

# 1º CURSO DE FORMAÇÃO PARA INTERNOS

2011 - 2012



ISBN : 978-989-97167-9-7

## **MÓDULO 9 - Hematologia e Oncologia - Coordenação Fátima Heitor e Manuela Benedito**

No ano da abertura do novo Hospital Pediátrico de Coimbra, iniciamos também um novo modelo de formação, com o 1º Curso de Formação para Internos: 2011-2012. Trata-se de um evento com sessões clínicas teóricas e teórico-práticas, com apresentação e discussão de temas gerais de pediatria médica e cirúrgica e com avaliação de conhecimentos. O objectivo é proporcionar formação pediátrica geral, coordenada e sequenciada, conjugando a experiência dos formadores e a juventude dos formandos.

O público-alvo são internos de programas de formação específica e internos do ano comum.

Desenvolver-se-á ao longo de dois anos, dividido em 9 módulos. Cada módulo é composto por 8 sessões, com duração de 1 hora e 30 minutos cada, o que corresponde a um período de formação total de 108 horas.

Pretende-se, com a compilação de todas as sessões em formato digital, e - book, obter uma forma atraente de divulgar os conteúdos, para melhor memorização.

Deixamos um agradecimento especial a todos os coordenadores e formadores, ao secretariado e aos formandos, a quem desejamos que este bloco de ensino, para eles desenhado, se converta em momentos de proveitosa aprendizagem.

