



HIPERLEUCOCITOSE/ LEUCOESTASE

O que devemos saber em
perguntas e respostas

GRAACC

COMBATENDO E VENCENDO
O CÂNCER INFANTIL

Ficha técnica

Autora: Dra Ana Virginia Lopes

Paciente (capa): Alysson

Fotógrafo (capa): Gustavo Scatena

Uma publicação online do GRAACC

Março de 2023

www.graacc.org.br

Esta cartilha é um material de apoio e não substitui a consulta médica especializada.



@instagraacc



/GRAACC



@graacc

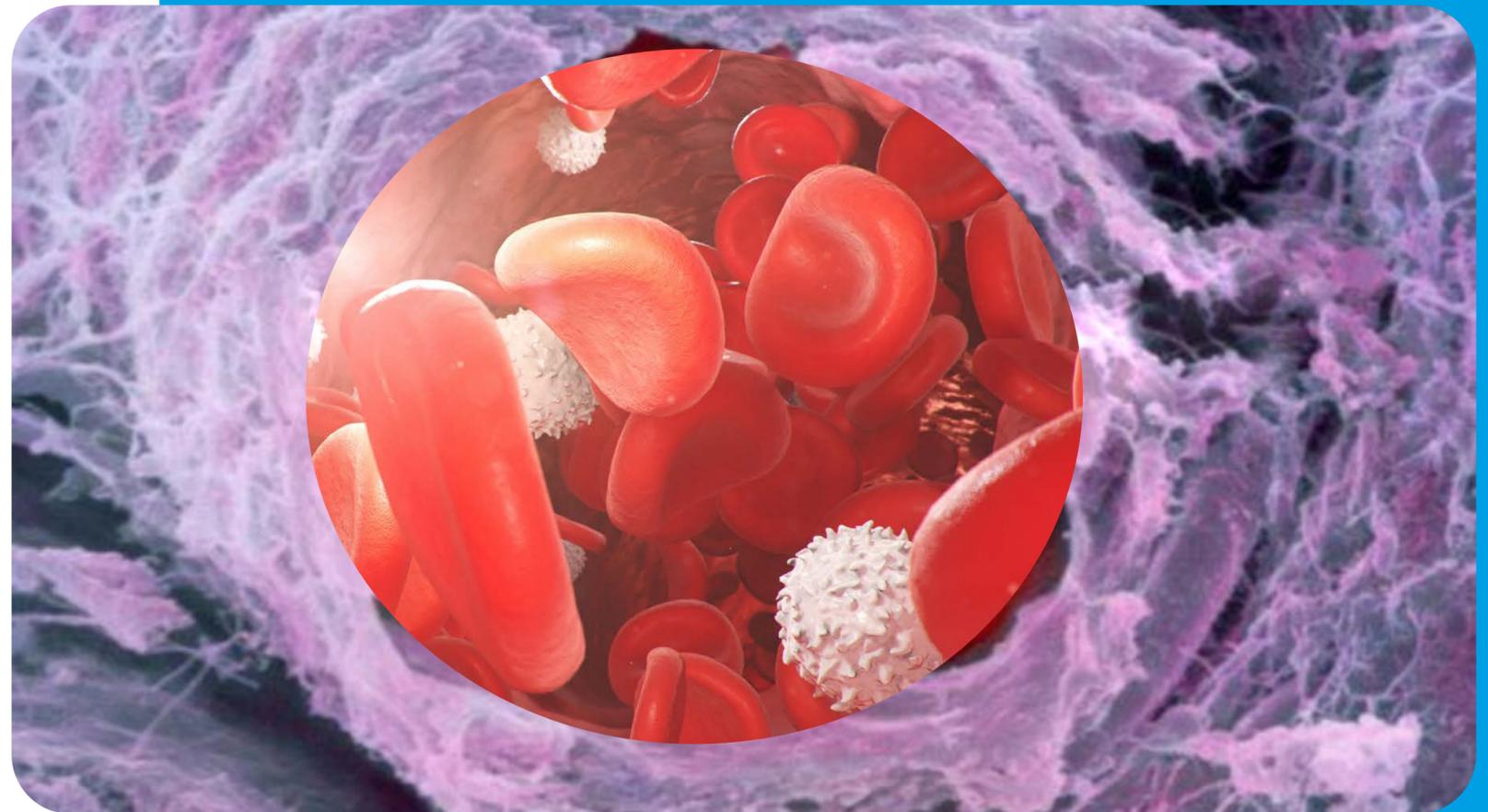


GRAACCSP

Qual o conceito de Hiperleucocitose? Qual a sua significância?

- Condição clínica de anormalidade laboratorial definida por leucometria igual ou superior a $100.000/\text{mm}^3$ causada por proliferação de células leucêmicas
- Hiperleucocitose é uma emergência oncológica associada a resultados adversos graves
- **O termo leucoestase refere-se a hiperleucocitose sintomática**

Desejamos uma ótima leitura!



Sobre o GRAACC

O GRAACC nasceu em 1991 para oferecer todas as chances de cura, com qualidade de vida, a crianças e adolescentes com câncer. Especializado no atendimento de oncologia pediátrica, seu hospital é referência no tratamento de todos os tipos de cânceres infantojuvenis, especialmente os de alta complexidade.

Sua estrutura possui equipamentos tecnológicos de ponta, uma equipe médica especializada e multidisciplinar que atende o paciente integralmente, com tudo o que o tratamento exige em um único lugar: centro de diagnóstico, quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea, centro cirúrgico, UTI pediátrica, entre outros serviços.

Seus diferenciais são:

- equipe médica especializada e experiente;
- ambulatórios divididos por tipos de tumores;

- humanização no atendimento hospitalar;
- índices de cura semelhantes aos dos melhores hospitais do mundo.

O tratamento oncológico pediátrico no GRAACC para o retinoblastoma é completo e inclui profissionais como oncologistas, oftalmologistas, neurointervencionista, cirurgiões, psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, entre outros. A excelência da assistência médica é certificada pela Joint Commission International, uma das mais importantes creditações hospitalares internacionais.

Todos os anos, o Hospital do GRAACC atende crianças e adolescentes de zero a 18 anos de todas as regiões do país. Por meio de uma parceria técnico-científica com a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp),

o GRAACC realiza pesquisa, ensino, aperfeiçoamento e qualificação dos novos profissionais e ajuda a difundir conhecimento em diagnóstico e tratamento para o país.

Para conhecer todos os serviços e especialidades do Hospital do GRAACC, acesse: www.graacc.org.br.



