

# LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: EVIDÊNCIAS DA LITERATURA PARA AS CAUSAS E DIAGNÓSTICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

GABRIELLE SOUZA LEITE<sup>1</sup>  
VÂNIA LUCATTI SATO<sup>2</sup>

## Resumo:

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a doença que ocorre principalmente na infância em crianças de 2 e 10 anos correspondendo a 70% dos casos; em adultos a incidência é de apenas 20%. O estudo teve como ponto central apresentando uma revisão de literatura, sobre o câncer leucêmico, tendo assim como objetivos específicos apresentar sua forma de manifestação, as causas e diagnóstico. Uma investigação laboratorial adequada se dá através de certas características clínicas e com exames citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea, estudo de imunofenotipagem, citoquímicos, citogenéticos, permitindo a LLA ser classificadas morfológicamente L1; L2; L3, seu tipo de linhagem celular (T ou B), diferentes estágios de maturação da célula, as anormalidades cromossômicas, assim esses constituem o parâmetro importante para a classificação dessa leucemia. Assim os achados laboratoriais têm valor prognóstico e possibilitam a estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, tendo importância fundamental para determinar e estabelecer o tratamento adequado.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfóide Aguda, Diagnóstico, Exames Laboratoriais.

## Abstract:

*Acute lymphoid leukemia (ALL) is a disease that occurs in childhood in children aged 2 and 10 years, corresponding to 70% of cases; in adults the incidence is only 20%. The study focused on analyzing a literature review on leukemic cancer, with the specific objectives of presenting its form of manifestation, such as causes and diagnosis. An adequate laboratory investigation is carried out through certain clinical characteristics and with cytomorphological examinations of peripheral blood and bone marrow, immunophenotyping, cytochemical, cytogenetic studies, allowing ALL to be morphologically classified as L1; L2; L3, your cell lineage type (T or B), different stages of cell maturation, chromosomal abnormalities, so these constitute the important parameter for the classification of this leukemia. Thus, laboratory findings have a prognostic value and enable the stratification of patients into different risk groups, being of fundamental importance to determine and establish the appropriate treatment.*

**Keywords:** *Acute Lymphoid Leukemia, Diagnosis, Laboratory Tests.*

## Introdução

---

<sup>1</sup>Graduando do curso de Biomedicina nas Faculdades Integradas de Fernandópolis - Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF/FIFE. Fernandópolis, SP - Brasil;

<sup>2</sup>Professora. Mestra Orientadora na Fundação Educacional de Fernandópolis - Faculdades Integradas de Fernandópolis - FEF/FIFE. Fernandópolis, SP - Brasil.

O câncer infantil é um conjunto de doenças neoplásicas agressivas com taxas de mortalidade que dependem desde o tipo e extensão da doença, até idade e efetividade da resposta aos tratamentos. Atingindo até 1 em cada 100.000 crianças a cada ano em todo o mundo. Alguns tipos de câncer, algo entre dois terços, são considerados curáveis em condições ideais, com o diagnóstico e tratamentos corretos (BÁRBARA; FONSECA; ASSUNÇÃO, 2011; BUENO, 2011).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância. Ocorre quando uma célula de medula óssea desenvolve erros no seu DNA, ou seja, uma proliferação desordenada de glóbulos brancos (linfóides) imaturos, impedindo assim a produção das plaquetas e glóbulos vermelhos (OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

A LLA é uma doença de início adventício e evolução rápida, porém, potencialmente curável, apresentando ampla diversidade de aspectos clínicos e biológicos. Existem subtipos diferentes de linfócitos, e, portanto, diferentes tipos de leucemia, que são classificados de acordo com a célula envolvida, a duração e o caráter da doença. Dentro dessa enfermidade, as células de LLA pré-B são responsáveis por mais ou menos 85% dos casos, enquanto 15% são representados por células pré-T (PELAEZ; PASQUINI; MEDEIROS; BITENCOURT; MOURA, 2004; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

A doença ocorre normalmente em crianças dos dois aos cinco anos de idade sendo mais frequentes em meninos e em pessoas de cor branca, seu quadro clínico é bastante diferenciado conforme o desenvolvimento da doença a qual irá comprometendo aos poucos a medula. Exaustão, desânimo, perda de massa são alguns dos sintomas mais comuns, a hipertermia está presente em muitos casos. Outros sintomas também são relatados em alguns casos como artrite, mucosite oral entre outros (PAVANELLI; GOMES, 2016).

Já nos adultos, a LLA representa 20% das leucemias agudas com sobrevivência global (tempo decorrido entre o diagnóstico e o óbito), prolongada em torno de 30% a 40%. A incidência volta a aumentar após os 60 anos, com um pior prognóstico clínico (PAVANELLI; GOMES, 2016).