---

### **Entidade Organizadora**

Direcção do Internato Médico

Comissão de Internos

Centro de Investigação e Formação Clínica

Hospital Pediátrico de Coimbra

### **Comissão Organizadora e Científica**

Celeste Bento

Fernanda Rodrigues

Guiomar Oliveira

Maria Francelina Lopes

Manuel João Brito

> **Quando pensar em Doença Oncológica...**  
Sónia Silva

---

> **Adenopatias**  
Alexandra Paúl

---

> **Tumores Sólidos**  
Cláudia Piedade  
Maria José Noruegas

---

> **Leucemias e Linfomas**  
Sónia Silva

---

> **Interpretação do Hemograma**  
Manuela Bedito

---

> **Coagulação e trombocitopenias**  
Teresa Seivas

---

> **Anemia Ferripriva e Outras Anemias**  
Leticia Ribeiro

---

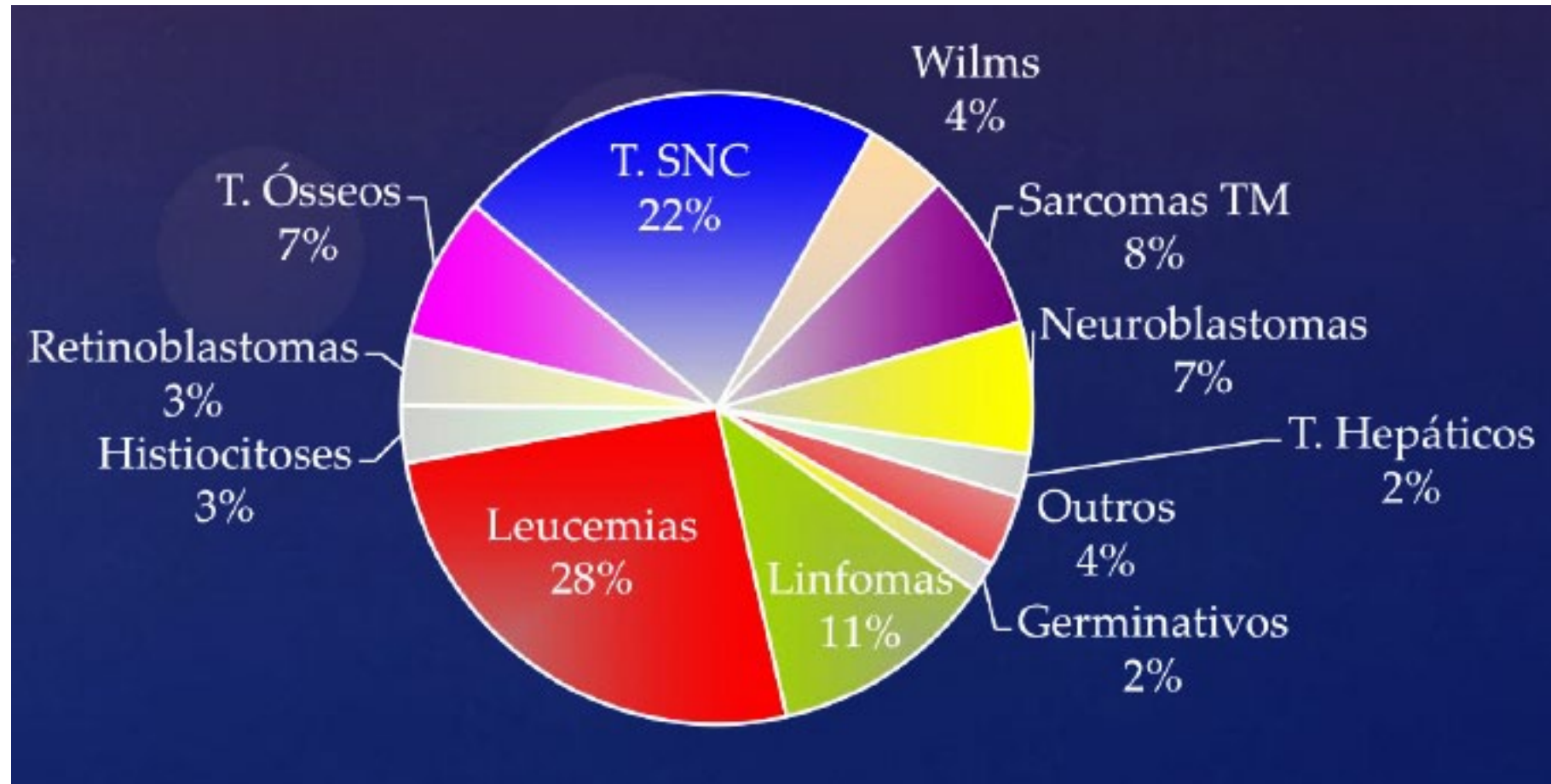
> **Tumores ósseos**  
Fátima Heitor

## Quando pensar em Doença Oncológica...

Sónia Silva

## Doença Oncológica na Criança

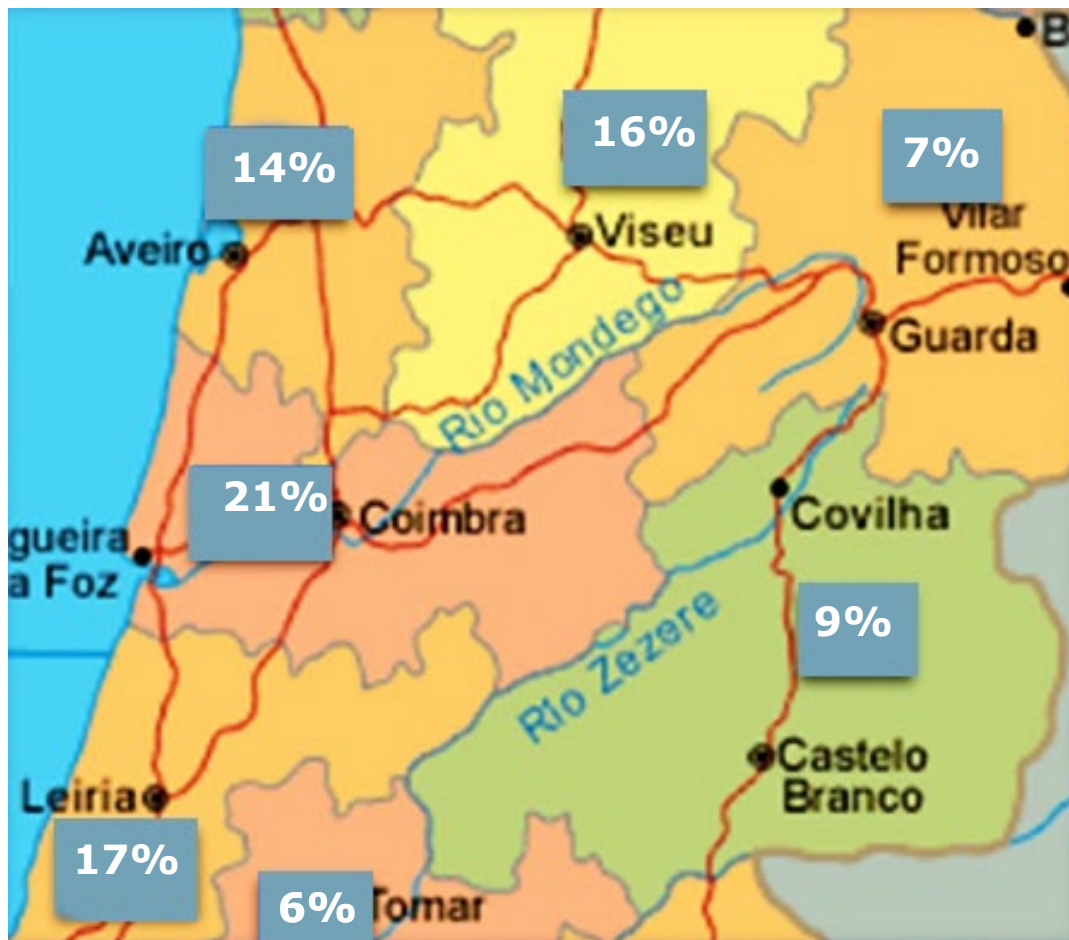
HPC < 2010



Incidência: 1,3/10.000

## Doença Oncológica na Criança

HPC < 2010



### Doença Oncológica na Criança

- ▶ Rara (1-2:10.000 crianças /ano –EUA)
- ▶ Clínica
  - ▶ ↑ variabilidade e ↓ especificidade que o adulto
  - ▶ comum a patologias + frequentes → Imitador
- ▶ Elevado índice de suspeição
- ▶ Variação com a faixa etária
- ▶ Entre as principais causas de mortalidade
- ▶ Atraso no diagnóstico agrava o prognóstico