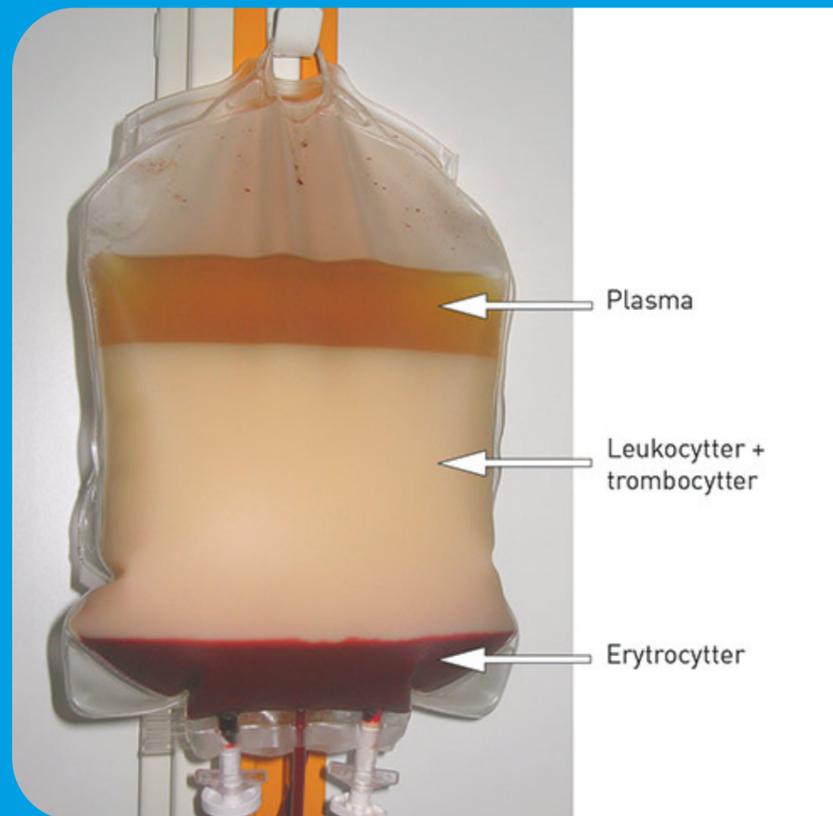
Hiperleucocitose/ Leucoestase



Davi, paciente,
e Dra Carla,
médica do GRAACC

HIPERLEUCOCITOSE

Qual a sua importância?



- Principais complicações: CIVD, SLT e **Leucoestase**.
- Não há uma correlação entre um limite de leucometria e/ou contagem de blastos e o desenvolvimento de sinais e sintomas de leucostase, porque alguns pacientes podem ter sinais /sintomas de leucostase com leucometria inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

Korkmaz et al. Transfusions and Apheresis Science 57(2018).

HIPERLEUCOCITOSE

Qual a sua epidemiologia?

- **LLA: 6-18%**
- **LMA: 12-22%** => mais comum hiperleucocitose sintomática
- **LMC é mais raro** => proliferação de metamielócitos, mielócitos e neutrófilos que são menores e mais facilmente deformáveis que blastos.

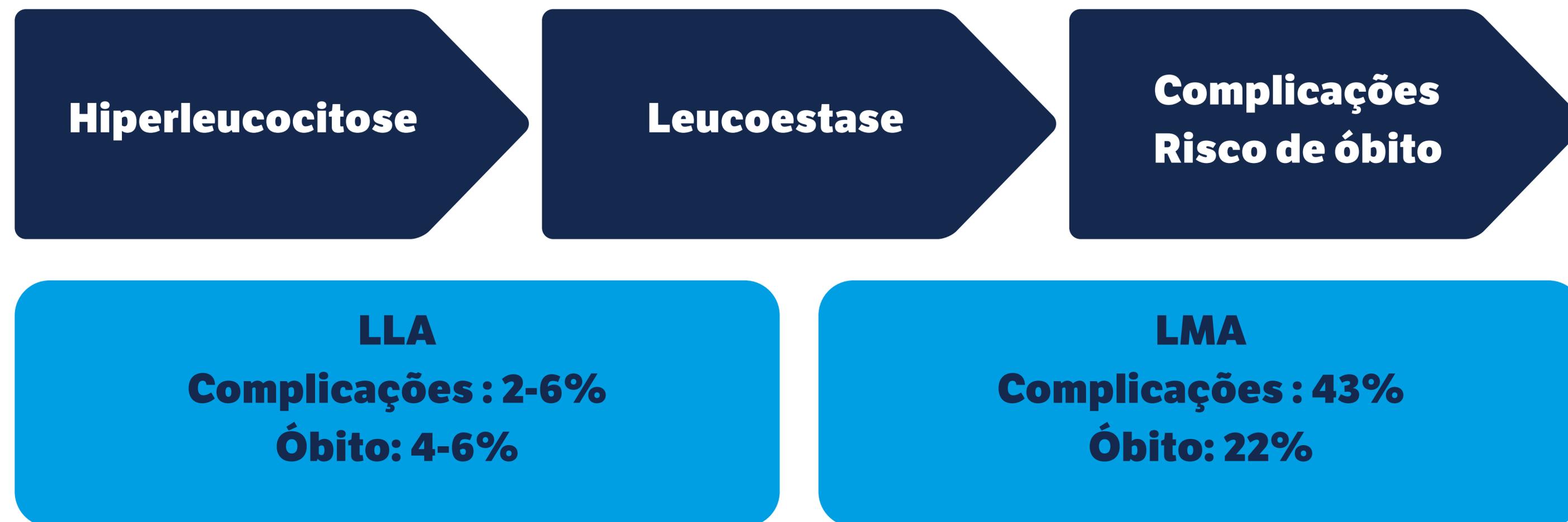
↪ Hiperleucocitose sintomática mais comum em fase acelerada e crise blástica



QUAIS OS FATORES DE RISCO PARA HIPERLEUCOCITOSE?

Variáveis / Doença	LLA	LMA
Idade	Inferior a 1 ano	inferior a 1 ano
Subtipo	Linhagem T (massa mediastinal) Envolvimento do SNC	FAB M4/ M5 M3v
Características Genéticas	Envolvimento do gene KMT2A Hiplodiploidia Cromossomo Philadelphia	Envolvimento do gene KMT2A Inversão do 16 FLT3 ITD

QUAL O RISCO DE COMPLICAÇÕES COM HIPERLEUCOCITOSE EM LEUCEMIA AGUDA ?



HIPERLEUCOCITOSE EM LEUCEMIA AGUDA COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

- Patofisiologia da Leucoestase secundária à hiperleucocitose

Teoria 1:

- Viscosidade sanguínea tem dois fatores:
- Alta fração de leucócitos (leucócrito) não deformáveis podem ocluir microvasos e reduzir o fluxo sanguíneo.