As informações sobre a doença e o tratamento tem um papel muito importante para auxiliar no tratamento medicamentoso, pois ajudam o paciente e sua família a compreender o que estão passando, assim como o que é normal e o que pode

acontecer, desta forma diminuindo níveis de ansiedade, preocupação com sinais e sintomas que são comuns acontecerem devido ao tratamento e desmistificando a situação como um todo (VASCONCELOS, 2014; SANTOS, 2015).

As leucemias agudas representam aproximadamente 30% das doenças malignas em pacientes com menos de 15 anos de idade. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) abarca cerca de 80% de todos os casos em crianças, o que a torna o câncer mais comum na faixa etária pediátrica. As principais manifestações clínicas das leucemias agudas decorrem do acúmulo das células anormais – blastos – na medula óssea, impedindo a produção das células normais. A diminuição dos leucócitos propicia o aparecimento de infecções, o mesmo efeito no número de hemácias provoca anemia e a redução da contagem de plaquetas pode ocasionar sangramentos. Outras manifestações clínicas da LLA são secundárias à proliferação de blastos, que infiltram tecidos do organismo – amígdalas, linfonodos, pele, baço, rins, sistema nervoso central e outros. Os sinais e sintomas mais frequentes são febres, adenomegalias, manifestações hemorrágicas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga e dor óssea (ORTIZ, 2003; FARIAS; CASTRO, 2004).

Nos últimos 40 anos, houve progresso importante no tratamento da LLA e cerca de 80% das crianças e adolescentes recém-diagnosticados podem ser curados da patologia. No Brasil, o tratamento da LLA, mesmo quando há necessidade de hospitalizações, é integralmente coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o fornecimento de medicamentos para uso no domicílio. A leucemia está ligada ao simbolismo do câncer, remetendo ao sofrimento e à morte, algo que ataca a pessoa, que não há como controlar e cujo tratamento é drástico e negativo. Embora, os avanços tecnológicos permitam pensar em prognósticos positivos, o imaginário coletivo não absorve a mesma expectativa (BARBOSA, 2002; LKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006).

Os sintomas observados quando há acometimento por LLA, são pouco específicos e podem ser confundidos com várias patologias comuns da infância, como a mononucleose infecciosa, coqueluche, doenças virais, processos inflamatórios, artrite reumatoide juvenil, artralgia, fadiga e fraqueza decorrentes de anemia, febre e/ou outros sintomas de infecção, perda de peso e/ou de apetite, sangramentos, dores nas articulações e ossos, linfonodomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia (VASCONCELOS, 2014; SANTOS, 2015).

Para que se tenha o diagnóstico prévio da doença, é realizado o hemograma (exame de sangue) ao mesmo tempo é realizada a contagem sanguínea, para fins de avaliar o índice de leucometria no sangue, podendo estar aumentado, abaixo ou igual ao valor de referência. Para que haja o diagnóstico definitivo é realizado o mielograma que fará a análise da amostra de medula óssea, normalmente retirado do osso esterno ou do íliaco e deverá ser constatado um número maior ou equivalente a 20% de células imaturas. É através do exame de imunofenotipagem, que é possível distinguir imunologicamente e classificar a LLA, sendo classificado em linhagem B ou T, de acordo com os traços imunofenotípicos dos linfoblastos (FARIAS; CASTRO, 2004; ROCHA, 2012).

Portanto, o presente estudo teve como ponto central apresentar uma revisão de literatura, sobre o câncer leucêmico, voltado para a LLA, tendo assim como objetivos específicos apresentar sua forma de manifestação, as causas e diagnóstico, com intuito de esclarecimento e contribuição dos estudos sobre o mesmo.

## **Metodologia**

Para atender ao objetivo proposto, foi desenvolvido um estudo exploratório, mediante o levantamento bibliográfico. Os artigos científicos, livros, teses, dissertações e matérias relevantes, estão sendo utilizados através de publicações em bibliotecas virtuais públicas e particulares, de sites como Google acadêmico, SciELO (Scientific Electronic Library online), Microsoft Academic, Pub Med.

O critério de seleção dos materiais de pesquisa foi de inclusão de documentos e/ou dados relevantes que atendem a temática proposta e que contenham o texto completo independentemente do idioma. Sendo os critérios de exclusão: os materiais com temáticas de estudo divergente da proposta e que não pertencesse a uma plataforma de dados confiáveis.

