

## Leucemia mieloide crônica em crianças e adolescentes: Uma análise de casos

### Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: An analysis of cases

### Leucemia mieloide crônica en niños y adolescentes: Un análisis de casos

Recebido: 09/01/2024 | Revisado: 15/01/2024 | Aceitado: 16/01/2024 | Publicado: 19/01/2024

#### **Luiza Morandini Gaspar da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7109-1871>  
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [lmgsilva1@minha.fag.edu.br](mailto:lmgsilva1@minha.fag.edu.br)

#### **Carmem Maria Medonça Fiori**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9548-2169>  
Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, Brasil  
E-mail: [carmem.fiori@uopecan.org.br](mailto:carmem.fiori@uopecan.org.br)

#### **Ian Hirt Prata**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5138-1935>  
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [ihprata@minha.fag.edu.br](mailto:ihprata@minha.fag.edu.br)

#### **Isabella Cristina Michelin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-6017>  
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [icmichelon@minha.fag.edu.br](mailto:icmichelon@minha.fag.edu.br)

#### **Jhessica Martelli Seibert**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3574-8173>  
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [jmseibert1@minha.fag.edu.br](mailto:jmseibert1@minha.fag.edu.br)

#### **Nathália Larissa de Matos Abe**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8232-3064>  
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [nlmabe@minha.fag.edu.br](mailto:nlmabe@minha.fag.edu.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** Analisar as características e evolução dos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica em um centro de referência em oncologia pediátrica no oeste do Paraná. **Método:** Estudo analítico, descritivo e retrospectivo composto por prontuários de pacientes pediátricos do Hospital do Câncer de Cascavel-UOPECCAN, entre janeiro de 2002 e janeiro de 2022. **Resultados:** Foram analisados 7 prontuários. Desses, 5 (71%) eram do sexo masculino e 2 (29%) feminino. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 12 anos e 1 mês. A média de tempo do início dos sintomas até o diagnóstico foi de 2 meses e 5 dias. Dois (29%) pacientes obtiveram o diagnóstico em menos de 30 dias, 3 (43%) entre 30 e 60 dias e 2 (29%) em mais de 60 dias. As manifestações clínicas mais comuns foram: perda ponderal (57%), esplenomegalia (43%), febre (29%) e equimose (29%). Quanto ao tratamento clínico, 2 (29%) pacientes apresentavam boa resposta terapêutica ao uso do mesilato de imatinibe e permanecem em uso da medicação, 3 (43%) necessitaram alteração para nilotinibe, 1 (14%) paciente sem resposta as duas drogas anteriores, necessitou de transplante de células-tronco hematopoiéticas e 1 (14%) apresentou crise blástica de leucemia aguda, requerendo uma abordagem terapêutica distinta. Dos 7 prontuários analisados, 6 (86%) pacientes permanecem vivos. **Conclusão:** com este estudo, conclui-se que o diagnóstico precoce, o reconhecimento da fase clínica da doença e o tratamento adequado são importantes fatores que influenciam no prognóstico e sobrevida desses pacientes, por essa razão, estudos sobre essa neoplasia maligna são de extrema importância.

**Palavras-chave:** Leucemia mieloide crônica; Oncologia; Pediatria.

### **Abstract**

**Objective:** to analyze the characteristics and evolution of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia at a reference center in pediatric oncology in the western region of paraná. **Method:** analytical, descriptive, and retrospective study composed of medical records of pediatric oncology patients from the Cancer Hospital of Cascavel-UOPECCAN, between january 2002 and january 2022. **Results:** seven medical records were analyzed. Among these, 5 (71%) were male and 2 (29%) were female. The median age at diagnosis was 12 years and 1 month. The average time from symptom onset to diagnosis was 2 months and 5 days. Two (29%) patients were diagnosed in less than 30 days, 3 (43%) between 30 and 60 days, and 2 (29%) in more than 60 days. The most common clinical manifestations were weight loss (57%), splenomegaly (43%), fever (29%), and bruising (29%). Regarding clinical treatment, 2 (29%) patients showed a good therapeutic response to imatinib mesylate and remain on the medication, 3 (43%) required a switch to nilotinib, 1 (14%) patient who did not respond to both previous drugs required hematopoietic stem cell

transplantation, and 1 (14%) experienced a blast crisis of acute leukemia, necessitating a distinct therapeutic approach. Out of the 7 analyzed medical records, 6 (86%) patients remain alive. Conclusion: based on this study, it is concluded that early diagnosis, recognition of the disease's clinical phase, and appropriate treatment are important factors influencing the prognosis and survival of these patients. Therefore, studies on this malignant neoplasm are of utmost importance.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Oncology; Pediatrics.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar las características y evolución de pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en un centro de referencia en oncología pediátrica en el oeste de Paraná. **Método:** Estudio analítico, descriptivo y retrospectivo compuesto por historias clínicas de pacientes pediátricos del Hospital del Cáncer de Cascavel-UOPECCAN, entre enero 2002-2022. **Resultados:** Se analizaron 7 historias clínicas. De estos, 5 (71%) niños y 2 (29%) niñas. La mediana de la edad al diagnóstico fue de 12 años y 1 mes. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 meses y 5 días. Dos (29%) pacientes obtuvieron el diagnóstico en menos de 30 días, 3 entre 30 y 60 días y 2 en más de 60 días. Síntomas iniciales más comunes fueron: pérdida de peso (57,14%), esplenomegalia (42,8%), fiebre (28,56%) y hematoma (28,57%). Dos (29%) pacientes mostraron una buena respuesta terapéutica al uso de mesilato de imatinib y continúan con el medicamento, 3 (43%) requirieron cambiar a nilotinib, 1 (14%) paciente que no respondió a ambas drogas anteriores necesitó un trasplante de células madre hematopoyéticas y 1 (14%) presentó una crisis blástica de leucemia aguda, requiriendo un enfoque terapéutico diferente. 6 (86%) pacientes siguen vivos. **Conclusión:** Con este estudio, se concluye que el diagnóstico temprano, el reconocimiento de la fase clínica de la enfermedad y el tratamiento adecuado son factores importantes que influyen en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Por esta razón, los estudios sobre esta neoplasia maligna son de extrema importancia.

