas pela barreira hematoencefálica das concentrações das drogas administradas sistemicamente. Nesta fase são utilizadas diferentes abordagens, que se iniciam na indução e são efetuadas durante todo o tratamento. Estas abordagens incluem a terapia intratecal, onde drogas (metotrexate, corticosteroides e citarabina) são administradas diretamente no espaço intratecal, intensificação de doses administradas sistemicamente, especialmente metotrexate e citarabina, e em casos selecionados radioterapia. Após a intensificação, uma terapia de manutenção é mantida por 2 a 3 anos. Em geral esta terapia está baseada no uso contínuo de baixas doses de 6-mercaptopurina e metotrexate, associado ou não a pulsos de outras drogas. O transplante de medula óssea tem sido reservado para pacientes com leucemias de muito alto risco, com altos índices de DRM durante a terapia de intensificação e leucemias recidivas, especialmente recidivas precoces.

Para os subgrupos de leucemias de linhagem T, de lactentes (especialmente com rearranjos do gene *MLL*) e pacientes com t(9;22), protocolos específicos tem sido utilizados pela maioria dos grupos de tratamento na tentativa de aumentar a sobrevida livre de doença.

## **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

### **Incidência e epidemiologia**

A leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a um grupo heterogêneo de leucemias com prognósticos bastante distintos. Corresponde a 15-20% das leucemias em pacientes menores de 15 anos, porém é responsável por um terço das mortes por leucemia. Apresenta uma incidência variável nas diferentes partes do mundo, variando de 2 (Kwait) a 14,4 (Nova Zelândia) por milhão/ano em menores de 15 anos. Alguns subtipos de LMA parecem estar associados a diferentes grupos étnicos. Hispânicos e chineses apresentam

uma incidência significativamente maior de leucemia promielocítica aguda quando comparados a outros grupos.

A LMA acomete igualmente meninos e meninas e sua incidência varia com a idade, apresentando na faixa pediátrica uma incidência maior e crianças menores de 1 ano de idade e adolescentes. Entretanto a incidência da doença aumenta dramaticamente em pacientes acima de 50 anos de idade.

### **Etiopatogenia**

De forma semelhante ao discutido acima para as LLA, diferentes fatores genéticos e ambientais tem sido relacionados ao desenvolvimento de LLA na criança e no adolescente. Em crianças a LMA em geral ocorre *de novo*, sendo que leucemias secundárias são raras e quando ocorrem em geral são precedidas por evolução clonal de doenças mieloproliferativas, especialmente síndrome mielodisplásica e leucemia mielomonocítica juvenil. Algumas síndromes genéticas como anemia de Fanconi, Bloom, ataxia-telangectasia, Noonan e neurofibromatose tipo 1 estão associadas a maior risco de desenvolvimento de LMA. Crianças com síndrome de Down apresentam um risco 500-600 vezes maior de desenvolver leucemia megacarioblástica aguda até os 3 anos de idade que a população não Down. Este aumento de incidência está associado à mutação somática do gene *GATA1*, frequente nestes pacientes. Esta leucemia usualmente é altamente sensível à quimioterapia com um bom índice de sobrevida. A síndrome de Down também está associada com uma alteração mielóide específica chamada mielopoiese anormal transitória (TAM), que ocorre em cerca de 10% dos neonatos e que é clinicamente semelhante a leucemia megacarioblástica aguda, porém geralmente com resolução espontânea em poucas semanas. Aproximadamente 20-30% dos pacientes com TAM irão desenvolver leucemia megacarioblástica aguda até os 4 anos de idade.

Entre os fatores ambientais são de importância a exposição a radiação ionizante, uso de agentes alquilantes e inibidores de topoisomerase II. O uso de alimentos ricos em inibidores de topoisomerase II (flavanóides e catequinas) pela mãe durante a gestação tem sido associado a aumento de LMA com rearranjo de *MLL*. Exposição a carcinógenos como benzeno, pesticidas,

derivados de petróleo e metais pesados também tem sido associados a uma maior chance de desenvolvimento de LMA.

Anormalidades genéticas adquiridas são frequentes em LMA e de forma semelhante ao observado nas LLA, podem apresentar implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas importantes.

### **Quadro Clínico**

A LMA se apresenta com uma variedade de sinais e sintomas resultantes da infiltração das células leucêmicas nos diferentes órgãos e tecidos. A substituição das células hematopoiéticas normais da medula óssea por blastos irá resultar em anemia, neutropenia e plaquetopenia, levando a palidez, fadiga, infecções e sangramento. Hepatoesplenomegalia tem sido observada em metade dos casos e linfadenomegalia em cerca de 10-20% dos pacientes. Infiltração de pele (*leukemia cutis*) e hipertrofia gengival também podem ser observadas.