## **Desenvolvimento Teórico**

### **Etiologia**

Para determinar a etiologia das leucemias agudas em crianças, diversos estudos têm sido conduzidos, examinando possíveis fatores de risco ambientais, genéticos e infecciosos (BELSON et al., 2007). Todavia, apesar de alguns dos doentes diagnosticados com LLA terem, de facto, um ou mais fatores de risco identificados, a verdade é que muitos outros doentes não têm. E mesmo quando uma pessoa tem um fator de risco conhecido, pode revelar-se muito difícil confirmar a relação de causalidade entre o fator e a neoplasia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Dentre as condições genéticas que podem predispor LLA, a Síndrome de Down é o fator de risco mais comum para esta neoplasia na infância. Estudos mostram que crianças que tem LLA associada a Síndrome de Down tem diminuição significativa da taxa de remissão, maior taxa de mortalidade durante a fase de indução e menor taxa de sobrevida (GREER, 2009).

### **Componente Genético**

A maioria dos casos de LLA caracteriza-se pela existência de mutações cromossômicas adquiridas, nomeadamente translocações e aneuploidias. Estas alterações, exclusivas das células tumorais, serão detalhadas mais adiante. Não obstante, os doentes podem também possuir mutações genéticas hereditárias, respeitantes à linha germinativa, que poderão estar presentes em todas as células e que têm vindo a revelar-se importantes marcadores de suscetibilidade à doença (MORIYAMA; RELLING; YANG, 2019)

Síndromes genéticas: A incidência da LLA encontra-se muito aumentada em algumas síndromes genéticas, tais como na Síndrome de Down (SD), Neurofibromatose, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Klinefelter e Ataxia-telangiectasia. Estas síndromes são caracterizadas pela ocorrência de defeitos nos mecanismos de reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA; deoxyribonucleic acid), e, apesar de terem sido identificadas nestas situações excessivas mutações germinativas, as síndromes genéticas, no seu conjunto, explicam menos de 5% dos casos diagnosticados. De todas, destaca-se a SD, na qual os portadores apresentam um risco de desenvolver LLA cerca de 20 a 30 vezes superior, relativamente à população em geral (HOFFBRAND, 2016; PAUL; BCOP; KANTARJIAN; JABBOUR, 2016; WIEMELS, 2012).

### **Componente infecciosa**

A ideia de que a exposição a infecções, aliada ao desenvolvimento imunológico, pode estar entre as causas de LLA em crianças não é uma conclusão recente, sendo fundamentada, em parte, pela semelhança observada entre a distribuição etária da neoplasia e das doenças infecciosas comuns da infância. Além do mais, muitos doentes tinham também em comum um historial de infecções que antecedia ou coincidia com o momento do diagnóstico (GREAVES, 2006)

### **Componente ambiental**

Relativamente aos fatores de risco ambientais, a radiação ionizante foi o principal fator significativamente associado à LLA. Esta radiação origina mutações DNA, aumentando assim o risco do desenvolvimento desta doença hematológica. A restante maioria, como a radiação eletromagnética e o tabagismo, foram relacionados de forma fraca ou inconsistente com qualquer forma de leucemia (BELSON; KINGSLEY; HOMES, 2007).

### **Fisiopatologia**

A LLA caracteriza-se essencialmente por mutações cromossômicas, nomeadamente, aneuploidia, mutações estruturais e, também, inserções e deleções de sequências de DNA. Estas alterações causam desregulação da expressão génica e levam, também, à expressão de proteínas de fusão. Podem ainda comprometer inúmeros processos moleculares, tais como o desenvolvimento da linhagem linfóide, diferentes vias de transdução de sinal e regulação do ciclo celular e da expressão de genes supressores de tumores (IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; HUNGER, 2015; MULLIGHAN, 2013).

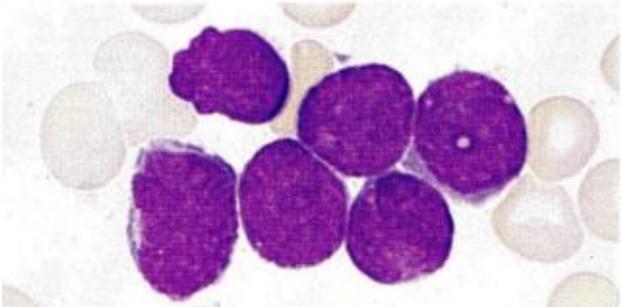
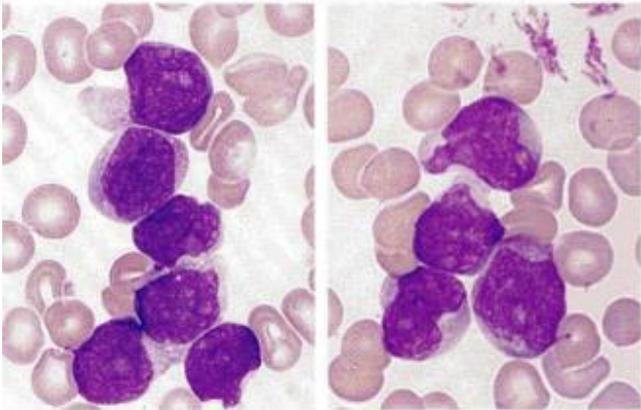
As mutações genéticas associadas a esta neoplasia irão transmitir às células-filhas as suas capacidades de autorrenovação ilimitada e de bloqueio da diferenciação celular no estágio de blastos. Dependendo das mutações identificadas, bem como da linhagem em que se localizam, na linhagem progenitora dos linfócitos B ou dos linfócitos T, teremos, de um modo geral, uma classificação em LLA-B ou em LLA-T, respetivamente (PUI; ROBISON, 2008; ARMSTRONG; LOOK; ALL, 2005).