**Imitador**



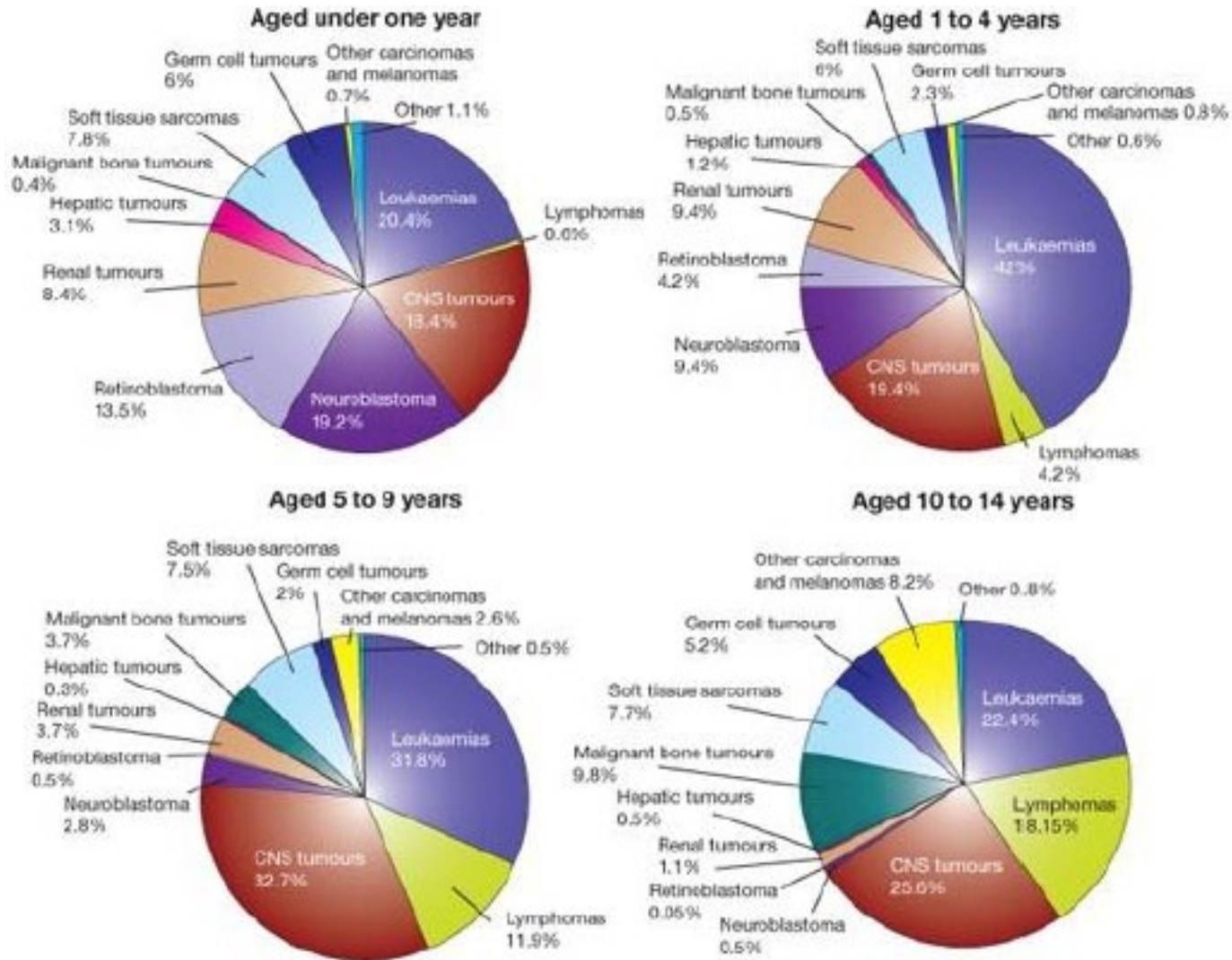
### Elevado índice de suspeição

Rapaz, 27 meses  
Varicela com sobreinfecção cutânea e febre em D7  
Mau estado geral, febre (40°C), gemido, ⊕ hepatoesplenomegália

Hb 7,7 g/dl; leuc  $2,5 \times 10^9/L$ ; neut  $0,0 \times 10^9/L$ ; plaq  $63 \times 10^9/L$   
ESP linfactivadose mono atípicos, alguns aNs  
PCR 8,9 mg/dL; Ácido úrico e LDH Ns  
# Aplasia medular 2ª a varicela?  
R/ Antibioterapia ev+ Aciclovirev  
Medulograma: LLA B comum

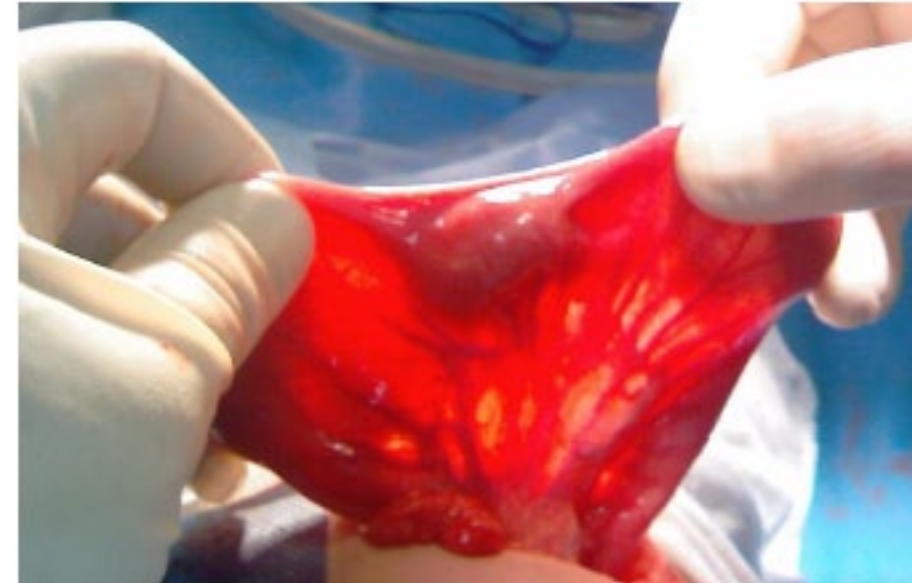
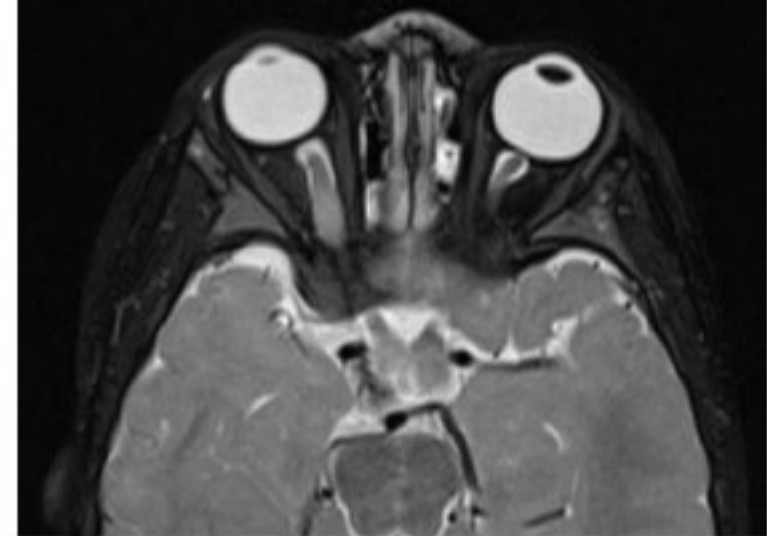