Viscosidade

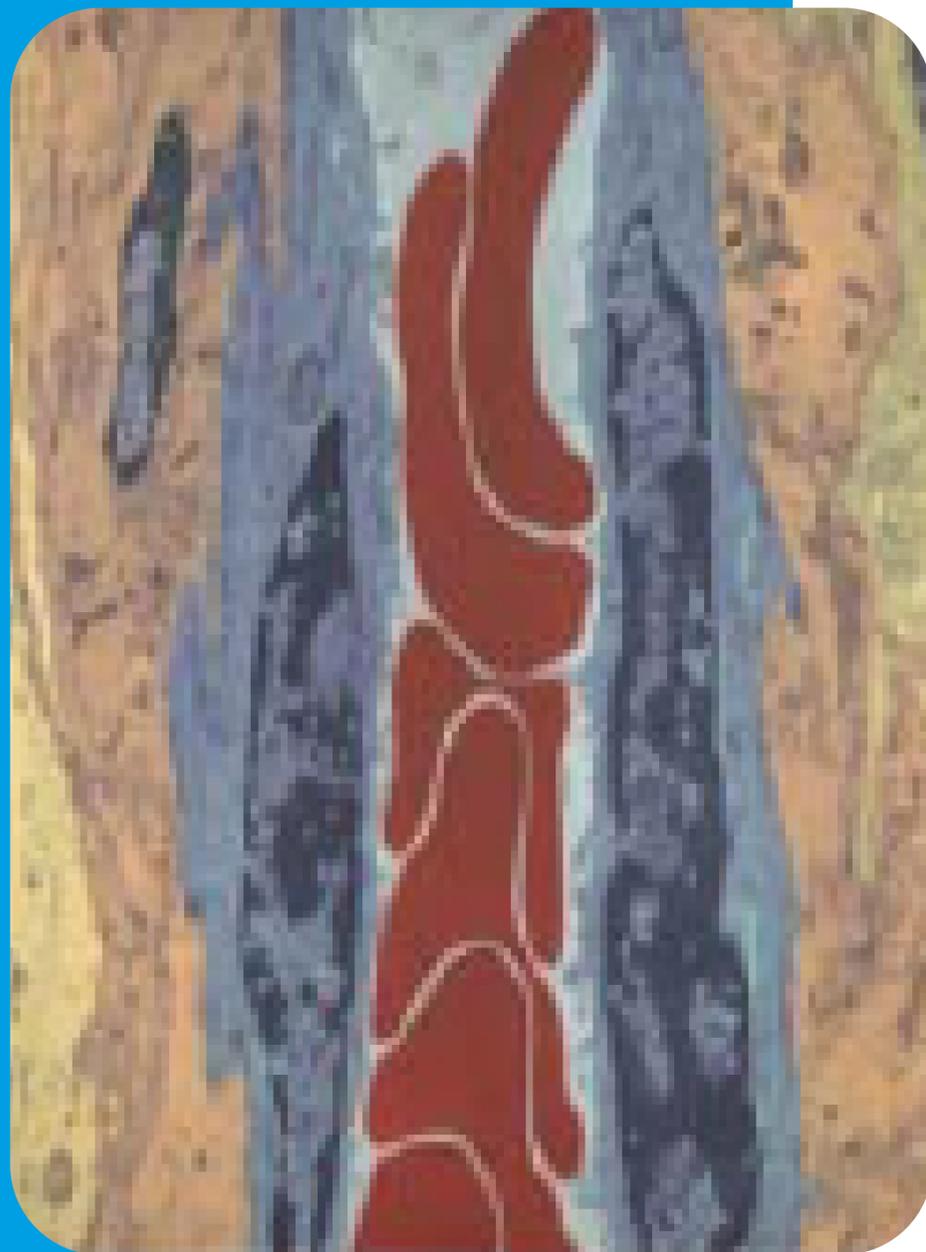
Blastos são menos deformáveis que células maduras

Deformabilidade individual das células

Sanguínea

Volume da fração celular no sangue





Hemácias dentro dos capilares (cure4kids)

Raul Ribeiro - Cure4kid.org

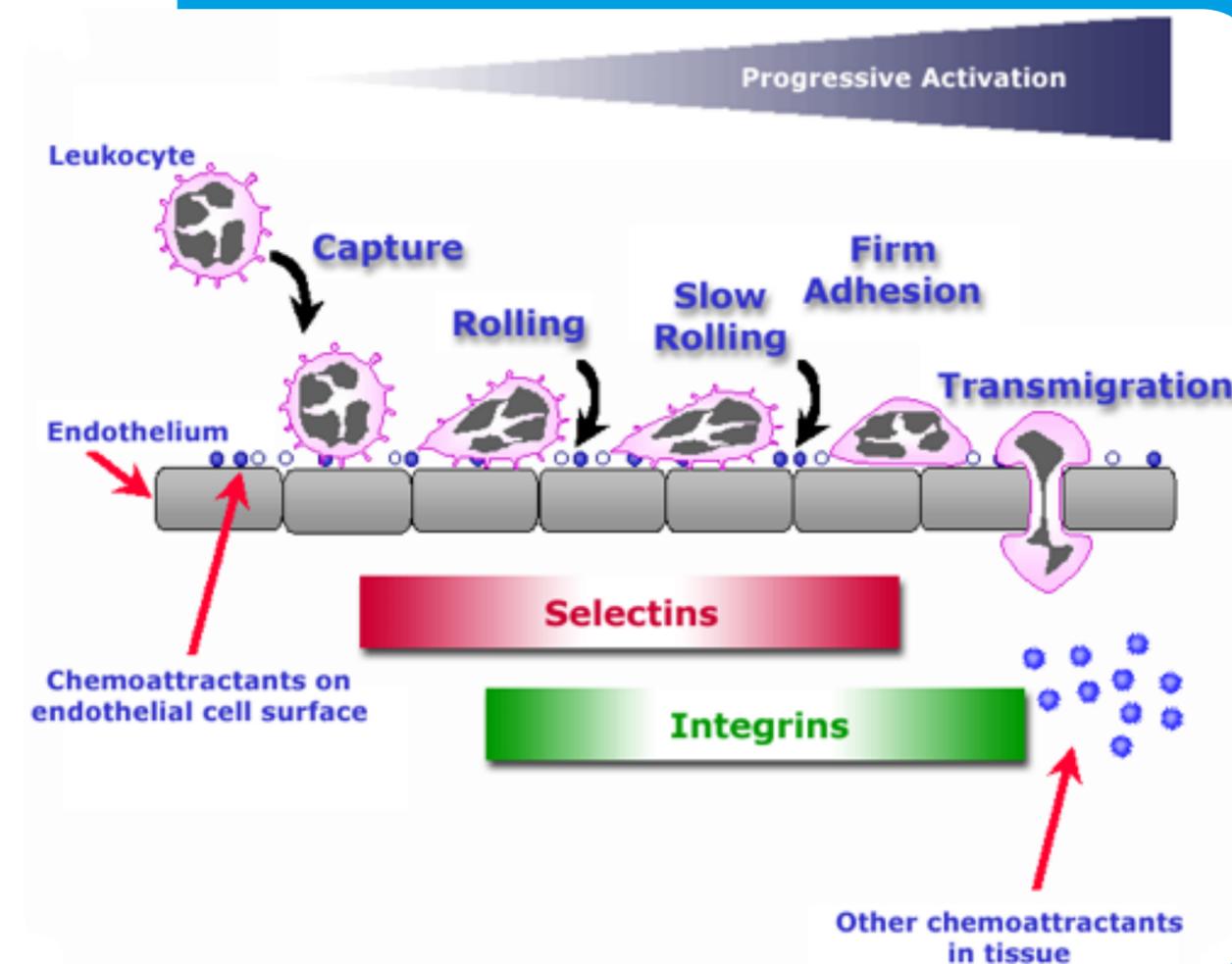
HIPERLEUCOCITOSE EM LEUCEMIA AGUDA COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

- Patofisiologia da Leucoestase secundária à hiperleucocitose
 - > Tamanho e a maleabilidade/ rigidez das células leucêmicas
 - > Viscosidade
- Complicações : LMA > LLA
 - Blastos maiores, menos maleáveis
 - Em LMA, leucometria de $50.000/\text{mm}^3$ já é uma condição de risco para leucoestase

COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

Cascata de adesão do leucócito

- Adesão ao endotélio vascular
- Citocinas inflamatórias sustentam o deslocamento e adesão do leucócitos
- TNF- α , IL-1, IL-4, trombina e histamina induzem receptores de adesão endotelial
- Interação endotélio-blasto é mediada por receptores de adesão:
- P-selectina e L-selectina são expressas nos neutrófilos
- E-selectina e VCAM-1: perduram por várias horas