### **Classificação**

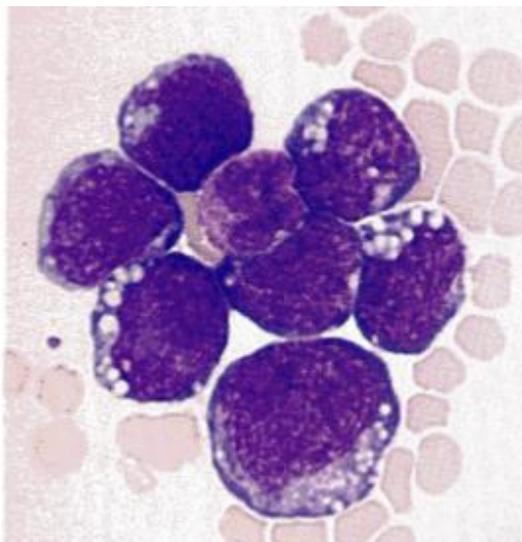
A primeira classificação foi realizada em 1976 pela French-American-British (FAB) e separa LLA em três subtipos avaliando critérios morfológicos baseados no

tamanho celular, citoplasma, presença ou não de nucléolo, cromatina e vacuolização (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). No quadro 1 podemos verificar as características morfológicas de cada subtipo de acordo com a FAB.

Quadro 1 – Classificação e caracterização morfológica da Leucemia Linfóide Aguda de acordo com French-AmericanBritish.

<b>Subtipo</b>	<b>Características Morfológicas</b>
<p>L1 – Leucemia linfocítica com diâmetro celular pequeno</p> 	<p>Células primitivas imaturas uniformes, um tanto pequenas, com citoplasma escasso e núcleos arredondados ou fendidos, geralmente apenas com um nucléolo.</p>
<p>L2 – Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande</p> 	<p>Células primitivas imaturas que variam consideravelmente de tamanho e quantidade de citoplasma; a proporção nuclear/citoplasma raramente é tão elevada quanto um L1. Os núcleos são variáveis quanto a forma e frequência contém muitos nucléolos</p>

L3 – Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande



Células grandes e homogêneas  
Núcleo regular (oval ou redondo)  
Cromatina fina  
Citoplasma abundante  
Vacúolos citoplasmáticos evidentes

Fonte: Modificado de (SILVEIRA et al., 2008). Imagens de acordo com: (FADEL, 2014).

Em 1988 foi introduzida a classificação morfológica, imunológica e citogenética (MIC) da LLA. Trata-se da classificação dos subtipos de LLA juntamente com a associação de marcadores imunológicos e cariótipos presentes. De acordo com a classificação MIC, foi possível dividir LLA em: LLA de precursores de células B, LLA comum, LLA pré-B, LLA-B, LLA de precursores de células T e LLA-T (BEHM, 2003). Em 1997 a OMS reformulou a classificação de LLA baseando-se no perfil morfológico e citogenético dos blastos, dividindo a doença em três tipos: LLA de células B/ Linfoma; LLA de células T/ Linfoma e Linfoma de Burkitt. Após a revisão de 2008, o Linfoma de Burkitt foi eliminado da classificação e o tipo “LLA de células B/ Linfoma” apresentou dois subtipos: com anormalidades genéticas recorrentes e não especificado de outra forma. Posteriormente, com a revisão de 2016, subdividiu-se “LLA de células B/ Linfoma com anormalidades genéticas” em 9 itens (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

### Sinais e Sintomas

O comprometimento da medula óssea presente na LLA resulta em alguns sinais e sintomas, tais como anemia. No estudo realizado por Sousa e colaboradores (2015), anemia foi observada em 85% dos pacientes, apresentando-se normocrômica e normocítica. Anemia, trombocitopenia (síndrome purpúrica) e febre são os sinais e sintomas presentes em 2/3 dos casos de leucemia, e caso sejam acompanhados de

hepatoesplenomegalia, adenopatias (como por exemplo, a linfadenopatia) ou leucocitose o diagnóstico está, praticamente, fechado (GUERRA, 2015).