**Palabras clave:** Leucemia mieloide crónica; Oncología; Pediatría.

## 1. Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) – doença proliferativa hematológica - é originada no sistema hematopoiético. Em 95% dos casos é caracterizada pela translocação cromossômica 9;22, originando o gene BCR/ABL1, sendo o cromossomo Filadélfia (cromossomo Ph) seu produto oncogênico (Sossela et al., 2017).

Com uma alta prevalência entre adultos, a LMC raramente ocorre nas primeiras décadas de vida, representando de 2 a 3% de todas as leucemias em crianças e adolescentes (Hijiya & Suttropo, 2019). Essa análise de casos é de grande relevância, visto que são poucos os estudos que avaliam o contexto de pacientes pediátricos acometidos por essa comorbidade. Além disso, esta análise objetiva oferecer dados que auxiliem na obtenção de um maior embasamento teórico sobre o assunto.

Deste modo, será possível propiciar maior conhecimento em relação a sintomatologia inicial, epidemiologia e tratamentos. Assim, pretende-se contribuir na melhoria do diagnóstico precoce e morbimortalidade dos pacientes pediátricos acometidos pela leucemia mieloide crônica.

O objetivo desse estudo foi analisar as características e evolução de pacientes com leucemia mieloide crônica em uma intuição de tratamento de oncologia pediátrica no Oeste do Paraná.

As primeiras descrições de leucemia granulocítica crônica - termo utilizada anteriormente a leucemia mieloide crônica - são datadas em 1845, pelos patologistas John Bennett e Rudolf Virchow, os quais publicaram relatos de casos independentes sobre pacientes com esplenomegalia, hepatomegalia e leucocitose (Minciacchi et al., 2021).

A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia hematológica maligna que se origina de células-tronco pluripotentes anômalas. Essas células encontram-se em expansão clonal intensa e a partir delas ocorre a diferenciação entre as linhagens sanguíneas – mieloide, linfocítica, monocítica ou megacariocítica.

No que tange a LMC, distúrbio mieloproliferativo mais comum entre as neoplasias crônicas, a proliferação celular anormal está relacionada ao crescimento excessivo e atípico de células mieloides imaturas (Chereda & Melo, 2015; Bonfim et al., 2022).

A oncogênese é explicada pelo gene BCR-ABL1, que corresponde a translocação do gene c-ABL (*Abelson murine leukemia*) do cromossomo 9 com gene BCR (*breakpoint cluster region*) do cromossomo 22. Esse rearranjo cromossômico é

expresso a partir do cromossomo Filadélfia e como resultado ocorre a tradução da oncoproteína chamada de p210BCR-ABL. Sendo assim, o produto dessa alteração genética em hiperatividade proporciona proliferação celular e inibição da apoptose da célula progenitora hematopoiética (Sossela et al., 2017).

Em cerca de 5% dos casos das leucemias mieloides crônica o cromossomo Filadélfia não está presente, sendo nestas circunstâncias considerado leucemia mieloide crônica atípica (Benchikh et al., 2022).

A prevalência da leucemia mieloide crônica na população geral está relacionada com o avanço da idade, com o sexo masculino e com a exposição previa a radiação (Brioli et al., 2022). A LMC em crianças e adolescentes é rara, com incidência de 0.6 a 1.2 por milhões de crianças/ano. Nesses casos, a doença se apresenta de maneira mais agressiva – aumento da contagem de glóbulos brancos, esplenomegalia de maior relevância, diagnóstico em fases mais avançadas – e os escores de risco clássicos não se aplicam (Hijiya & Suttorp, 2019).

### **Classificação patológica e clínica**

A classificação da leucemia mieloide crônica em três grupos distintos baseia-se principalmente na contagem de glóbulos branco imaturos (blastos). Além disso, o curso clínico típico da LMC leva em consideração essa classificação. Esses grupos compreendem a fase crônica, a fase acelerada e a crise blástica (Souza et al., 2013; Bonfim et al., 2022).

Para definição da fase acelerada, são considerados contagens de blastos variando de 1% a 19% no sangue periférico ou na medula óssea, número de basófilos > 20%, esplenomegalia não responsiva ao tratamento, persistência ou aumento de leucometria, trombocitose não responsiva à terapia ou trombocitopenia persistente e não relacionada ao tratamento e presença de evolução clonal na avaliação citogenética. Em tais situações, a transição para a crise blástica não é incomum (Bortolheiro & Chiatoone, 2008; Souza et al., 2013).