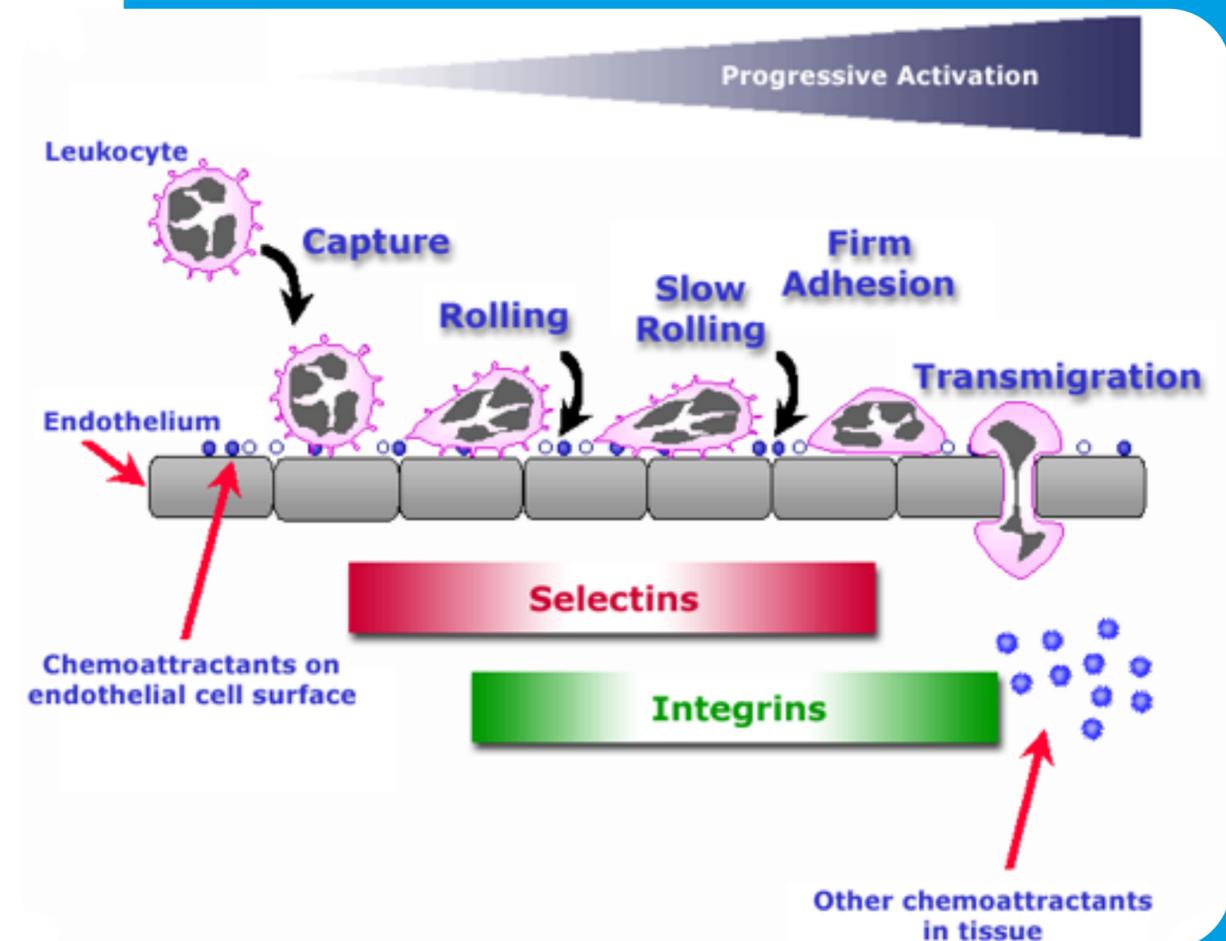


COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

Cascata de adesão do leucócito

- Adesão ao endotélio vascular
- Blastos tem maior taxa de consumo de oxigênio e competem com células teciduais em áreas de obstrução do fluxo sanguíneo.
- Oclusão Vascular => injúria isquêmica tecidual

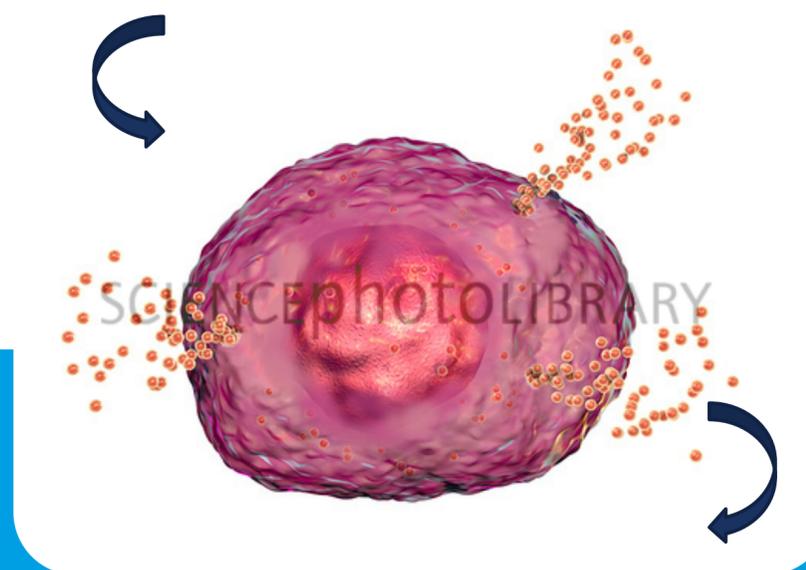
 Dano renal, pulmonar e cerebral



COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

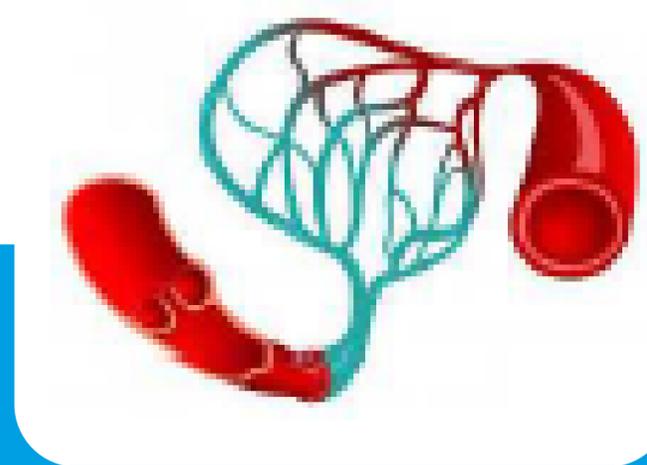
Ativação do endotélio pelos leucócitos

Mieloblastos secretam TNF- e IL-1 que promovem a própria adesão ao endotélio



Blastos induzem up-regulation de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina

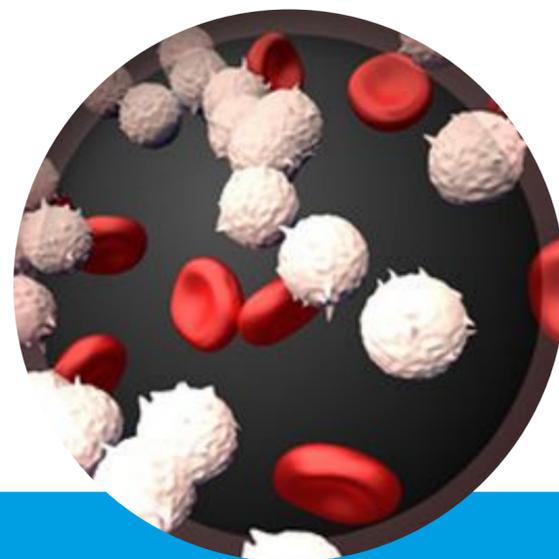
Agressão do endotélio pelos blastos é tempo-dependente