LLA é a forma de leucemia com maior frequência de sintomas reumatológicos. Essas manifestações musculoesqueléticas são frequentes em crianças com LLA no início da doença, e devido familiaridade com artrite reumatóide juvenil (ARJ), é necessário realizar o diagnóstico diferencial (BARBOSA, 2002); (LKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006). A similaridade de sinais e sintomas entre Leucemias Agudas (LLA e Leucemia Mielóide Aguda) e a Leishmaniose Visceral (LV), doença causada pelo protozoário *Leishmania chagasi*, demonstra a importância da inclusão da LV no diagnóstico diferencial em áreas endêmicas do Brasil. Esplenomegalia, anemia, neutropenia, trombocitopenia e/ ou e da contagem anormal de linfócitos são alguns sinais e sintomas presentes tanto na LV quanto na LLA e, portanto, podem gerar equívocos de diagnóstico (VASCONCELOS, 2014).

### **Diagnóstico**

Os primeiros exames realizados para diagnosticar LLA são: hemograma e mielograma. Posteriormente são necessários alguns exames confirmatórios como: imunofenotipagem, cariótipo e análise da presença de translocações (DANTAS, 2015).

O hemograma pode revelar anemias normocítica e normocrômica e trombocitopenia. Cerca de 60% dos pacientes apresentam leucometria superior a  $100.000/\text{mm}^3$ . Entretanto, 25% dos pacientes com LLA são leucopênicos leucócitos abaixo de  $4.000/\text{mm}^3$ , nesse caso os blastos são raros ou ausentes. Nos casos com leucocitose, os linfoblastos são as células predominantes e são observadas também sobras nucleares ou manchas de Gumprecht. Por outro lado, os indivíduos leucopênicos podem apresentar linfoblastos em pequeno número ou ausentes, situações denominadas por alguns autores “aleucemica” (FARIAS; CASTRO, 2004; NAOUM, 2006)

Em quase todos os pacientes com LLA, as descrições do mielograma incluem medula óssea hiperclular com intensa infiltração por linfoblastos com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas, com precursores mielóides e eritróides residuais de aspecto normal e megacariócitos diminuídos ou ausentes. Pode haver fibrose medular em 10 a 15% dos casos. O material aspirado da medula óssea deve ser submetido a

coloração citoquímicas (Sudan black, mieloperoxidase, PAS e esterases) (FARIAS; CASTRO, 2004)

Outros exames solicitados são: coagulograma, testes bioquímicos, sorologias, DHL e raioX do tórax. Entretanto, é por meio do mielograma, com avaliação citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular que é dado o diagnóstico definitivo (OLIVEIRA, 2008).

Durante o diagnóstico de um paciente com suspeita de leucemia e com dor osteoarticular realizam-se radiografias. O comprometimento osteoarticular pode ocorrer devido à infiltração leucêmica do periósteo, infarto ósseo ou expansão da cavidade medular por células leucêmicas. No caso de ossos infiltrados o exame a ser feito é a ressonância magnética, que mostra sinal hipointenso em sequências T1 com sequências T2 normais e ausência de realce após administração de contraste. (GUERRA, 2015).

Na LLA a medula apresenta-se hiper celular, com mais de 20% de blastos leucêmicos (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

Em pacientes menores de 18 anos com suspeita diagnóstica de LLA recomenda-se além dos exames anteriormente citados: exames para detecção da função hepática, da função renal, de eletrólitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Fósforo), hemoclassificação, provas de coagulação, fenótipo de Rh, desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico e exame de fezes. É importante descartar a possibilidade de uma doença infecciosa (bacteriana ou viral – hepatite B/C, HIV, Vírus Epstein-Barr, citomegalovírus (VIZCAÍNO, 2016).

Exames bioquímicos podem demonstrar aumento nos exames: ácido úrico e DHL e, em alguns casos, hipercalcemia (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

Imunofenotipagem é técnica que investiga a presença ou ausência de antígenos (na superfície ou no citoplasma celular) a partir de um painel de anticorpos monoclonais (AcMo) para a determinação das linhagens celulares (B, T, NK), e de células mielomonocíticas (DANTAS, 2015).

Baseia-se, portanto, na reação antígeno-anticorpo com a utilização de AcMo conjugados a fluorocromos como, por exemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), que detecta a fluorescência verde, e ficoeritrina (PE), que detecta a fluorescência laranja, para identificar os marcadores monoclonais celulares (SILVEIRA; ARRAES,

2008). Dessa forma é possível analisar qualitativa e quantitativamente os padrões de expressão de antígenos em populações de interesse (BELOTO, 2010).