Presença de coleções tumorais de mieloblastos, conhecidas como sarcomas granulocíticos ou cloromas, podem ocorrer isoladamente ou acompanhar infiltração medular. Podem aparecer em qualquer sítio anatômico, porém são mais comuns em ossos, pele, região retro orbitária, região paravertebral, parênquima cerebral e testículos. Estão mais frequentemente associados às leucemias com translocação envolvendo o gene *MLL*, com t(8;21) e inv(16), mas podem ocorrer em outros subtipos.

Hiperleucocitose ( $>100.000$  glóbulos brancos/mm<sup>3</sup>) tem sido reportada em cerca de 20% das crianças. Os sintomas mais frequentemente observados incluem alterações neurológicas e respiratórias associadas à leucoestase e complicações metabólicas, especialmente síndrome de lise tumoral. São mais frequentes nos subtipos M1, M4, M5, inv(16) e com *FLT3-ITD*.

Coagulopatia pode ser observada em qualquer subtipo de LMA, mas é mais frequente nos subtipos FAB M4, M5 e especialmente na leucemia promielocítica aguda (M3). Reconhecimento e tratamento precoce desta complicação é crítico, especialmente em pacientes com LMA M3. Início precoce de ácido transretinóico (ATRA) nos pacientes com leucemia promielocítica aguda, bem como suporte agressivo com hemoderivados são

fundamentais para reduzir o risco de sangramento severo e óbito nestes pacientes.

### **Investigação diagnóstica**

De forma semelhante ao discutido anteriormente para as LLA, a investigação diagnóstica é importante não só para a confirmação diagnóstica, mas também para a caracterização biológica, imunológica, genético-molecular, avaliação de disseminação extramedular e determinação de fatores de risco.

Hemograma, coagulograma, exame do líquido cefalorraquidiano, exames de imagem, exames para avaliação de função renal, hepática, desidrogenase láctica, eletrólitos, gasometria, glicemia, amilase, dosagem de ácido úrico e sorologias devem ser solicitados para a avaliação inicial de todos os casos.

Análise da medula óssea por mielograma ou biópsia é exame essencial para o diagnóstico de LMA, sendo necessária a presença de mais de 20% de blastos mieloides no aspirado para a confirmação diagnóstica. A distinção precisa do subtipo de LMA é feita através da análise morfológica/citoquímica, associada à imunofenotipagem. Os marcadores frequentemente usados para a imunofenotipagem incluem marcadores de linhagem mieloide (Cd11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64 e CD48), de linhagem eritroide (glicoforina A e hemoglobina A), de linhagem megacariocítica (CD36, CD41, CD42, CD61) e de células tronco (CD34, CD117). Esta classificação foi proposta pelo grupo FAB (franco-americano-britânico) e diferencia 8 subtipos específicos (tabela 6)

**Tabela 6 – Classificação FAB para as leucemias mieloides agudas**

<b>Classificação FAB</b>
M0 - Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1 - Leucemia mieloblástica aguda sem maturação
M2 - Leucemia mieloblástica aguda com maturação
M3 - Leucemia promielocítica aguda ou promielocítica
M4 - Leucemia mielomonocítica aguda <ul style="list-style-type: none"><li>• M4Eo- variante eosinofílica</li></ul>
M5 - Leucemia monocítica aguda

M6 - Leucemia eritroide aguda ou Eritroleucemia

M7 - Leucemia megacarioblástica aguda

De forma semelhante ao discutido para as LLA, presença de alterações genético-moleculares em blastos leucêmicos mieloides tem se mostrado essencial para a classificação, prognóstico e estratificação de tratamento em crianças com LMA.

Alterações cromossômicas, como cariótipo complexo, definido por pelo menos 3 aberrações cromossômicas diferentes, monossomia do cromossomo 7, monossomia do 5 ou del 5q, deleção do 9q, trissomia do 8 e alterações no 17p além de translocações cromossômicas são as alterações citogenéticas mais frequentemente observadas em crianças e adolescentes com LMA e algumas delas estão associadas a prognóstico. Rearranjos gênicos envolvendo o gene *MLL*, t(8;21) (mais frequente em LMA M2), inv(16) (mais frequente em LMA-M4Eo) e t(15;17) (associada a LMA-M3) e alterações gênicas como mutação dos genes *NPM1*, *CEBPA*, *WT1* e *FLT3-ITD* são as mais frequentemente encontradas na população pediátrica e também tem sido associadas a prognóstico.