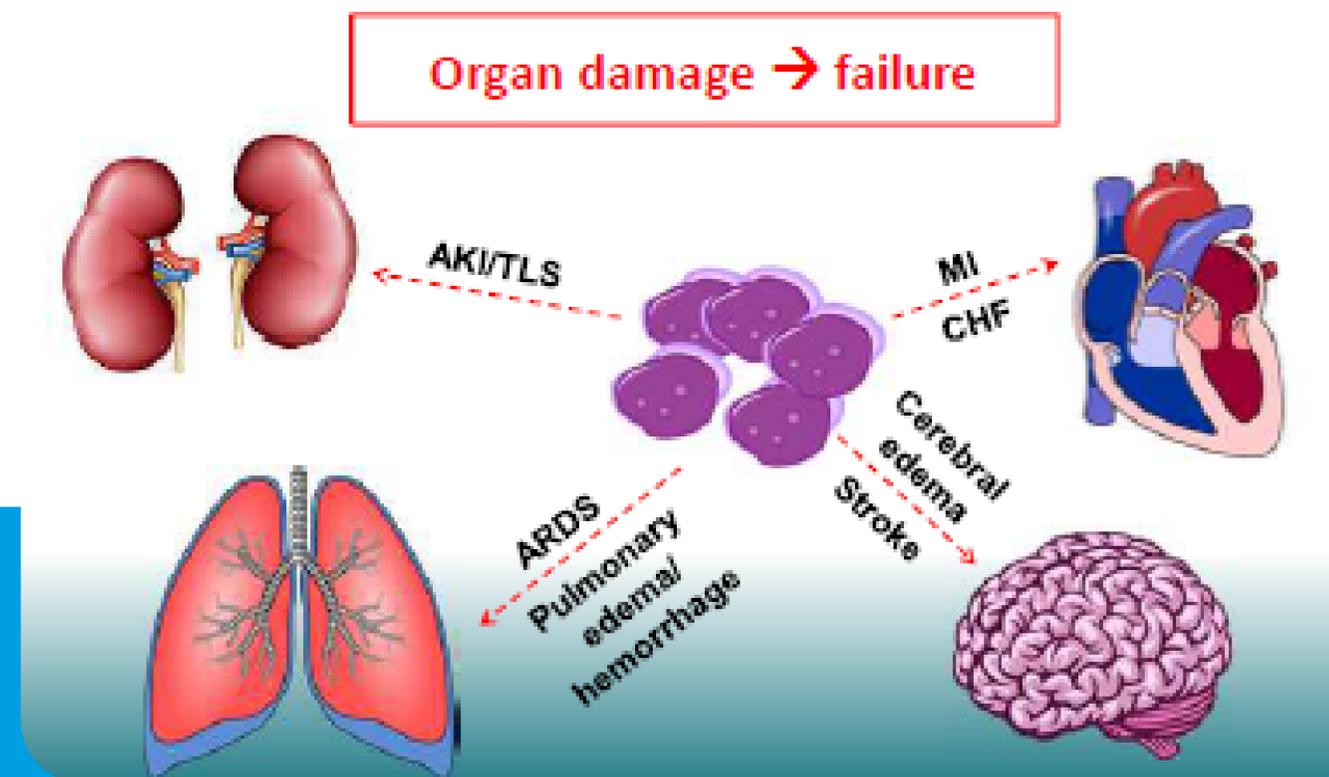
Blastos são menos deformáveis que células normais

COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

Ativação do endotélio pelos leucócitos



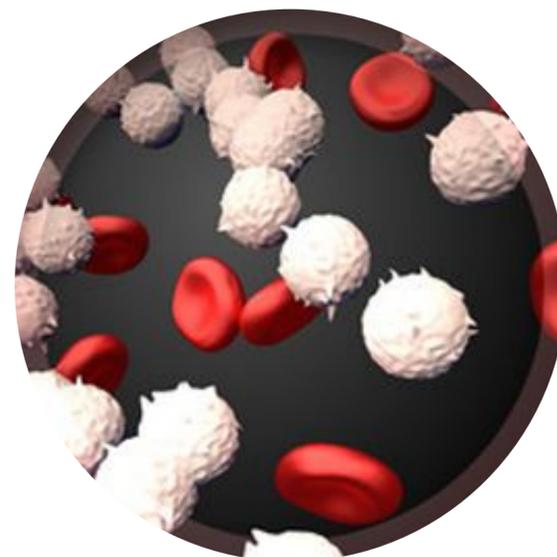
Blastos leucêmicos afetam a microcirculação e competem com oxigênio



COMO É A FISIOPATOLOGIA DA LEUCOSTASE?

Como a síndrome de leucoestase desenvolve-se?

Volume de cada célula
Linfoblasto: 250-350 mm^3
Mieloblasto: 350-450 mm^3



Deformabilidade das células
Células leucêmicas são menos deformáveis

Viscosidade Sanguínea

Raul Ribeiro - Cure4kid.org

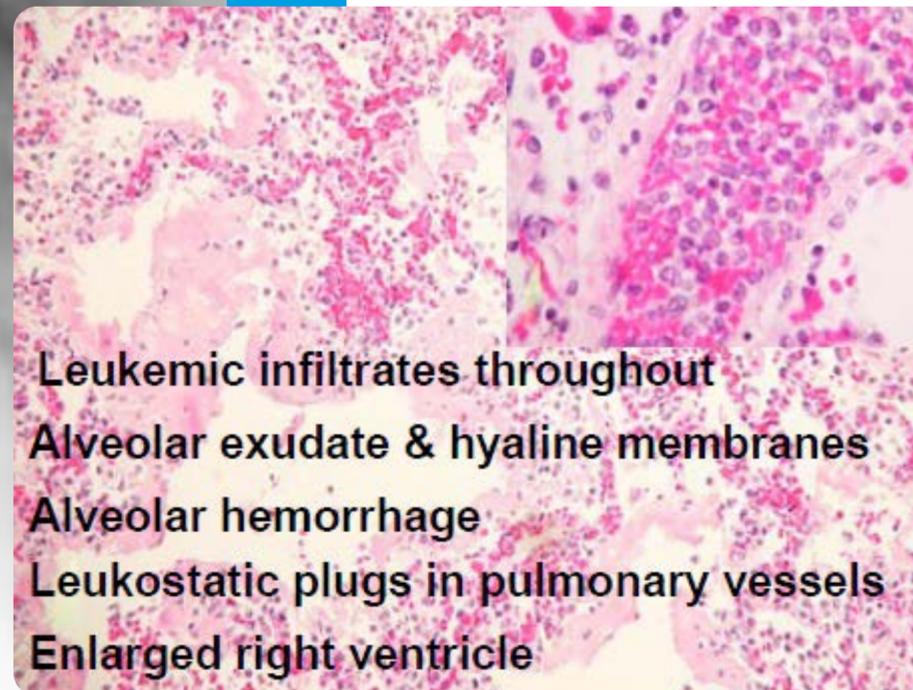
COMO É O QUADRO CLÍNICO DA HIPERLEUCOCITOSE? Achados laboratoriais

- Leucometria superior a $100.000/\text{mm}^3$
- Hipocalcemia
- Hipercalemia
- Hiperfosfatemia
- Hiperuricemia
- Hipocalcemia



Nenhuma medida deve ser feita apenas para corrigir distúrbios eletrólitos. A sintomatologia da leucostase que deve nortear a conduta terapêutica