A partir da citometria de fluxo, esses AcMo marcados com diferentes fluorocromos reconhecem o padrão e a intensidade de expressão de diferentes antígenos na superfície de células normais e leucêmicas (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

Com este exame é determinado também o grau de diferenciação celular (imatura ou madura), a presença ou não de clonalidade (restringindo-se nas células da linhagem linfóide B) e a expressão antigênica aberrante nas populações celulares malignas. Isto permite que a imunofenotipagem seja um diagnóstico com maior especificidade (DANTAS et al., 2015). Na imunofenotipagem por citometria de fluxo é realizado um diagrama de desvio lateral de luz (SSC) x CD45 para identificação inicial, pois os blastos possuem baixa intensidade de expressão de CD45 e SSC baixo (REGO; SANTOS, 2009).

Polimorfismos genéticos envolvidos na via metabólica do folato podem promover alterações nos níveis do mesmo. Essas alterações estão associadas com mudanças na metilação, síntese e reparo do DNA, pois são necessários níveis adequados de folato para a biossíntese de purinas e pirimidinas (GALBIATTI, 2012).

Foi visto que o efeito combinado entre os polimorfismos de enzimas do metabolismo do ácido fólico (MTHFR 677>T e RFC1 80G>A) estão associados com a susceptibilidade à LLA pediátrica (OLIVEIRA, 2013); (VIEIRA, 2013).

Para o diagnóstico de LLA testes de citogenética como o Fluorescence in situ Hybridization (FISH) são usados devido a sua alta sensibilidade em comparação a outros. Em casos com citogenética convencional normal é possível a presença de genes de fusão ou outras anormalidades genéticas, as quais tem implicação prognóstica independente da presença ou ausência de alteração cromossômica para a citogenética (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

## **Tratamento**

As formas de combater o câncer são por meio de cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso, sendo que, este último tipo é comumente denominado de quimioterapia, a qual é definida como o emprego de substâncias químicas, isoladas

ou combinadas, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas, as quais atuam em nível celular, interferindo no seu processo de crescimento e divisão, por não possuírem especificidade, destroem indistintamente células neoplásicas e normais (HAMARCHLAK, 2008; FADEL, 2014).

O tratamento da LLA normalmente é dividido em fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, prevenção da leucemia no SNC e continuação/manutenção da remissão. A fase de intensificação-consolidação é indicada para erradicar as células leucêmicas residuais (PEDROSA; LINS, 2002). A fase de prevenção da leucemia no SNC é parte integral do tratamento curativo da LLA e, geralmente, é feita por meio do uso de quimioterapia intratecal e radioterapia do crânio. Doses adicionais de quimioterapia intratecal e quimioterapia sistêmica mais intensiva vêm substituindo a radioterapia do crânio devido a neurotoxicidade e tumores cerebrais causados por esta terapia, especialmente em crianças mais jovens (PEDROSA; LINS, 2002)

O tratamento fundamentado em quimioterapia, tendo atenção à condição clínica, imunológica, citogenéticas do paciente e se há ou não algum comprometimento e/ou abrangência de outros órgãos, para escolha do método mais efetivo. No meio de tantas drogas utilizadas, uma das principais é o metotrexato (MTX), que atua inativando a disseminação das células malignas, administrado em alta concentração na fase de consolidação no processo quimioterápico. Ele possui efeitos adversos, afetando os revestimentos mucosos do organismo. A presença de sintomas negativos ou recaída da patologia deve ser abordada em tratamentos mais agressivos, no caso o transplante de medula óssea (ROCHA, 2012; SANTOS, 2015).

Estas sessões podem ser diárias, a cada três dias, ou semanais, isso varia de acordo com as reações ao tratamento e ao protocolo adotado pelo médico responsável. Com a agressividade da quimioterapia já são esperadas reações como cefaleia, febre e náusea, em alguns casos também pode ocorrer vômitos, fissuras na boca, confusão mental e outras reações mais sérias por conta da neurotoxicidade (HAMARCHLAK, 2008; FADEL, 2014).

## **Considerações Finais**

A LLA deva sempre ser considerada uma doença grave. A identificação e investigação de leucemia linfóide aguda devem ser utilizados vários critérios, tanto morfológicos como imunofenotipagem e citogenéticos compõem a tríade clássica da abordagem multifacetada indispensável ao diagnóstico das LLAs. As estratégias terapêuticas são baseadas através do prognóstico que correlacionam com a evolução da doença, assim uma infraestrutura laboratorial e hospitalar adequada, um diagnóstico rápido da doença tende de aumentar chances de sobrevida através de tratamentos desses pacientes

## Referências

AMERICAN CANCER SOCIETY.; **What Causes Acute Lymphocytic Leukemia?** 2018. Disponível em <<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html>>.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Risk Factors for ALL**, 2018. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>>. Acesso: 21/11/2021

ARMSTRONG SA, LOOK AT, ALL B. **Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia**. In: **J Clin Oncol**, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155013>>. Acesso: 21/11/2021

BÁRBARA, E.; FONSECA, A.; ASSUNÇÃO, C. **Caracterização imunofenotípica das leucemias agudas em um centro oncológico de referência público no Maranhão, Nordeste do Brasil**. v.129, n.6, pp. 392-401, 2011.

