

DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) PEDIÁTRICA
DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL)
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA (LLA)

 10.56238/revgeov17n4-009

Fernando Malachias de Andrade Bergamo

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Pinhais (FAPI)

Cecília Santos Silveira

Graduanda em Medicina
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Sabrina Laura Araújo Freire da Silva

Graduanda em Farmácia
Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Emanuelle Alice de Campos Gonzaga

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário FUNCESI

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é a neoplasia de maior acometimento na infância, correspondendo a cerca de 25% de todos os diagnósticos de câncer pediátricos (Kulczycka et al., 2024). Tendo em vista essa alta incidência, o presente estudo tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica narrativa sobre o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda em pacientes pediátricos, com enfoque em métodos moleculares e estratificação de risco. Foi realizado a partir da base de dados PubMed, incluindo apenas artigos na língua inglesa publicados nos últimos cinco anos, com foco em pacientes pediátricos. A análise dos resultados indica que o diagnóstico da LLA, a fim de contribuir para a medicina de precisão, deve continuar ao longo do tratamento por meio da avaliação dinâmica da carga tumoral (Kulczycka et al., 2024). A diferenciação das linhagens B-LLA e T-LLA por imunofenotipagem e a distinção de seus subtipos se faz essencial (Summers et al., 2021). Em lactentes, por exemplo, mostrou-se eficaz o uso de técnicas de sequenciamento como NGS e FISH em biológicas mais resistentes, e o uso de biomarcadores de desescalização de toxicidade em crianças com B-LLA de risco padrão (Kulczycka et al., 2024; Gupta et al., 2025). Pensando na medicina de precisão, o diagnóstico da LLA pediátrica, e seu decorrente manejo, se baseia na integração citométrica, genética e proteômica - integração essa dependente de adequada infraestrutura laboratorial. (Teachey et al., 2024; Bhatla et al., 2024).

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Diagnóstico. Pediatria. Imunofenotipagem. Doença Residual Mensurável (DRM).



ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common neoplasm in childhood, accounting for approximately 25% of all pediatric cancer diagnoses (Kulczycka et al., 2024). Given this high incidence, this study aims to conduct a narrative literature review on the diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in pediatric patients, focusing on molecular methods and risk stratification. The review was conducted using the PubMed database, including only English-language articles published in the last five years, focusing on pediatric patients. The analysis of the results indicates that the diagnosis of ALL, in order to contribute to precision medicine, should continue throughout treatment through the dynamic assessment of tumor burden (Kulczycka et al., 2024). The differentiation of B-ALL and T-ALL lineages by immunophenotyping and the distinction of their subtypes is essential (Summers et al., 2021). In infants, for example, the use of sequencing techniques such as NGS and FISH has proven effective in more resistant biologies, and the use of toxicity de-escalation biomarkers in children with standard-risk B-ALL has also been shown to be effective (Kulczycka et al., 2024; Gupta et al., 2025). Considering precision medicine, the diagnosis of pediatric ALL, and its subsequent management, is based on the cytometric, genetic, and proteomic integration – an integration that depends on adequate laboratory infrastructure (Teachey et al., 2024; Bhatla et al., 2024).

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Diagnosis. Pediatrics. Immunophenotyping. Measurable Residual Disease (MRD).

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común en la infancia, representando aproximadamente el 25 % de todos los diagnósticos de cáncer pediátrico (Kulczycka et al., 2024). Dada esta alta incidencia, este estudio tiene como objetivo realizar una revisión narrativa de la literatura sobre el diagnóstico de LLA en pacientes pediátricos, centrándose en los métodos moleculares y la estratificación del riesgo. La revisión se realizó utilizando la base de datos PubMed, incluyendo solo artículos en inglés publicados en los últimos cinco años, centrados en pacientes pediátricos. El análisis de los resultados indica que el diagnóstico de LLA, para contribuir a la medicina de precisión, debe continuar durante todo el tratamiento a través de la evaluación dinámica de la carga tumoral (Kulczycka et al., 2024). La diferenciación de los linajes LLA-B y LLA-T mediante inmunofenotipado y la distinción de sus subtipos es esencial (Summers et al., 2021). En lactantes, por ejemplo, el uso de técnicas de secuenciación como NGS y FISH ha demostrado ser eficaz en biotipos más resistentes, y el uso de biomarcadores de desescalada de toxicidad en niños con LLA-B de riesgo estándar también ha demostrado ser eficaz (Kulczycka et al., 2024; Gupta et al., 2025). En el contexto de la medicina de precisión, el diagnóstico de la LLA pediátrica y su posterior manejo se basan en la integración citométrica, genética y proteómica, una integración que depende de una infraestructura de laboratorio adecuada (Teachey et al., 2024; Bhatla et al., 2024).