A crise blástica é delimitada pela contagem de blastos  $\geq 20\%$  no sangue periférico ou na medula óssea, achado de células nucleadas em quantidade  $\geq 20\%$  na medula óssea e proliferação blástica extramedular, com o desenvolvimento de tumores (Benchikh et al., 2022).

Os sinais clínicos da leucemia mieloide crônica são heterogêneos e variam conforme a fase de evolução. A grande maioria dos diagnósticos são realizados durante a fase crônica, a qual possui a maior duração e habitualmente não apresenta sintomas. (Bain, 2007) Em casos de sintomatologia os achados mais frequentes são: fadiga, perda ponderal, sudorese noturna, febre e desconforto abdominal devido a esplenomegalia (Bolmann & Giglio, 2011).

A crise blástica comumente tem duração média de 6 meses (Bortolheiro & Chiatoone, 2008). Além disso, os achados clínicos incluem palidez, aumento da esplenomegalia, equimoses, refratariedade ao tratamento clínico, sangramentos, infecções e falência de múltiplos órgãos (Sossela et al., 2017).

### **Métodos de diagnóstico**

Um diagnóstico precoce aumenta significativamente as chances de uma evolução favorável e um bom prognóstico, diminuindo consideravelmente a probabilidade de progressão para a fase de crise blástica (Sossela et al., 2017).

O diagnóstico da leucemia mieloide crônica é baseado nos achados clínicos, hemograma completo, mielograma, biópsia e cariótipo da medula óssea, e identificação do BCR-ABL1 a partir da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa. (RT-PCR) (Almeida et al., 2009).

De acordo com o Manual MSD, a suspeita da leucemia mieloide crônica geralmente se inicia com base em alterações identificadas nos resultados do exame do hemograma completo. Comumente, é comum identificar a presença de leucocitose, não sendo raro achados com valores alcançando 1.000.000 células por microlitro, associada com um aumento na contagem de

granulócitos, caracterizado por neutrofilia, basofilia e eosinofilia. Além disso, a contagem de plaquetas geralmente se encontra elevada. A contagem de hemoglobina frequentemente excede 10 g/dl (Merck & Co., 2022).

Através do mielograma e biópsia da medula óssea, é possível avaliar a hiperplasia devido à hiperplasia mieloide, a presença de células em diversos estágios de maturação, a diminuição da série eritroide e também a extensão da mielofibrose (Bortolheiro & Chiattoone, 2008).

A confirmação do diagnóstico é realizada por meio de análises citogenéticas e moleculares para identificação do cromossomo Filadélfia, encontrado na grande maioria dos casos de leucemia mieloide crônica (Barboza et al., 2000).

Em casos em que a avaliação da anomalia citogenética do cromossomo Ph clássico não é viável, o uso da hibridização fluorescente in situ (FISH) ou RT-PCR pode confirmar o diagnóstico (Merck & Co., 2022).

São necessários exames para monitorar a resposta citogenética ao tratamento e avaliar a presença de doença residual. Desse modo, são aplicadas técnicas de cariótipo medular, FISH ou RT-PCR (Naoum, 2001; Almeida et al., 2009).

O cariótipo molecular se torna útil para análise de anomalias cromossômicas ao diagnóstico e ao decorrer do tratamento. O método FISH é frequentemente empregado para detectar o gene BCR-ABL e identificar doença residual. Por fim, o RT-PCR avalia a oncoproteína p210BCR-ABL, sendo útil para detectar a LMC pós quimioterapia ou transplante de medula óssea (Sossela et al., 2017).

Para identificação da crise blástica é utilizando a contagem de blastos, no sangue periférico ou na medula óssea. Conforme as diretrizes da OMS, o número de blastos deve ser igual ou superior a 20%. (Naoum, 2001). Ademais, a imunofenotipagem blástica faz o diagnóstico da população blástica, cuja predominância é de natureza mieloide – mieloblástica, basofílica, eosinofílica, megacarioblástica, monocítica ou eritroblástica. No entanto, a conversão linfóide acontece em 20% das ocorrências, enquanto a forma mista é ainda mais incomum (Bain 2007; Bollmann & Giglio, 2011).

Em uma análise de dados de 200 pacientes com crise blástica, confirmados por meio do Registro Europeu de Crise Blástica, foi avaliado a resposta ao tratamento empregada e o prognóstico durante a conversão. Desta maneira, os resultados confirmaram melhores respostas moleculares nos primeiros 6 meses de tratamento em 82 pacientes. Ademais, a sobrevida global mediana foi de 23,7 meses e a morfologia da crise blástica teve influência significativa na sobrevida, sendo a linhagem mieloide a com menor taxa de sobrevida. (Brioli et al., 2022).

### **Tratamento e prognóstico**

A medida terapêutica principal, após a confirmação do diagnóstico, é o uso de inibidores da tirosina quinase (TKIs), uma vez que eles são capazes de inativar parte da proteína do gene BCR-ABL1 (Dorfman et al., 2018).