BARBOSA, C. M. P. L. **Manifestações musculoesqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância**. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n.6, pp.481–484, nov./dez. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572002000600007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572002000600007&script=sci_arttext)>. Acesso em: 12/11/2021.

BEHM, F. G. **Classification of Acute Leukemias**. PUI, Ching-Hon (ed.). In: **Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research**. Nova York: Springer., n.1, pp.43-58, 2003.

BELOTO, N. C. P. **Leucemia Linfóide Aguda em crianças: Revisão Histórica, Diagnóstico e Alternativas de Tratamento. Monografia (Especialização em Biologia Celular e Tecidual)** – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/52157/R%20-%20E%20%20NAYARA%20CARVALHO%20POLIDO%20BELOTO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 12/11/2021.

BELSON M, KINGSLEY B, HOLMES A. **Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review, Env Heal Perspect** [Internet], 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1817663/>> Acesso em: 21/11/2021

BUENO, D. et al. **A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil**. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**. Recife 2011.

DANTAS, G. K. S. et al. **Diagnóstico Diferencial da Leucemia Linfóide Aguda em Pacientes Infanto-Juvenis**. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações.**, v.13, n.2, pp.3–18, 2015. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5298238>>. Acesso em: 12/11/2021.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas**. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.40, n.2, pp.91-98, Apr. 2004. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167624442004000200008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442004000200008&lng=en&nrm=iso)

FADEL, A. P. **Investigação Laboratorial de Leucemia Linfóide Aguda**. Academia de Ciência e Tecnologia. 2014. Disponível em: <[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista\\_virtual/hematologia/artapfa\\_del.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfa_del.pdf)>. Acesso em: 12/11/2021.

GALBIATTI, A. L. S. et al. **Head and neck cancer: genetic polymorphisms and folate metabolism**. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, v.78, n.1, pp.132–139, jan. /fev. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180886942012000100021&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180886942012000100021&script=sci_arttext&tlng=en)>. Acesso em: 12/11/2021.

GREAVES M. **Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia**, *Nat Rev Cancer* [Internet], 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467884/>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

GREER, J. P. et al. **Wintrobe's clinical hematology**. Philadelphia: Wolters Kluwer., v.12, pp.2653, 2009.

GUERRA, R. D. O. et al. **Diagnóstico temprano de leucemia aguda em niño y adolescente**. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, La Paz, v.54, n.2, pp. 110–115. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n2/v54n2\\_a10.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n2/v54n2_a10.pdf)>. Acesso em: 12/11/2021.

HAMARCHLAK, N. **Leucemia: fatores prognósticos e genéticos**. *J Pediatr* (Rio de Janeiro), v. 84, n. 4, p. S52-S7, 2008 [citado em 10 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/0884-S52/port.asp>.

HOFFBRAND AV MP. **Acute Lymphoblastic Leukemia**. *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th ed. Wiley-Blackwell Scientific Publications; 2016. p. 122–87

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre: Artmed., v.5, pp.400, 2008.

HUNGER SP MC. **Acute Lymphoblastic Leukemia in Children**, *N Engl J Med* [Internet], 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465987>>. Acesso: 21/11/2021

IACOBUCCI I, MULLIGHAN CG. **Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia**, *J Clin Oncol* [Internet], 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297628>> Acesso em: 21/11/2021

LKEUTI, P. S.; BORIM, L. N. B.; LUPORINI, R. L. **Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v.28, n.1, pp.45–48, jan./ mar. 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151684842006000100011&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842006000100011&lang=pt)>. Acesso em: 12/11/2021.

MORIYAMA T, RELLING M V, YANG JJ. **Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia, Blood J** [Internet], 2019. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/125/26/3988?sso-checked=true>>. Acesso em: 21/11/2021

MULLIGHAN. **Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia, Semin Hematol** [Internet], 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246699>>. Acesso em: 21/11/2021

OLIVEIRA, B. M.; DINIZ, M. S.; VIANA M. B. **Leucemias agudas na infância. Rev Med Minas Gerais.**, v.14, n.1, 2004.