Variação com a faixa etária

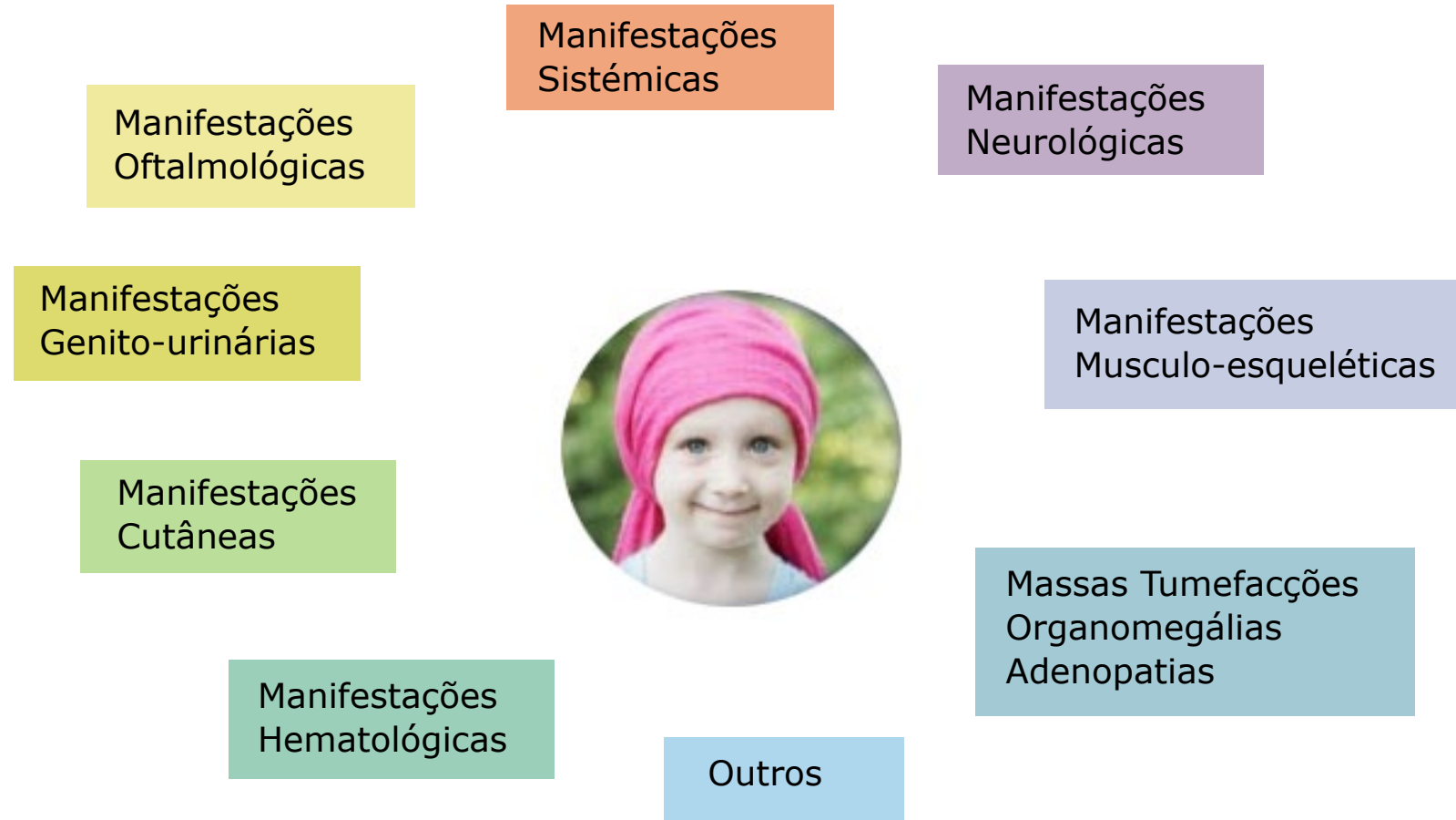


### Doença Oncológica na Criança

- ▶ Grupos de Risco
  - ▶ Alt. genéticas (RTB, MEN, Li Fraumeni)
  - ▶ Dças. hereditárias (NF 1, esclerose tuberosa, ataxia-telangiectasia)
  - ▶ S. genéticos (Trissomia 21, Klinefelter, hemihipertrofia, Beckwith-Wiedemann)
  - ▶ Imunodeficiências
    - ▶ Primárias
    - ▶ Adquiridas (HIV, transplantados)
  - ▶ Sobreviventes de câncer