A terapia inicial convencional para a leucemia mieloide crônica utiliza o mesilato de imatinibe, um inibidor de tirosina quinase classificado como de primeira geração. Entretanto, devido às mutações múltiplas e à instabilidade genética associada a LMC, houve aprimoramentos com o desenvolvimento dos TKIs de segunda geração, representados pelo nilotinibe e desatinibe. Esses são reservados em casos de resistência ao uso de mesilato de imatinibe (Minciacchi et al., 2021; Dorfman et al., 2018).

No ano de 2003 houve a aprovação o uso de mesilato de imatinibe em pacientes pediátricos. A segunda linha dos TKIs, nilotinibe e desatinibe, foi aprovada recentemente para essa população. Dessa forma, o transplante alogênico de célula-tronco hematopoiética (TCTH) se tornou a terceira linha de tratamento para a grande maioria dos casos (Hijiya & Suttorp, 2019).

A única opção curativa para esses pacientes é o transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas. No entanto, sua utilização tem diminuído progressivamente devido ao sucesso terapêutico alcançado com o uso dos inibidores de

tirosina quinase. Portanto, o TCTH é reservado em situações em que não há resposta satisfatória ou quando há resistência ao tratamento medicamentoso (Almeida et al., 2009).

O sucesso terapêutico é definido a partir da resposta hematológica e citogenética. Dessa forma, a resposta hematológica completa é definida pelos achados de: plaquetas  $\leq$  140 mil, leucócitos  $\leq$  10 mil e com diferencial normal, basófilos  $<$  5% e ausência de esplenomegalia (Sossela et al., 2017).

A resposta citogenética pode ser completa, indicando ausência do cromossomo Filadélfia; parcial, quando 1 a 35% de células apresentam o cromossomo Ph; mínima entre 66 a 95%; ou sem resposta, correspondendo a presença de cromossomo Filadelfia em mais de 95% das células (Bollmann & Giglio, 2011).

A expectativa de vida dos pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica é semelhante à da população geral. O prognóstico desses pacientes sofreu mudanças significativas com a introdução dos inibidores da tirosina quinase. No entanto, aproximadamente metade (50%) dos pacientes experimentaram recorrência da LMC após interromper o uso dos TKIs, evidenciando a relevância de manter a terapia medicamentosa de forma contínua e por tempo indeterminado (Breccia et al., 2021).

## 2. Metodologia

A metodologia empregada neste estudo é de natureza analítica, descritiva e retrospectiva, conforme mencionado por Merchán-Hamann e Tauli (2021). A pesquisa foi conduzida por meio de um levantamento de informações extraídas dos registros eletrônicos de pacientes oncológicos, com idade inferior a 20 anos, diagnosticados com leucemia mieloide crônica. Este levantamento abrangeu o período de janeiro de 2002 a janeiro de 2022, compreendendo os casos registrados no Hospital do Câncer de Cascavel-UOPECCAN.

As informações coletadas, submetidas à análise quantitativa e qualitativa, envolveram dados referentes ao sexo, faixa etária, modalidades terapêuticas adotadas e desfechos prognósticos. Para manter a integridade do estudo, foram excluídos os casos em que o diagnóstico não pode ser confirmado devido à escassez de material ou situações em que o acompanhamento da doença foi interrompido devido ao óbito do paciente.

Os pesquisadores solicitaram e obtiveram o aceite da dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), uma vez que se trata de uma pesquisa retrospectiva, analítica e descritiva, sem qualquer intervenção em virtude do estudo, sem qualquer contato físico, não sendo possível a obtenção de anuência do participante. Em visto disso, o pesquisador responsável declara que: assegura a confidencialidade e não utilização das informações obtidas para o estudo proposto em prejuízo dos participantes diretos e indiretos; os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista na pesquisa; devido à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os sujeitos, o pesquisador declara salvaguardar seus direitos.

## 3. Resultados

Foram analisados 7 prontuários de pacientes com o diagnóstico de leucemia mieloide crônica, os quais atendiam aos critérios estabelecidos. Desses, ao analisar a duração dos sintomas até o direcionamento ao atendimento oncopediátrico, verificou-se que 4 (57,14%) pacientes apresentaram queixas com duração inferior a 30 dias, 1 (14,28%) paciente relatou sintomas com duração entre 30 e 60 dias, e 2 (28,57%) apresentaram queixas por mais de 60 dias (Quadro 1).

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 12 anos e 1 mês, dessa forma 1 (14,28%) se encontrava na faixa etária dos 0 aos 10 anos de idade, 4 (57,14%) entre os 10 e 15 anos e 2 (28,57%) acima dos 15 anos. O intervalo de idade mais predominante foi dos 10 aos 15 anos de idade, com prevalência de 57,14% (Quadro 1).

No que diz respeito ao gênero, 5 (71,4%) dos pacientes eram do gênero masculino e 2 (28,57%) do gênero feminino, apresentando uma maior incidência em meninos de aproximadamente 2,5:1 (Quadro 1).

Quanto as manifestações clínicas iniciais, o sintoma mais prevalente foi a perda ponderal, presente em 57,14% dos casos. Além disso, foram observados outros sinais clínicos inespecíficos, como a esplenomegalia em 42,8% dos pacientes, febre e equimose em 28,57%, artralgia, adenomegalia, icterícia e priapismo em 14,28% da população estudada (Quadro 1).