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Diagnóstico. Pediatría. Inmunofenotipificación. Enfermedad Residual Medible (ERM).



1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais frequente na infância, representando aproximadamente 25% de todos os diagnósticos de câncer em pacientes pediátricos (Kulczycka et al., 2024). Caracteriza-se pela proliferação descontrolada e acúmulo de progenitores linfoides imaturos (linfoblastos) na medula óssea e no sangue periférico, o que compromete a hematopoese normal (Gupta et al., 2025). Embora os avanços nos protocolos de tratamento tenham elevado as taxas de sobrevivência global para patamares superiores a 90%, a doença permanece marcada por uma profunda heterogeneidade biológica e molecular, exigindo diagnósticos cada vez mais refinados (Summers et al., 2021; Teachey et al., 2024).

A evolução do diagnóstico da LLA transitou de uma avaliação puramente morfológica para uma abordagem integrada que inclui imunofenotipagem por citometria de fluxo, citogenética e biologia molecular de alta performance (Summers et al., 2021). A identificação de subtipos específicos, como a LLA de precursores de células T precoces (ETP-ALL) ou a LLA em lactentes com rearranjos do gene *KMT2A*, é vital para a estratificação de risco e a implementação de terapias alvo-específicas (Summers et al., 2021; Kulczycka et al., 2024). Além disso, a monitorização da Doença Residual Mensurável (DRM) emergiu como o principal biomarcador para guiar os ajustes terapêuticos e prever recidivas (Gupta et al., 2025; Bhatla et al., 2024).

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas ao diagnóstico da leucemia linfoide aguda pediátrica. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Acute Lymphoid Leukemia", "Pediatric" e "Diagnosis", combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis integralmente e redigidos no idioma inglês, que abordassem de forma direta o tema, com foco em subtipos moleculares e métodos diagnósticos modernos. Excluíram-se estudos focados exclusivamente em leucemias mieloides ou populações adultas sem correlação pediátrica, publicações duplicadas e revisões com baixo rigor metodológico. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida pela avaliação dos textos completos para confirmar relevância diagnóstica. As informações extraídas foram organizadas de forma descritiva.

3 RESULTADOS

O diagnóstico contemporâneo da LLA pediátrica fundamenta-se na integração de múltiplas plataformas tecnológicas. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é essencial para distinguir entre



a linhagem B (B-LLA) e a linhagem T (T-LLA). No contexto das T-LLAs, a identificação do fenótipo ETP-ALL é crítica; este subtipo é definido pela ausência de marcadores de diferenciação cortical (CD1a, CD8) e expressão limitada de CD5, frequentemente acompanhada pela expressão de marcadores mieloides ou de células tronco (Summers et al., 2021). Estudos recentes, como o ensaio AALL1231, demonstram que a inclusão de agentes como o bortezomibe em protocolos diagnósticos e terapêuticos pode melhorar os desfechos em T-LLAs de alto risco, reforçando a importância da triagem molecular inicial (Teachey et al., 2024).

Para lactentes (menores de 1 ano), o diagnóstico é dominado pela presença de rearranjos no gene *KMT2A* (antigo MLL), encontrado em cerca de 80% dos casos. Esta alteração molecular confere uma biologia extremamente agressiva e resistência aos quimioterápicos convencionais, exigindo o uso de técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para sua detecção imediata (Kulczycka et al., 2024). Por outro lado, em crianças com B-LLA de risco padrão, o diagnóstico foca na identificação de biomarcadores que permitam a descalonização da toxicidade. O uso do anticorpo biespecífico blinatumomab em pacientes diagnosticados com B-LLA demonstrou que a erradicação precoce da DRM é um preditor robusto de sobrevida livre de eventos (Gupta et al., 2025).