## Quando pensar em Doença Oncológica



### Quando pensar em Doença Oncológica

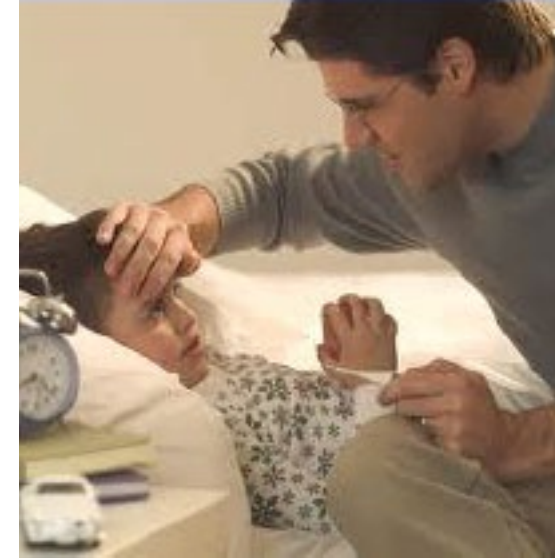
- ▶ American Cancer Society
  - ▶ **C**ontinued, unexplained weight loss
  - ▶ **H**eadaches with vomiting in the morning
  - ▶ **I**ncreased swelling or persistent pain in bones or joints, sometimes accompanied by limping
  - ▶ **L**ump or mass in abdomen, neck, or elsewhere
  - ▶ **D**evelopment of a whitish appearance in the pupil of the eye or sudden changes in vision
  - ▶ **R**ecurrent fevers not caused by infections
  - ▶ **E**xcessive bruising or bleeding (often sudden)
  - ▶ **N**oticeable paleness or prolonged tiredness



### Quando pensar em Doença Oncológica

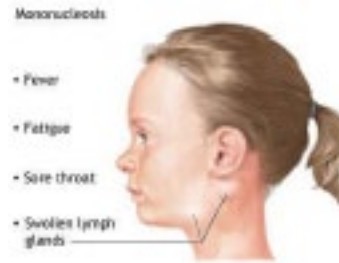
#### ► Manifestações Sistémicas

- Febre
- Astenia
- Anorexia
- Emagrecimento / má progressão ponderal
- Sudorese



### Rapaz, 4 anos

- ▶ Febre (D1-2), dor na mandíbula, anorexia
- ▶ EO: palidez, adenopatias cervicais, hipertrofia amigdalina, hepatoesplenomegalia
- ▶ Lab: Hg 10,4 g/dl; leuc  $10 \times 10^9/L$ ; linf  $6 \times 10^9/L$ ; plaq  $117 \times 10^9/L$ ; ESP mono. atípicos



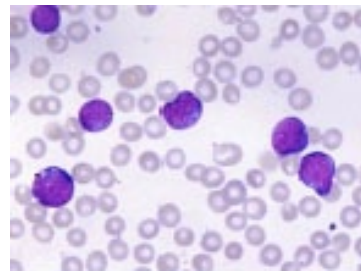
### ▶ MNI

- ▶ 3ª semana: sub-febril, dificuldades na mastigação, dores generalizadas

- ▶ EO: mau estado geral

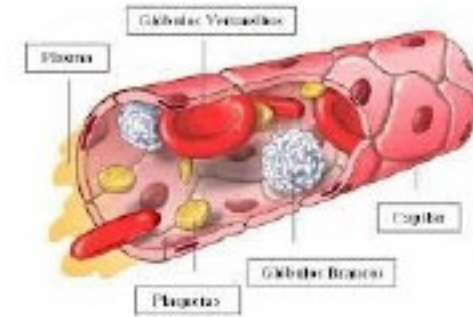
- ▶ Lab: Hg 8,8 g/dl; leuc  $14,7 \times 10^9/L$ ; linf  $10,4 \times 10^9/L$ ; plaq  $112 \times 10^9/L$ ; ESP blastos; LDH 2.025 UI/L; AU 923  $\mu\text{ml/L}$

### ▶ LLA B madura



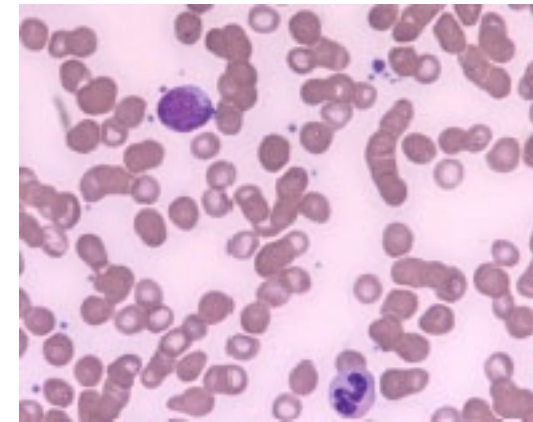
### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Manifestações Hematológicas
  - ▶ Anemia
  - ▶ Trombocitopenia
  - ▶ Leucopenia / Leucocitose
  - ▶ Neutropenia
  - ▶ Coagulopatia



### Rapaz, 2 anos

- ▶ Palidez, anorexia e astenia, rinofaringite (varicela 2 semanas antes)
- ▶ EO: bom estado geral, palidez, ⊖ adenopatias ou hepatoesplenomegália
- ▶ Hb 5,7 g/dl; HCM 25,4pg; VCM 74,6fL; leuc  $10 \times 10^9/L$ ; plaq  $428 \times 10^9/L$  ESP sugestivo de sideropenia, linf activados; LDH N
- ▶ **Aplasia eritróide transitória a infecção recente (varicela)?**
- ▶ Descida lenta da Hb (5,3g/dl)
- ▶ **LLA B comum**



### Quando pensar em Doença Oncológica

#### ► Manifestações Neurológicas

##### ► Cefaleias

- matinais, nocturnas
- náuseas e vômitos
- agravamento progressivo / alt do padrão habitual
- outros sinais / sintomas neurológicos...