COMO É O QUADRO CLÍNICO DA LEUCOSTASE? Síndrome de Leucoestase Pulmonar



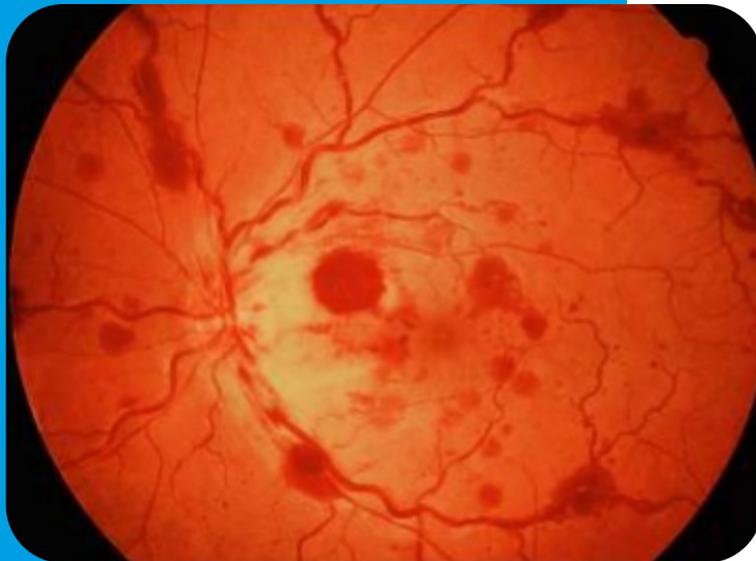
- Tríade: sintomas respiratórios, hipóxia e infiltrados alveolares ou insterciais difusos pulmonares ao Rx
- Risco de hemorragia pulmonar

COMO É O QUADRO CLÍNICO DA LEUCOSTASE? Leucoestase do SNC

- Sonolência, confusão mental, zumbido, visão turva, delírio, cefaléia, coma
 - Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos
 - Risco de hemorragia intracraniana
- => Trombocitopenia
=>Coagulopatia



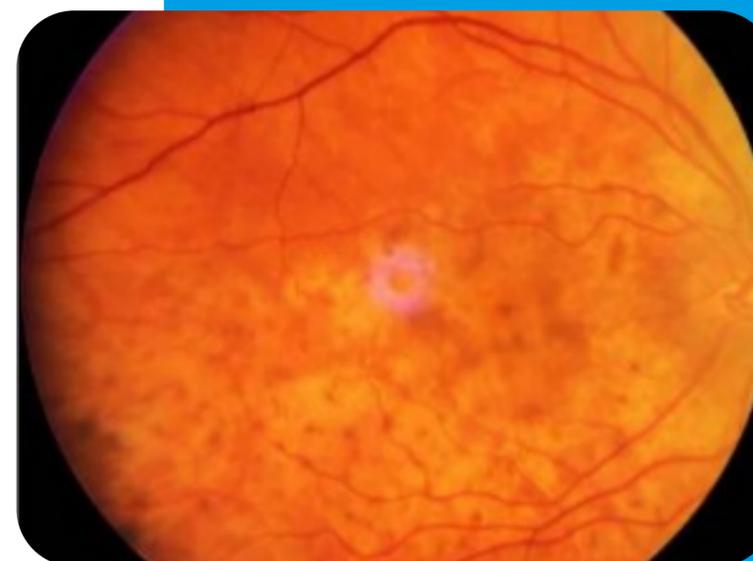
COMO É O QUADRO CLÍNICO DA HIPERLEUCOCITOSE? Retinopatia Leucêmica



- Infiltrados leucêmicos em retina, coróide ou vítreo, com nódulos branco-acinzentados de tamanhos variáveis e células neoplásicas vítreas
- Hemorragias retinianas em todas as camadas retinianas;
- Manchas algodinosas, decorrentes de processos isquêmicos e insuficiência vascular.
- Manchas de Roth – hemorragias com centro branco correspondentes a células tumorais e trombos fibrinoplaquetários ocluindo vasos sanguíneos rompidos;
- Epiteliopatia pigmentada leucêmica – manchas de leopardo.

COMO É O QUADRO CLÍNICO DA HIPERLEUCOCITOSE? Retinopatia Leucêmica

- Aumento da tortuosidade vascular, com embainhamento vascular acinzentado
- Oclusões venosas com conseqüente neovascularização periférica.
- Borramento de papila ou papiledema franco não são achados raros e nem sempre decorrem de hipertensão intracraniana.
- Não há tratamento específico para o quadro ocular. A terapia consiste no tratamento da leucemia.

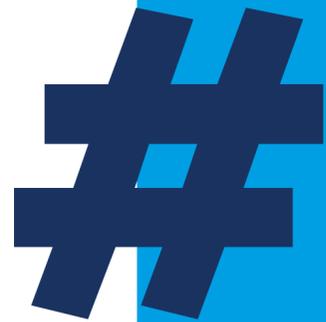


80% dos pacientes com leucostase têm febre, que pode ser tanto pela própria leucostase quanto por uma infecção sobreposta. Uma vez que é difícil descartar completamente um quadro infeccioso é recomendado o tratamento empírico de infecção bacteriana.

QUAIS AS OUTRAS MANIFESTAÇÕES DE LEUCOSTASE?

- Isquemia miocárdica
- Trombose venosa periférica
- Necrose Tubular Aguda
- Trombose veia renal
- Trombose veia retiniana
- Hemorragia retiniana
- Priapismo

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE



COMO MANEJAR A HIPERLEUCOCITOSE ?



- A hiperleucocitose é uma emergência oncológica
- A maioria dos pacientes com hiperleucocitose são coagulopáticos e correm o risco de aumento do sangramento
- O início precoce da quimioterapia e os cuidados de suporte são os mais importantes aspectos no manejo da hiperleucocitose.
- Não há evidências de que a leucaférese diminua a mortalidade precoce ou reduza complicações da leucostase
- O gerenciamento de síndrome de lise tumoral com hidratação e rasburicase são componentes críticos do cuidado

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE PODE FAZER HEMOCOMPONENTE?

Transfusão de Hemocomponentes

Risco de CIVD => formação de coágulos que consomem proteínas da coagulação e plaquetas , resulta em tendência a graves sangramentos

30-40% das LMA com hiperleucocitose => ↓ plaquetas e fibrinogênio, ↑ D-dímero, ↑ TP alargado

 Transfusões de plaquetas, plasma fresco e crioprecipitado devem ser garantidos

Transfusões de Plaquetas não
aumenta o risco de leucostase



Transfusão de hemácias que aumenta a viscosidade
sanguínea (leucócrito alto, compensa com hematócrito baixo)

Korkmaz et al. Transfusions and Apheresis Science 57(2018)

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE PODE FAZER HEMOCOMPONENTE?

Evitar Tx hemácias se Hb superior a 6-7 g/dl .
Transfundir apenas se repercussão hemodinâmica .

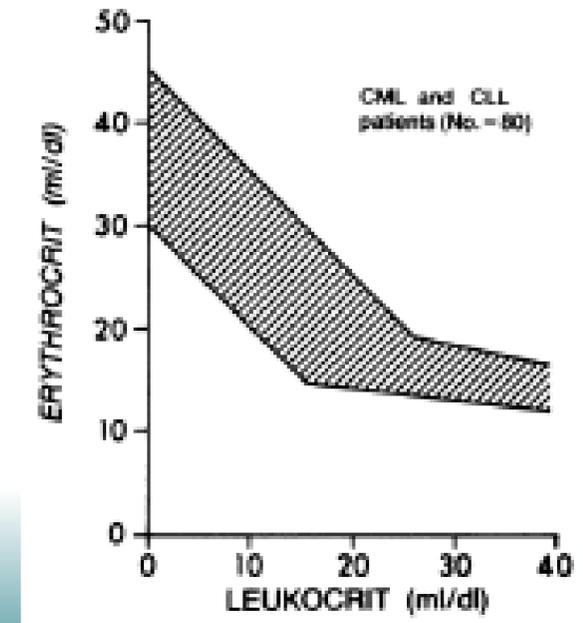
The role of red blood cell transfusions

Compensatory anemia

- Inverse correlation between erythrocrit and leukocrit ($r = -0.8, p < 0.01$)