**Quadro 1** - Tempo médio até o direcionamento ao serviço de referência, idade ao diagnóstico, gênero sinais e sintomas.

Variáveis clínicas estudadas	n	%
Tempo médio até o direcionamento à oncopediatria		
Até 30 dias	4	57,14
30 - 60 dias	1	14,28
> 60 dias	2	28,57
Idade		
< 10 anos	1	14,28
10 – 15 anos	4	57,14
> 15 anos	2	28,57
Gênero		
Masculino	5	71,4
Feminino	2	28,57
Sinais e sintomas mais frequentes		
Perda de peso	4	57,14
Esplenomegalia	3	42,8
Febre	2	28,57
Equimose	2	28,57

Fonte: prontuários eletrônicos do Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, adaptada pelos autores.

Ademais, no que tange o tempo médio entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico, 2 (22,57%) pacientes obtiveram o diagnóstico com menos de 30 dias de sintomas, 3 (42,8%) se encontravam na faixa entre 30 e 60 dias e 2 (28,57%) pacientes foram diagnosticados com mais de 60 dias (Quadro 2.) A média do tempo entre os sinais iniciais e o diagnóstico foi de 2 meses e 5 dias.

O tempo médio entre a realização dos testes de biologia molecular e o diagnóstico confirmado foi de 5,5 dias. Sendo que, 3 (42,8%) pacientes obtiveram o diagnóstico entre 1 a 5 dias e 4 (57,14%) pacientes depois de 5 dias (Quadro 2).

**Quadro 2** - Análise quantitativa em relação ao tempo médio do diagnóstico a partir da sintomatologia inicial e exames específicos.

Variáveis clínicas estudadas	n	%
Tempo médio em dias entre sintomatologia inicial e diagnóstico		
< 30	2	28,57
30 – 60	3	42,8
> 60	2	28,57
Tempo médio (dias) entre exames moleculares e diagnóstico		
1 – 5	3	42,8
> 5	4	57,14

Fonte: Prontuários eletrônicos do Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, adaptada pelos autores.

Os dados relativos à classificação patológica dos pacientes no momento do diagnóstico indicaram que a totalidade de 7 (100%) paciente se encontravam em estágio crônica da leucemia mieloide crônica. No que se refere ao tratamento clínico prévio ao início do tratamento específico, todos os 7 (100%) pacientes receberam hidroxiuréia para a citorredução anteriormente ou concomitantemente ao diagnóstico.

A primeira linha terapêutica de escolha para todos os pacientes com diagnóstico confirmado por exames de biologia molecular foi o mesilato de imatinibe. Desses que iniciaram o mesilato de imatinibe, 2 (28,57%) pacientes permaneceram em fase crônica, alcançando um controle satisfatório da leucemia mieloide crônica, sendo mantido esta medicação. Além disso, os demais 5 pacientes (71,4%) permaneceram na fase crônica da doença, porém não demonstraram a resposta satisfatória, sendo necessário a implementação de mudanças terapêuticas com nilotinibe e desatinibe (Quadro 3).

Entre os 5 (71,4%) pacientes que não responderam ao tratamento inicial, 3 (42,8%) deles demonstraram um controle clínico e laboratorial satisfatório após a administração de nilotinibe, permanecendo em fase crônica da LMC. Até o momento da coleta de dados, 1 (14,2%) não obteve resposta ao segundo tratamento administrado, sendo indicado e realizado o transplante de células-tronco hematopoiéticas, aos 17 anos de idade. Nesse caso, foi possível observar remissão molecular após TCTH com associação ao nilotinibe (Quadro 3).

Por fim, 1 (14,2%) paciente evoluiu com crise blástica, sem resposta terapêutica após o uso de mesilato de imatinibe, nilotinibe e desatinibe, evoluindo a óbito sem resposta terapêutica realizada para leucemia mieloide aguda (Quadros 3 e 4).

**Quadro 3** - Características gerais epidemiológicas, clínicas e tratamento - análise de 7 casos.

Paciente	Sexo	Idade ao diagnóstico	Fase inicial	Evolução da doença	Tratamento
JRG	Feminino	15 anos	Fase acelerada	Fase crônica	Mesilato de imatinibe Nilotinibe + TCTH
FFS	Masculino	11 anos e 3 meses	Fase acelerada	Fase crônica	Mesilato de imatinibe
VHF	Masculino	10 anos	Fase acelerada	Crise blástica	Mesilato de imatinibe Nilotinibe + desatinibe + QT
LA	Masculino	13 anos e 11 meses	Fase acelerada	Fase acelerada	Mesilato de imatinibe Nilotinibe
ERRI	Masculino	12 anos e 1 mês	Fase acelerada	Fase crônica	Mesilato de imatinibe Nilotinibe
LTFS	Feminino	8 anos e 1 mês	Fase acelerada	Fase crônica	Mesilato de imatinibe
THNP	Masculino	17 anos e 10 meses	Fase acelerada	Fase crônica	Mesilato de imatinibe Nilotinibe

Legendas: QT- quimioterapia, TCTH – transplante de células-tronco hematopoiéticas. Fonte: prontuários eletrônicos do Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, adaptada pelos autores.