##### ► Convulsões

##### ► Alt comportamentais

##### ► Alt da marcha e coordenação

##### ► Paresias (pares craneanos / hemiparesias)

##### ► Sinais e sintomas de HIC

##### ► Macrocefalia

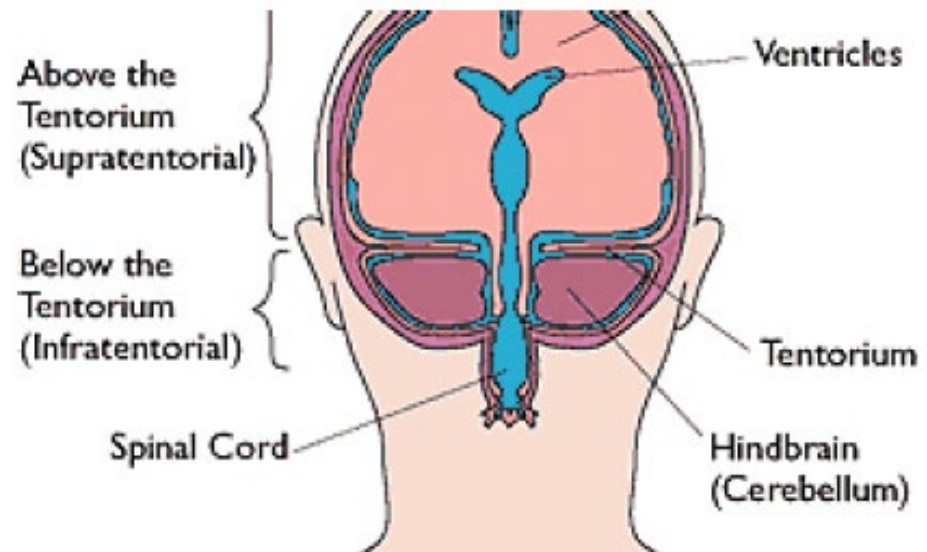
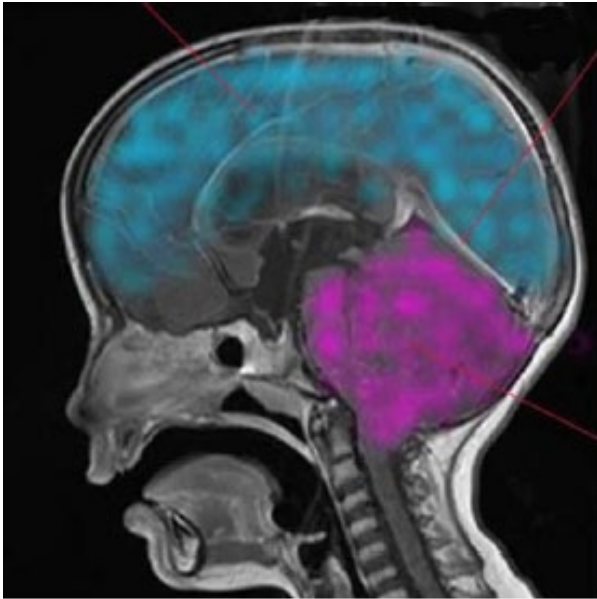
##### ► S. Opsoclonus-mioclonus



Quando pensar em Doença Oncológica...

***<http://www.youtube.com/watch?v=UCiAz8YA0iY>***

## Quando pensar em Doença Oncológica...



**Rapaz, 7 anos**

- ▶ Cefaleias, desequilíbrio, diminuição da concentração na escola (2 meses)
- ▶ Paralisia facial à esq. (2 semanas)



- ▶ **Meduloblastoma**

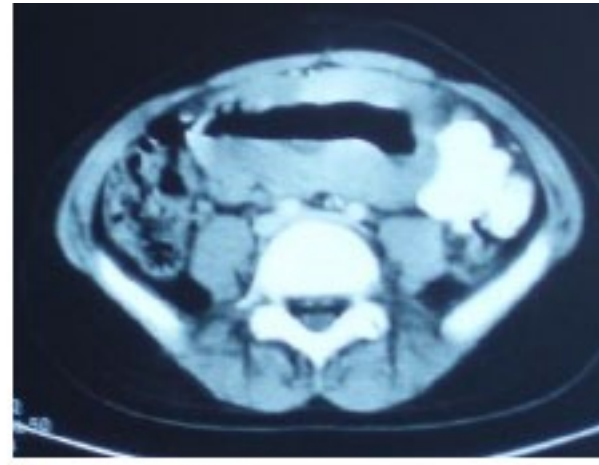
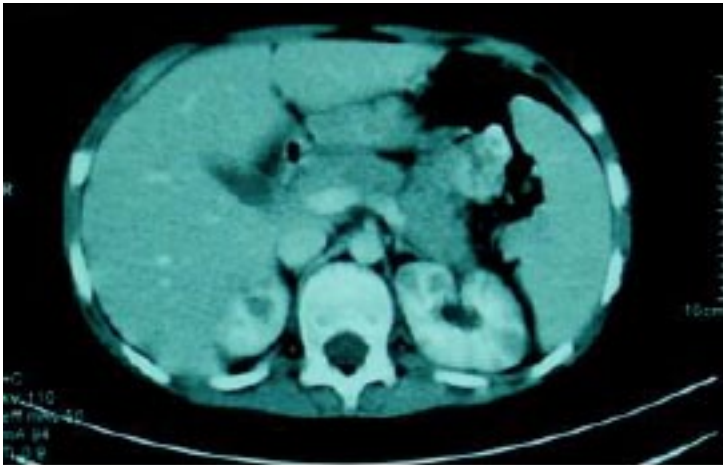
**Rapariga, 17 anos**