Harris, BMJ, 1978

- N=3 AML patients with sudden death post pRBC
- Hgb >10 g/dL may lead to sudden deterioration



Lichtman and Rowe, 1988

Cure4kid.org



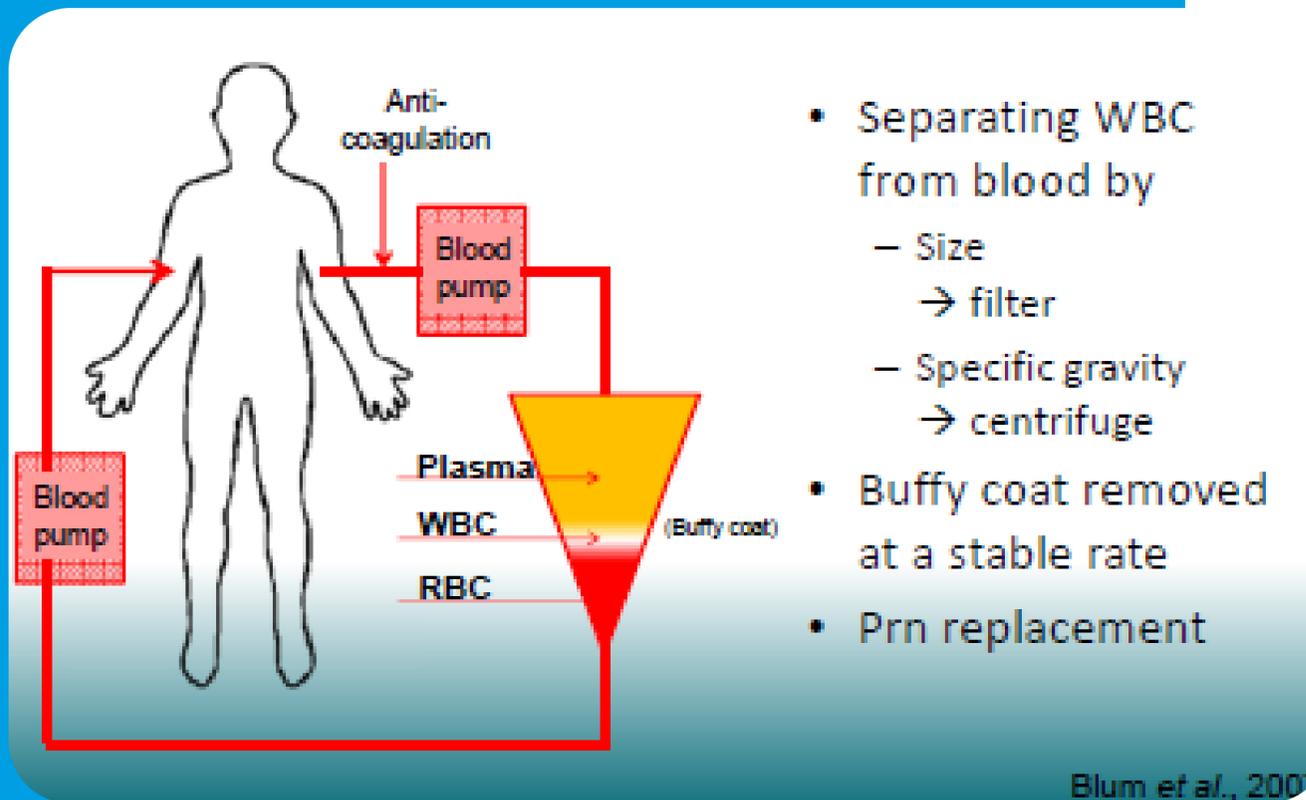
#



MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE

- Considere leucaférese **APENAS** se o paciente já apresentar sintomas de leucostase, sem melhora com medidas citorredutoras medicamentosas
- Enviar avaliação diagnóstica a partir do sangue periférico
- Considerar a colocação da linha PICC para tratamento inicial
- Adiar punção liquórica e da medula óssea para resolução dos sintomas da hiperleucocitose
- Hidratação cuidadosa
- **EVITE o uso de diuréticos**
- **EVITAR transfusão de hemácias e manter as plaquetas >50-100.000/mm³, especialmente se o paciente já tiver evidência de sangramento**
- Repor fatores de coagulação

COMO A LEUCOAFÉRESE FUNCIONA?



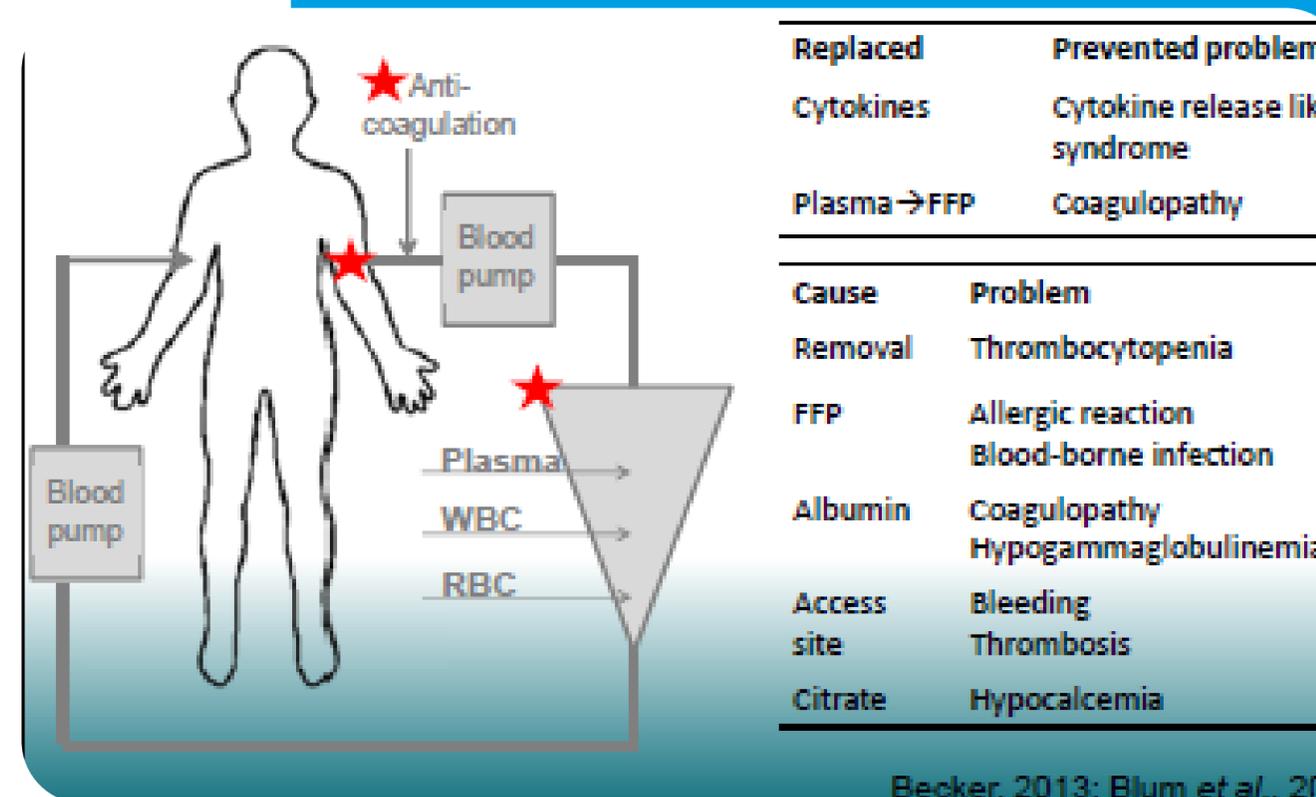
Cure4kid.org

- Sem impacto na falência renal
- Melhora dos sintomas respiratórios e neurológicos
- > Reduz transitoriamente a leucometria em 20-50%
- > Sintomatologia do paciente vai adequar a necessidade de novas sessões
- > Em geral, sessão única é suficiente
- > Sem impacto na sobrevida global

COMO A LEUCOAFÉRESE FUNCIONA?