No que concerne aos achados laboratoriais iniciais, a mediana de leucócitos foi de 222.746/uL (58.860; 373.970), de plaquetas 596.000/uL (255.000; 1.140.000) e de hemoglobina a mediana calculada foi de 9.9 (6.9; 10.6) (Quadro 4).

Sobre os achados citogenéticos relacionados ao BCR-ABL1 ao diagnóstico, foi possível avaliar uma mediana de 51.07%, com intervalo entre 46.58% e 121.95% (Quadro 4).

**Quadro 4** - Dados laboratoriais: hemoglobina, leucócitos e plaquetas, achados moleculares de BCR-ABL1 e evolução clínica da população em questão – análise dos 7 casos.

Paciente	Hb (g/dL)	Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	Plaqueta (/mm <sup>3</sup> )	BCR-ABL1	Evolução clínica
JRG	10.2	58.860	596.000	121.95%	Vivo
FFS	10.6	86.390	1.140.000	61%	Vivo
VHF	9.9	373.970	327.000	48%	Óbito
LA	6.9	249.460	956.000	69.02%	Vivo
ERRI	10	95.800	188.200	51.07%	Vivo
LTFS	7.6	222.746	545.700	46.58%	Vivo
THNP	9.6	325.930	255.00	58%	Vivo

Legenda: Hb – hemoglobina. Fonte: prontuários eletrônicos do Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, adaptada pelos autores.

Quanto a evolução clínica dos casos, 6 (85,7%) pacientes encontravam-se vivos até o momento da coleta de dados e 1 (14,2%) foi a óbito.

A melhora clínica, laboratorial e molecular entre os pacientes que obtiveram apenas o emprego de inibidores de tirosina quinase ocorreu em uma mediana de tempo de 74 meses. Dessa forma, 2 (28,57%) pacientes obtiveram resposta molecular em um intervalo menor que 12 meses e 3 (42,8%) em um período maior de 1 ano (Quadro 5). O paciente que realizou transplante de células-tronco hematopoiética, apresentou remissão completa molecular após um período de 7 meses e 15 dias.

**Quadro 5** - Tempo médio da resposta clínica, laboratorial e molecular ao uso de inibidores de tirosina quinase.

Variáveis clínicas estudadas	n	%
Tempo médio de resposta ao uso de TKIs		
< 12 meses	2	28,57
> 12 meses	3	42,8

Legenda: TKIs – inibidores de tirosina quinase. Fonte: prontuários eletrônicos do Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN, adaptada pelos autores.

## 4. Discussão

Na análise de dados realizada, foram observadas concordâncias com os resultados presentes na literatura internacional e nacional. A leucemia mieloide crônica em crianças e adolescentes é uma doença rara. Dessa forma, em nossa série de casos observamos uma maior prevalência na faixa etária de 10 a 15 anos, dados esses que corroboram a constatação de que a LMC, em pacientes pediátricos, ocorre com maior frequência entre adolescentes, com uma menor predominância em criança de 1 a 14 anos de idade (Hijiya & Suttorp, 2019).

No estudo conduzido, foi analisado uma maior prevalência no gênero masculino. Essa associação reflete os dados epidemiológicos da leucemia mieloide crônica em pacientes adultos, os quais também indicam uma predominância significativa no sexo masculino (Sossela et al., 2017).

Diferentemente da maioria dos adultos acometidos pela leucemia mieloide crônica, que tendem a ser assintomáticos em aproximadamente 90% dos diagnósticos (Jabbour & Kantarjian, 2018), em crianças e adolescentes a sintomatologia tende a ser mais exuberante, manifestando-se com achados clínicos mais agressivos (Hijiya & Suttorp, 2019).

Em relação aos achados laboratoriais, um estudo, embasado na coleta de dados de 27 pacientes pediátricos e diagnosticados com leucemia mieloide crônica a partir do Registro Nacional, apresentou mediana de leucócitos de 146.325/uL e de plaquetas 327.500/uL. (Corrêa et al., 2023) No estudo presente, a mediana de leucócitos encontrada foi de 222.746/uL e plaquetas 596.000/uL, demonstrando uma similaridade com os dados anteriores.

No que tange a avaliação da classificação patológica ao diagnóstico, todos os pacientes encontravam-se em fase crônica. A suspeita clínica de leucemia mieloide crônica foi desencadeada pela detecção de irregularidades nos resultados laboratoriais do hemograma, evidenciando-se em todos os pacientes através do aumento plaquetário, presença de anemia e, sobretudo, elevação significativa dos níveis de leucócitos. Dessa forma, esses resultados discrepantes representam um alerta substancial para os profissionais da área médica e podem servir de alerta aos profissionais da saúde na suspeição diagnóstica dessa doença.

Ademais, foi possível observar uma transição para a crise blástica em um intervalo de aproximadamente 6 meses. Conforme documentado em um estudo do Registro Europeu de Crise Blástica, avaliando pacientes adultos com leucemia mieloide crônica, o tempo médio dessa mesma evolução foi de 31,3 meses (Brioli et al., 2022). Tais achados reafirmam a natureza mais agressiva da LMC em pacientes pediátricos (Hijiya & Suttorp, 2019).