- ▶ Diminuição da força da mão dta. (2 semanas)
- ▶ "Sensação ≠"quadrantes dtos do abdomen
- ▶ EO: ⊗ sensibilidade álgica D2 e D8/D9, défice de FM mão dta
- ▶ **Glioma de alto grau**



### Rapaz, 10 anos

- ▶ Astenia, anorexia (LabN)
- ▶ D35: Parésia facial dta., cefaleias → R/AB, corticóide, Fisiatria
- ▶ Vômitos, dores ósseas
- ▶ EO: hepatoesplenomegália, empastamento epigástrico
- ▶ Lab: Hb 9,2 mg/dl; leuc.  $4,2 \times 10^9/L$ ; plaq.  $91 \times 10^9/L$ ; ESP blastos; LDH 5.163 UI/L; AU 793  $\mu\text{m}^2/L$



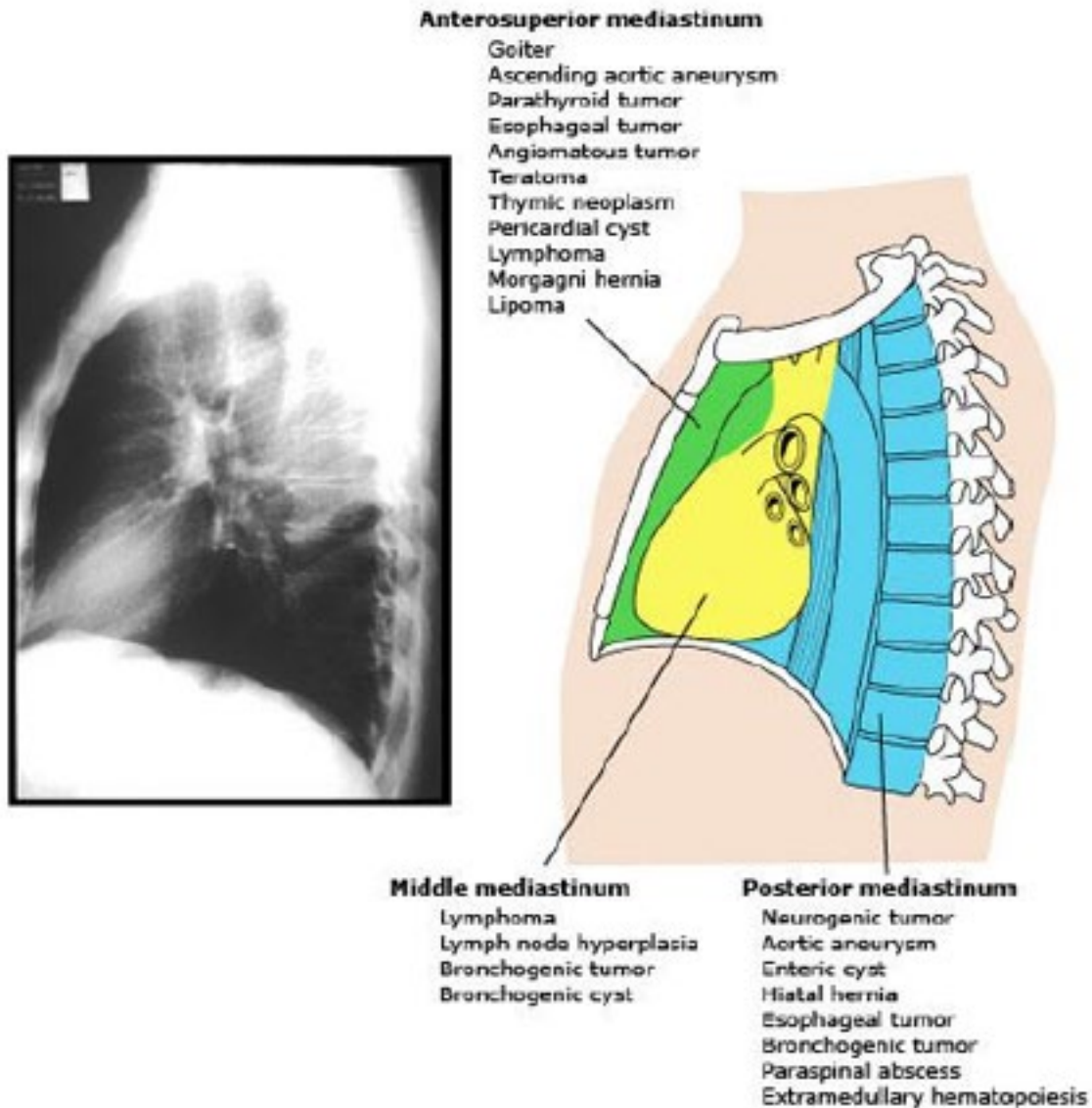
- ▶ **LLA B madura**

### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Massas / Tumefacções / Organomegalias / Adenopatias
  - ▶ Adenopatias
  - ▶ Massas Torácicas
  - ▶ Hepatoesplenomegália
  - ▶ Massas Abdominais
  - ▶ Tumefacções (face, crâneo, ...)



## Quando pensar em Doença Oncológica



**Rapariga, 16 anos**

↳ Adenopatias supraclaviculares bilat, pouco dolorosas (2 semanas)

↳ Dor retroesternal, agravava com a inspiração profunda

↳ R/ amoxicilina + ác. clavulânico: ↓ (esq.)