Efeitos colaterais :

- Náuseas, vômitos, tontura, convulsões, rash cutâneo, urticária , distúrbios eletrolíticos.
- Necessidade de CVC calibroso e seus riscos inerentes.
- Toxicidade do citrato



Cure4kid.org

COMO A LEUCOAFÉRESE FUNCIONA?

VANTAGENS

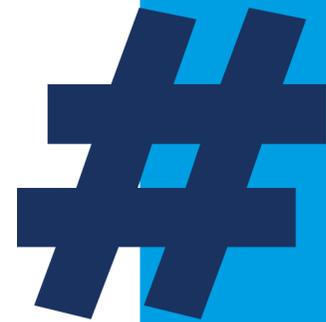
- Remoção mecânica de grande número de células (10^{11} a 10^{12} células)
- Volume pequeno de sangue é removido – boa tolerância

DESVANTAGENS

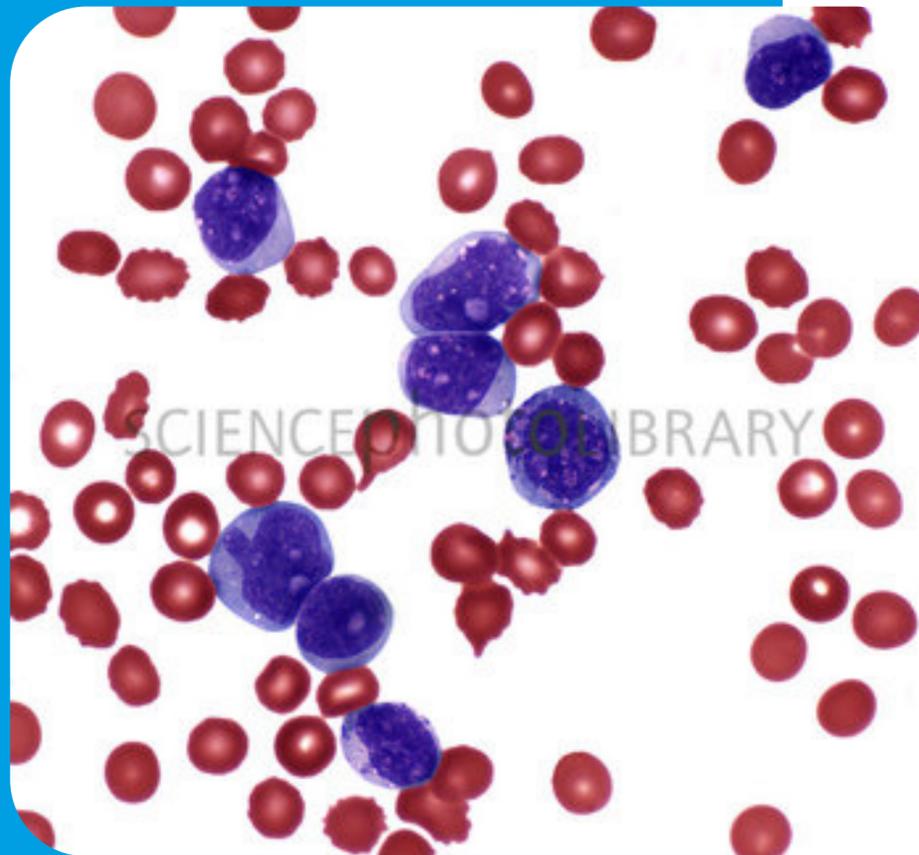
- Necessidade de CVC calibroso => menores de 10 kg=> exsanguíneo
- Remoção significativa de plaquetas e infusão de anticoagulante
- Rebote da contagem de blastos a menos que a QT seja iniciada prontamente após a leucoaférese
- Equipe com experiência para procedimento
- Falta de estudos caso-controle

Cure4kid.org

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE

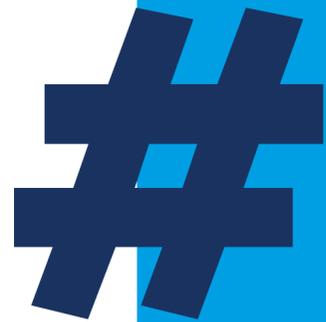


MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE EM LMA



- Hidrêia => citoredução mais lenta ; início de ação em 24-48 h. “Ponte” como estratégia de citorredução quando ainda não se tem o diagnóstico final – 5 a 10 mg/kg/dose 12/12h
- Baixas doses de ARAC – 100 mg/m²/dose IV 12/12h
- Cuidados de suporte : medidas de prevenção de lise tumoral ; correção de CIVD e plaquetopenia
- Leucoaférese / exsanguíneo transfusão => Proibitivo em LMA M3
- **Leucoaférese não reduz a mortalidade indutória em LMA => discutir indicação se houver leucoestase com leucometria acima de 100.000mm³ / subtipos M4/M5**

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE



MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE EM LLA



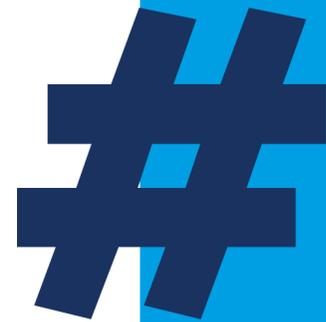
- Corticoides => Dexametasona diminui a expressão das moléculas de adesão dos blastos no endotélio
- Decisão discutida com equipe de oncologia pediátrica
- Corticoide em baixas doses como citorredução para LLA de linhagem B ou T

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE EM LLA A leucoaférese altera a evolução dos pacientes com LLA?



- Controversa a indicação de leucoaférese => risco de leucostase é menor
- Leucoaférese pode ser benéfica em pacientes com sintomas de leucoestase de SNC / leucometria superior a 400.000/mm³

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE



LMA

LLA

LMC

MANEJO DA HIPERLEUCOCITOSE EM LMC

A leucoaférese altera a evolução dos pacientes com LMC?

- Controversa a indicação de leucoaférese => risco de leucostase é menor
- Não mudou a evolução em LMC
- Recomenda-se hidréia 20 – 30 mg /kg/ dia até leucometria inferior a 10.000/mm³
- Hidréia é uma “ponte” como estratégia de citorredução. Usada combinada ao TKI quando comprovada a presença de BCR-ABLp210.

LIÇÕES

- **Hiperleucocitose é uma emergência médica.**

- A leucometria não é a questão mais importante para conduta, pois a sintomatologia deve guiar a indicação de medidas mais invasivas, discutida com oncologista pediátrico.
- A questão mais importante é proteger a leucostase no SNC e pulmões
- O subtipo de leucemia influencia o manejo inicial

Medidas citorredutoras medicamentosas são a 1ª escolha - discutida com oncologista pediátrico

Leucoaférese tem indicação controversa e bem restrita— falta de guidelines baseado em evidência de leucoaférese em LLA e LMA ; pode ser efetiva porém:

1. Efeito rebote ;
2. atrasa o início da quimioterapia ;
3. Várias complicações secundárias