OLIVEIRA, M. S. P. **Estudos de polimorfismos de genes do metabolismo de folato e metilação global em leucemias pediátricas.** Tese (Doutorado no Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico) – Centro de Pesquisa-INCA, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/1cda4d004775bf56bae8bf7c4f0415f8/Projeto\\_Ciclo\\_do\\_Folato\\_18-022014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=1cda4d004775bf56bae8bf7c4f0415f8](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/1cda4d004775bf56bae8bf7c4f0415f8/Projeto_Ciclo_do_Folato_18-022014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=1cda4d004775bf56bae8bf7c4f0415f8)>. Acesso em: 12/11/2021.

OLIVEIRA, S. U. **Perfil clínico-epidemiológico das crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda (LLA) em um hospital pediátrico de Fortaleza-CE. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente)** – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2008. Acesso em: 12/11/2021.

ORTIZ, M. C. M. **À margem do leito: a mãe e o câncer infantil.** São Paulo: Arte & Ciência; 2003.

PAVANELLI M. F.; GOMES, J. R. **Perfil das alterações hematológicas em crianças residentes na região de Campo Mourão – PR. Revista Iniciare,** v.1, n.1, 2016. Disponível em: <http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/iniciare/article/view/2327>.

PAUL S, BCOP P, KANTARJIAN H, JABBOUR EJ. **Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, Mayo Clin Proc** [Internet], Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2016. Disponível em: <[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(16\)30584-5/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(16)30584-5/fulltext)>. Acesso em: 21/11/2021

PEDROSA, F.; LINS, M. **Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. Revista Brasileira de Saúde Materno infantil,** Recife, v.2, n.1, pp. 63–68, jan./abr. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S151938292002000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151938292002000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 12/11/2021.

PELAEZ, Doro M.; PASQUINI, R.; MEDEIROS, C.; BITENCOURT, M. A.; MOURA, G. L. **O câncer e sua representação simbólica. Psicol Cienc Prof.**, v.24, pp.120-33, 2004.

PUI, C. H.; ROBISON, L. L. **Acute lymphoblastic leukemia. Lancet.**, v.371, pp.1030-43, 2008.

REGO, E. M.; SANTOS, G. A. S. **Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Ribeirão Preto, v.31, n.5, pp. 367–374, out. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842009000500016&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842009000500016&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 12/11/2021.

ROCHA, B. C. **Leucemia linfóide aguda: relato de um caso e revisão de literatura. Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal.** São Paulo (SP), 2012. [citado em 10 de abril de 2021]. Disponível em: <http://sms.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=2651>.

SANTOS, G. D. M. **Estudo da severidade da mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda em hospital de referência em Natal-RN. 2015.** [Monografia] - Departamento de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015 [citado em 10 de abril de 2021]. Disponível em: <https://monografias.ufrn.br/jspui/handle/123456789/2993>.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. **A Imunofenotipagem no Diagnóstico Diferencial das Leucemias Agudas: Uma Revisão. Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar,** Paraná, v.12, n.1, pp.5–14. 2008. Disponível em: <<http://eduem.uem.br/laboratorio/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19208/9995>>. Acesso em: 12/11/2021.

TERWILLIGER, T. D.; ABDUL-HAY, M. M. **Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal,** Nova York, v.7, n.6, pp. 577, jun. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bcj201753>>. Acesso em: 12/11/2021.

VASCONCELOS, G. M. **The concurrent occurrence of Leishmania chagasi infection and childhood acute leucemia in Brazil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,** Rio de Janeiro, v.36, n.5, pp.356–362, set. 2014. Disponível em: <<http://www.rbhh.org/pt/the-concurrent-occurrence-leishmaniachagasi/articulo/S1516848414000863/>>. Acesso em: 12/11/2021.

VIEIRA, T. M. F. **RFC1 RS1051266 (80G>A0, SHMT1 RS1979277 (1420C>T) e MTHFR RS1801133 (677C>T) aumentam o risco para LLA da primeira infância. Dissertação (Mestrado em Oncologia do Programa de Pós-Graduação em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2013.** Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/62151000463069ffae46ee2d43a04cdb/Dissertacao+Tallita+Meciany.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=62151000463069ffae46ee2d43a04cdb>>. Acesso em: 12/11/2021.

VIZCAÍNO, M. et al. **Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfóide aguda em niños,**

**niñas y adolescentes. Revista Colombiana de Cancerología**, Bogotá, v.20, n.1, pp. 17–27, jan. /jun. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012390152016000100004&lang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012390152016000100004&lang=pt)>. Acesso em: 12/11/2021.

WIEMELS J. **Perspectives on the causes of childhood leukemia**, Chem Biol Interact [Internet]. Elsevier Ireland Ltd, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839796/>>. Acesso em: 21/11/2021