Em relação ao período de sintomatologia e encaminhamento para um serviço especializado em oncologia pediátrica, observou-se uma predominância de intervalos inferiores a 30 dias. Além disso, o intervalo de tempo médio mais frequente entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico foi de 30 a 60 dias. Por fim, em relação a realização de exames biológicos moleculares e confirmação diagnóstica, identificou-se uma prevalência maior no intervalo maior de 5 dias. Esses resultados são esclarecidos pelos dados da literatura nacional, que explicam que essa neoplasia muitas vezes apresenta sintomas inespecíficos e diversos, ocasionando frequentemente diagnósticos tardios (Sossela et al., 2017).

No mesmo estudo nacional embasado no Registro Nacional, foi constatado que 68% dos pacientes alcançaram remissão molecular completa em período de 6 meses ao utilizar inibidores de tirosina quinase (Corrêa et al., 2023). No presente estudo, observou-se uma melhora clínica, laboratorial e citogenética ao longo de um período médio de 74 meses com o emprego de TKIS. Esse achado pode ser atribuído à documentação da dificuldade de alguns pacientes em aderir ao tratamento medicamentoso.

A literatura internacional, com enfoque no prognóstico dos pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica, indica que a sobrevivência dos pacientes em fase crônica se equipara à da população em geral (Breccia et al., 2014). Esta constatação se alinha aos resultados desta análise, onde predominantemente 85,17% dos pacientes permanecem vivos até o momento até o momento da pesquisa (janeiro/2022).

O paciente que foi a óbito possuiu o diagnóstico em menos de 30 dias de evolução dos sintomas, iniciando o tratamento com mesilato de imatinibe. Análises subsequentes revelaram inicialmente uma crise blástica de linfóides B, caracterizando uma agudização para leucemia linfóide aguda do tipo B. Apesar das tentativas de indução para a remissão da doença, isso não foi possível, demonstrando o grau de agressividade da dessa manifestação. O estudo com enfoque em crise blástica reafirma a agressividade dessa apresentação hematológica, destacando a ausência de um tratamento padronizado para essa classificação (Brioli et al., 2022).

Apesar do pequeno número de casos neste estudo, observa-se que a grande maioria dos pacientes permanece viva, com uma mediana de sobrevida de 5 anos e 2 meses desde o diagnóstico. Será necessário um período de observação mais extenso para uma análise mais abrangente da sobrevida.

## 5. Conclusão

Este estudo se propôs a conduzir uma análise abrangente das características clínicas, laboratoriais e desdobramentos observados nos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica em um centro de referência em oncologia pediátrica no oeste do Paraná.

Entre a população de idade avançada e adulto jovem, a leucemia mieloide crônica é uma neoplasia frequente. No entanto, sua incidência é considerada rara na população pediátrica. O tratamento com utilização dos inibidores de tirosina quinase tem demonstrado resultados terapêuticos satisfatórios, proporcionando uma boa qualidade de vida e diminuindo a necessidade de submissão aos procedimentos de transplantes de células-tronco hematopoiéticas.

A progressão da LMC é diversificada e caracterizada por múltiplas fases, que compreendem a etapa crônica, a acelerada e a fase de crise blástica. Sendo assim, a transição para a fase acelerada representa um momento crítico no curso da doença, demandando abordagens terapêuticas mais precisas e específicas, muitas vezes incluindo o TCTH, a fim de conter a evolução agressiva da patologia.

No âmbito do tratamento da leucemia mieloide crônica em pacientes pediátricos, o emprego de inibidores de tirosina quinase de primeira linha tem sido amplamente adotado como a principal abordagem terapêutica. Entretanto, o uso de inibidores de segunda e terceira linha são estratégias implementadas em casos específicos.

A monitorização sistemática por meio de análises moleculares desempenha um papel fundamental na avaliação da eficácia da remissão da doença. Ademais, estes procedimentos periódicos não apenas validam a resposta terapêutica, mas também fornecem informações críticas que podem direcionar a eventual necessidade de ajustes terapêuticos diante de qualquer modificação na evolução da condição do paciente.

A predominância dos dados analisados coincide com as informações descritas na literatura nacional e internacional. Apesar do pequeno número de casos e do período breve de acompanhamento, observamos que os pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia mieloide crônica em nossa região demonstraram uma resposta clinicamente satisfatória, evidenciada por melhoria nos aspectos laboratoriais e citogenéticos, colaborando no aumento da taxa de sobrevida.

Dado que a leucemia mieloide crônica se caracteriza por ser uma neoplasia mieloproliferativa com uma apresentação heterogênea e inespecífica, o diagnóstico e intervenção precoces desempenham um papel fundamental no aumento da sobrevida dos pacientes. Portanto, é de suma importância que profissionais médicos, especialmente os pediatras, possuam conhecimento e estejam atentos aos sinais e achados mais frequentes dessa condição em crianças e adolescentes.

Pesquisas e iniciativas direcionadas para educar profissionais de saúde sobre os sinais e sintomas precoces da leucemia mieloide crônica podem desempenhar um papel fundamental ao facilitar a identificação do diagnóstico precoce e consequentemente aumentar impactar os índices de sobrevida a crianças e adolescentes com essa doença.