Além da classificação morfológica/imunofenotípica proposta pela FAB, uma classificação baseada em anormalidades genéticomoleculares tem sido proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), revisada em 2016 (Tabela 7).

**Tabela 7- Classificação das leucemias mieloides agudas proposta pela OMS (modificada 2016)**

#### **Leucemia mieloide aguda e neoplasias relacionadas**

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com anormalidades genéticas recorrentes

- LMA com t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- LMA com t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- LMA com t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- LMA com t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*



<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i></li> <li>• LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i></li> </ul>
<p>LMA com mutações gênicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA com <i>NPM1</i> mutado</li> <li>• LMA com <i>CEBPA</i> mutado</li> <li>• LMA com <i>BCR-ABL1</i> (entidade provisória)</li> <li>• LMA com <i>RUNX1</i> mutado (entidade provisória)</li> </ul>
<p>Leucemia mieloide aguda relacionada a transformação de mielodisplasia</p>
<p>Leucemia relacionada ao tratamento de neoplasias mieloides</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloide aguda, sem outra classificação específica:</li> <li>• LMA com diferenciação mínima</li> <li>• LMA sem maturação</li> <li>• LMA com maturação</li> <li>• Leucemia mielomonocítica aguda</li> <li>• Leucemia monoblástica/monocítica aguda</li> <li>• Leucemia eritroide aguda</li> <li>• Leucemia megacarioblástica aguda</li> <li>• Leucemia basofílica aguda</li> <li>• Panmielose com mielofibrose aguda</li> </ul>
<p>Sarcoma mieloide</p>
<p>Proliferação mieloide relacionada com a Síndrome de Down</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielopoese anormal transitória</li> <li>• Leucemia mieloide associada com a Síndrome de Down</li> </ul>

O diagnóstico diferencial das LMAs deve ser feito com as mesmas patologias que foram descritas anteriormente para as leucemias linfoides agudas

### **Fatores prognósticos**

Alguns fatores clínicos têm sido associados a prognóstico desfavorável em LMA da criança do e adolescentes e incluem leucometria inicial  $>100.000/\text{mm}^3$ , raça (negros e hispânicos) e menor velocidade da resposta a

terapia de indução avaliada após o primeiro ciclo e analisado através de morfologia convencional ou mais recentemente por doença residual mínima utilizando marcadores genético-moleculares presentes ao diagnóstico ou por imunofenotipagem através de citometria de fluxo. De forma diferente do observado para as LLA, a detecção e interpretação dos níveis de DRM em LMA são mais complexas e ainda não estão completamente estabelecidas. Pacientes com Síndrome de Down, menores que 4 anos de idade apresentam um prognóstico mais favorável, com índices de sobrevida em 5 anos maiores de 80%

Características genético-moleculares também têm sido associadas a prognóstico: presença de t(8;21), inv(16) e t(15;17) estão associados a índices de sobrevida maiores que 70-80%. Mutações dos genes *NPM1* e bialélica do *CEBPA* também tem sido relacionadas a prognóstico mais favorável. Monossomia do cromossomo 7, do 5, del(5q), inv(3), translocações específicas envolvendo o gene *MLL* [t(4;11), t(6;11) e t(10;11)], mutação do gene *WT1* e presença de *FLT3-ITD* tem sido associados a prognóstico desfavorável.

### **Tratamento**

Apesar da grande evolução no conhecimento dos mecanismos que levam ao desenvolvimento das LMA, em comparação as LLA, o seu prognóstico ainda é reservado, com sobrevida global livre de doença em 5 anos variando de 30-60% nos diferentes protocolos de tratamento. Este prognóstico desfavorável está associado principalmente à resistência intrínseca das células blásticas aos quimioterápicos comumente utilizados e a alta mortalidade associada às complicações advindas do tratamento, especialmente infecciosas e coagulopatias.

Classicamente o tratamento da LLA é composto de 2 fases, a indução da remissão e consolidação/intensificação. A grande maioria dos protocolos utiliza durante a terapia de indução 2 ciclos de citarabina e antracíclicos, acrescidos ou não de etoposide. Na fase de consolidação/intensificação em geral são utilizadas altas doses de citarabina acrescidos de antracíclicos e etoposide por um período de 4 a 6 meses. O uso de quimioterapia em baixas doses de manutenção após a fase de consolidação/intensificação, como utilizado nas LLA, parece não alterar a sobrevida dos pacientes com LMA e

não tem sido usado pela maioria dos grupos cooperativos. Exceção feita às leucemias promielocíticas agudas, onde a terapia de manutenção utilizando ciclos de ácido transretinóico (ATRA), associado a 6-mercaptopurina e metotrexate tem sido amplamente utilizada por diferentes protocolos de tratamento.