A monitorização da DRM através de PCR quantitativo ou citometria de fluxo de alta sensibilidade consolidou-se como o padrão-ouro para a avaliação da resposta ao tratamento. Em casos de recidiva ou doença refratária, a reavaliação diagnóstica deve incluir a pesquisa de antígenos como o CD38 e o CD22, que servem como alvos para imunoterapias modernas, como o daratumumab e o inotuzumab (Bhatla et al., 2024; Summers et al., 2021). A precisão na identificação desses alvos na admissão hospitalar permite que pacientes que falham na indução primária sejam rapidamente encaminhados para protocolos de resgate ou transplante de células-tronco hematopoéticas (Summers et al., 2021).

4 DISCUSSÃO

A análise da literatura revela que o diagnóstico da LLA não termina na identificação inicial dos blastos, mas continua ao longo de todo o tratamento através da avaliação dinâmica da carga tumoral. A transição para a "medicina de precisão" exige que o patologista e o oncologista identifiquem não apenas a linhagem celular, mas o perfil genômico completo do paciente (Kulczycka et al., 2024). A discussão sobre a ETP-ALL, por exemplo, destaca que, embora historicamente associada a um prognóstico sombrio, o diagnóstico precoce aliado a protocolos de intensificação contemporâneos eliminou grande parte da disparidade de sobrevida em relação às T-LLAs clássicas (Summers et al., 2021).



O desafio diagnóstico em lactentes permanece crítico. A descoberta de novos mecanismos epigenéticos e a necessidade de "priming" com agentes hipometilantes, como a azacitidina, sugerem que o protocolo diagnóstico deve ser acompanhado de uma análise funcional da cromatina (Kulczycka et al., 2024). No campo das B-LLAs, a incorporação de imunoterapias como o blinatumomab logo após o diagnóstico inicial em pacientes com risco padrão representa uma mudança de paradigma: o diagnóstico da DRM torna-se o principal balizador para evitar as sequelas de longo prazo da quimioterapia intensiva (Gupta et al., 2025). Conclui-se que o sucesso no manejo da LLA pediátrica depende de uma infraestrutura laboratorial capaz de integrar citometria, genética e proteômica, garantindo que cada criança receba um tratamento calibrado para o seu risco biológico específico (Teachey et al., 2024; Bhatla et al., 2024).

5 CONCLUSÃO

A LLA pediátrica, devido à sua profunda heterogeneidade biológica, exige que o diagnóstico seja um processo contínuo e dinâmico, que se estende por todo o curso do tratamento. O foco central dessa abordagem é a avaliação persistente da carga tumoral, notadamente por meio da monitorização da Doença Residual Mensurável (DRM), que se consolidou como o principal biomarcador para guiar os ajustes terapêuticos e prevenir recidivas.

Essa evolução diagnóstica é fundamental para a transição à "medicina de precisão", que exige a integração da imunofenotipagem com análises genéticas e proteômicas de alta performance. A identificação precoce e precisa de subtipos moleculares específicos, como a ETP-ALL ou as LLA de lactentes com rearranjos do gene *KMT2A*, é vital para a estratificação de risco e para a aplicação de terapias alvo-específicas, incluindo a incorporação de agentes modernos como o bortezomibe e o blinatumomab. Conclui-se que o sucesso no manejo da LLA pediátrica depende intrinsecamente de uma infraestrutura laboratorial robusta e integrada, capaz de calibrar o tratamento para o risco biológico específico de cada criança.



REFERÊNCIAS

BHATLA, T. et al. Daratumumab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: the DELPHINUS study. *Blood*, v. 143, p. 1134-1144, 2024.

GUPTA, S. et al. Blinatumomab in standard risk pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, v. 392, n. 9, p. 875-891, 2025.

KULCZYCKA, M. et al. Infant Acute Lymphoblastic Leukemia-New Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 3721, 2024.

SUMMERS, R. J.; TEACHEY, D. T.; HUNGER, S. P. How I treat ETP-ALL in children. *Blood*, v. 137, p. 1130-1148, 2021.

TEACHEY, D. T. et al. AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2024.