Em suma, os estudos sobre leucemia mieloide crônica em crianças e adolescentes desempenham um papel fundamental na compreensão e tratamento dessa condição. Nossas análises destacaram a necessidade contínua de pesquisas voltadas a terapias mais específicas e menos invasivas, considerando as particularidades dessa faixa etária. Ademais, encorajamos investigações sobre o impacto psicossocial do diagnóstico e tratamento nesse grupo de pacientes. A associação entre instituições e a integração de avanços tecnológicos podem colaborar para abordagens mais eficazes e individuais, objetivando melhorias na qualidade de vida entre os pacientes pediátricos acometidos.

## Referências

- Almeida, A., Castro I., Coutinho, J., Guerra, L., Marques, H., & Pereira, A. M. (2009). Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mielóide crônica. *Acta Med Port*, 22, 537-544. <http://hdl.handle.net/10400.26/2411>
- Baim, B. J. Células sanguíneas: Um guia prático (4a ed.). Artmed
- Barboza, L. P., Souza, J. M., Simões, F. V., Bragança, I. C., & Abdelhay, E. (2000). Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 22, 89-98. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842000000200005>
- Benchikh, S., Amale, B., Hamouchi, A. E., Georgina, S., Soro, C., Malki, A., & Nassereddine, S. (2002). Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 23(1). 10.1186/s43042-022-00248-2
- Bollmann, P. W., & del Giglio, A. (2011). Leucemia mielóide crônica: passado, presente e futuro. *Einstein*, 9, 236-243. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082011RB2022>
- Bonfim, A. C. S., Anjos, B. S., França, K. F. C., Couto L. A., Santos, R. W. F., Santana, V. H.S., & Almeida, P. O. S. (2022). O papel da citogenética e da biologia molecular no diagnóstico da Leucemia Mielóide Crônica. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(2), 5153-5164. 10.34119/bjhrv5n2-098
- Bortolheiro, T. C., & Chiattonne, C. S. (2008). Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30, 3-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700003>
- Breccia, M., Efficace, F., Scalzulli, E., Ciotti, G., Maestrini, G., Colafliigi, G., & Martelli, M. (2021). Measuring prognosis in chronic myeloid leukemia: what's new?. *Expert Review of Hematology*, 6, 577-585. 10.1080/17474086.2021.1938534
- Brioli, A., Lomaia, E., Fabisch, C., Sacha, T., Klamová, H., Morozova, E., Golos, A., Ernst, P., Olsson-Strömberg, U., Mayer, J., Nicolini, F. E., Bao, H., Castagnetti, F., Patkowska, E., Hirschbühl, K., Paczkowska, E., Parry, A., Voskanyan, A., Saussele, S., Franke, G. N., Kiani, A., Faber, E., Lewandowski, K., Krause, S. W., Dammann, E., Anhut, P., Gil, J., Südhoff, T., Heibl, S., Pfirrmann, M., Hochhaus, A., & Lauseker, M. (2022). Treatment and Disease Characteristics of Chronic Myeloid Leukemia in Blast Crisis: The European Leukemianet Blast Crisis Registry. *Blood*, 140, 818-820. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162252>
- Chávez-González, M. A., Ayala-Sánchez, M., & Mayani, H. (2009). La leucemia mielóide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Revista de Investigación Clínica*, 61, 221-232.
- Chereda, B., & Melo, J. V. (2015). Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*, 91, 107-121. 1007/s00277-015-2325-z
- Corrêa, K. C., Kersting, N., Rechenmacher, C., Pecoito, R. P., Moura, S., Gouveia, R. N., Filho, N. P. C., Sousa, A. V. L., Daudt, L. E., & Michalowski, M. B. (2023). Leucemia mielóide crônica na infância: resultado inicial de registro nacional. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, 186-187. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.403>
- Dorfman, L. E., Floriani, M. A., Oliveira, T. M. R. D. R., Cunegatto, B., Rosa, R. F. M., & Zen, P. R. G. (2018). The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 54. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180015>
- Hijiya, N., Sutto, M. (2019). How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*, 133(22), 2374-2384. 10.1182/blood.2018882233.
- Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2018). Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*, 93, 442-459. 10.1002/ajh.25011.
- Merchán-Hermann, E., & Tauil, P. L. (2021). Classification proposal of the different types of descriptive epidemiological studies. *Scielo Preprint*. 10.1590/s1679-49742021000100026
- Merck & Co. (2022). Leucemia mielóide crônica (LMC). Em Manual MSD Online. Recuperado de <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/s%C3%ADndrome-mielodisl%C3%A1sica-smd>
- Minciacchi, V.R., Kumar, R., & Krause, D. S. (2021). Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*, 10(1), 117. <https://doi.org/10.3390/cells10010117>
- Naoum P. C. (2001). Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2, 15-23. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842001000200010>
- Sossela, F. R., Zoppas, B. C. A., & Weber, L. P. (2017). Leucemia Mielóide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(2), 127-130. 10.21877/2448-3877.201700543
- Souza, C. A., Pagnano, K. A. B., Bendit, I., Conchon, M., Freitas, C. M. M., Coelho, A. M., Moreira, V. A., & Bernardo, W. M. (2013). Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Associação Médica*, 59(3), 220-232. 10.1016/j.ramb.2012.08.003