O uso de transplante alogênico de medula óssea (TMO) em primeira remissão tem sido reservado para pacientes com LMA de alto risco. São considerados como de alto risco pacientes com cariótipo complexo, -7, -5, del(5q), presença de *FLT3-ITD* sem mutação do *NPM1*, resposta morfológica pobre ao final da terapia de indução ou manutenção de altos índices de DRM. Pacientes recidivados e com LMA secundária ao tratamento ou síndrome mielodisplásica também são candidatos a TMO.

Alguns subtipos de LMA possuem particularidades biológicas e devem ser tratados com protocolos diferenciados. Na leucemia promielocítica aguda, o acréscimo de agentes de diferenciação como o ATRA e eventualmente o trióxido de arsênico, associado à quimioterapia (antracíclicos ± citarabina) nas fases de indução e intensificação e uso de terapia de manutenção com ATRA, 6-mercaptopurina e metotrexate elevou a sobrevida livre de doença em 5 anos destes pacientes para 85-90%.

Em pacientes com síndrome de Down e leucemia megacarioblástica aguda, o uso regimes quimioterápicos menos intensivos, com redução de dose é capaz de elevar a sobrevida destes pacientes em 80-90%.

Para pacientes com LMA secundária a uso de inibidores de topoisomerase II e agentes alquilantes, bem como as LMA secundárias a síndrome mielodisplásica, o uso de transplante alogênico de medula óssea parece ser até o momento a melhor opção terapêutica.

Devido aos altos índices de complicações, especialmente infecção bacteriana severa, infecção fúngica invasiva e complicações hemorrágicas o tratamento das LMA deve ser reservado a centros de alta complexidade para que as melhores chances de cura possam ser atingidas.

## **Bibliografia**

- 1- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- 2- Arceci RJ, Meshinchi S. Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 498-54
- 3- Biondi A, Scrideli CA, Cazzaniga G. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Leonard, DGB. *Molecular Biology in Clinical Practice*, 2nd. Edition, Springer, 2016, p.561-77
- 4- de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med*. 2015;4(1):127-49.
- 5- Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, Ribeiro RC. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer*. 2008;112(3):461-72.
- 6- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
- 7- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55
- 8- Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: identification of new molecular targets brings promise of new therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:507-13.
- 9- Lee MLM, Scrideli CA, Loggetto SR, Benites ECA, Mori BMO. Leucemias na infância e adolescência. In: Loggetto SR, Braga JAP, Tone LG. *Hematologia e Hemoterapia Pediátrica*. São Paulo, Atheneu, 2014, p.353-84.
- 10-Loggetto SR. Benites ECA. Leucemia linfóide aguda. In: Braga JAP, Tone LG, Loggetto SR. *Hematologia para o Pediatra*. São Paulo, Atheneu, 2007, p.283-97.
- 11-Pinheiro VRP. Diagnóstico clínico e laboratorial das leucemias na infância. In: Loggetto SR, Park MVF, Braga JAP. *Oncologia para o Pediatra*. São Paulo, Atheneu, 2012, p.131-42

- 12-Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354(2):166-78.
- 13-Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120(6):1165-74.
- 14-Pui CH, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Bowman WP, Hudson MM, Ribeiro RC, Raimondi SC, Jeha S, Howard SC, Bhojwani D, Inaba H, Rubnitz JE, Metzger ML, Gruber TA, Coustan-Smith E, Downing JR, Leung WH, Relling MV, Evans WE. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2014;28(12):2336-43.
- 15-Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371(9617):1030-43.
- 16-Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, Vora A, Baruchel A, Silverman LB, Schmiegelow K, Escherich G, Horibe K, Benoit YC, Izraeli S, Yeoh AE, Liang DC, Downing JR, Evans WE, Relling MV, Mullighan CG. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938-48.
- 17-Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poblack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poblack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 463-97..
- 18-Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(3):259-76.
- 19-Scrideli CA, Assumpção JG, Ganazza MA, Araújo M, Toledo SR, Lee ML, Delbuono E, Petrilli AS, Queiróz RP, Biondi A, Viana MB, Yunes JA, Brandalise SR, Tone LG. A simplified minimal residual disease polymerase chain reaction method at early treatment points can stratify children with acute lymphoblastic leukemia into good and poor outcome groups. *Haematologica.* 2009;94(6):781-9.
- 20-Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int.* 2016;58(2):71-80

21-Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ES, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BE, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van den Heuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJ. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2949-62.