↳ Febre (vespertina, 1 pico/dia) - 2 dias

↳ ⊖ anorexia, astenia ou emagrecimento

↳ EO: conglomerados adenopáticos supraclaviculares bil, duros e pouco dolorosos, aderentes aos planos profundos; 3 cm

↳ Lab: hemograma N; VS 52

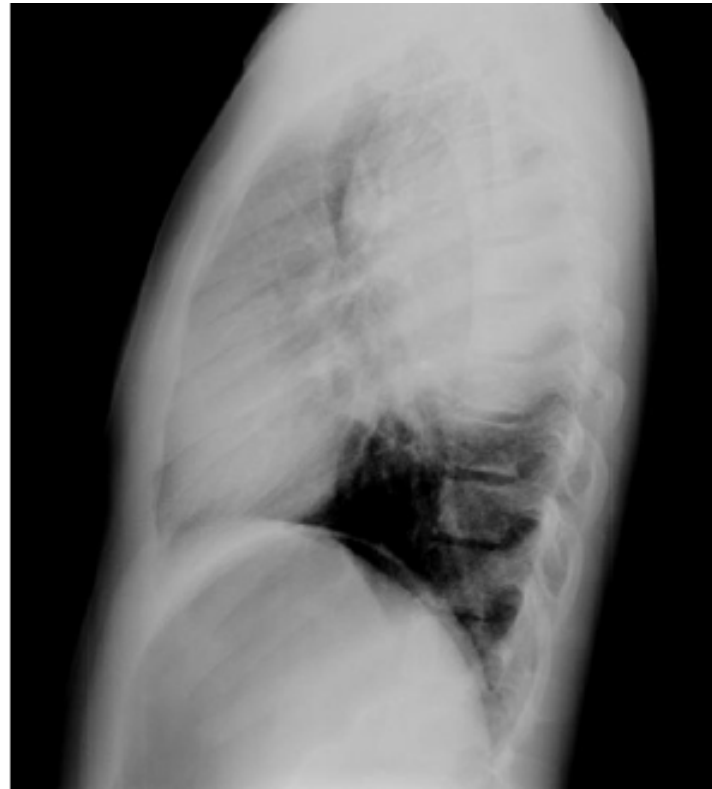
↳ Ecografia cardíaca: imagem de massa anterior à artéria pulmonar

↳ **Linfoma de Hodgkin**



**Rapariga, 10 anos**

- ▶ Dor torácica dorsal, agravava com tosse seca e no decúbito dorsal (2-3 meses), anorexia, astenia e emagrecimento (1 mês)
- ▶ EO: Bom estado geral, sem SDR, ACP sem alt., ⊖ adenopatias



- ▶ **Sarcoma de Ewing**

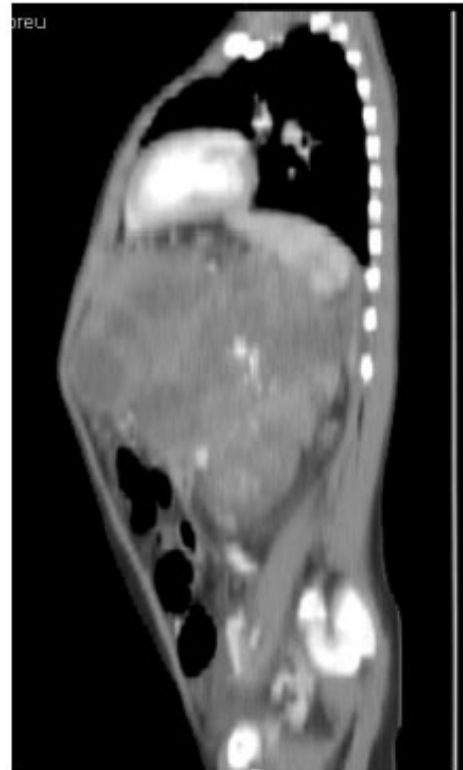
### Rapariga, 21 meses

- ▶ Distensão abdominal, equimoses nos membros inferiores (10dias)
- ▶ Boa disposição, ⊖ febre, anorexia ou emagrecimento
- ▶ EO: palidez; equimoses MI; abdomén distendido, com circulação colateral visível, hérnia umbilical, fígado 16 cm e baço 7cm
- ▶ Lab: Hb9,4g/dl; leuc3,5x10<sup>9</sup>/L;  
neut 0,8x10<sup>9</sup>/L; plaq 67x10<sup>9</sup>/L;  
ácido úrico 539 µ/L; LDH 1.063 UI/L
- ▶ **LLA pré-B**



### Rapariga, 6 anos

- ▶ C.Gastro: diarreia crónica (paralisia hipocaliémica no diag.) > 2A
- ▶ Anorexia, astenia (2meses)
- ▶ EO: distensão abdominal, circulação colateral, massa dura palpável hipocondrio, flanco e fossa iliaca à esq.
- ▶ Lab: **LDH7.264 UI/L**; **NSE1.176ng/mL** (N<12,5)



### ▶ Neuroblastoma



## Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Manifestações Musculo-esqueléticas
  - ▶ Dores ósseas / articulares
  - ▶ Artrite
  - ▶ Sinais inflamatórios



**Rapariga, 8 anos**



► **Osteossarcoma fémur**

### Rapaz, 10 anos

- ▶ Febre intermitente, dores osteoarticulares
- ▶ Tumefacção submandibular dura, indolor (4 semanas)
- ▶ Lab: hemograma N; VS 69 mm
- ▶ Eco cervical: conglomerado adenopático submandibular à dta (3 cm)
- ▶ Doença reumática?

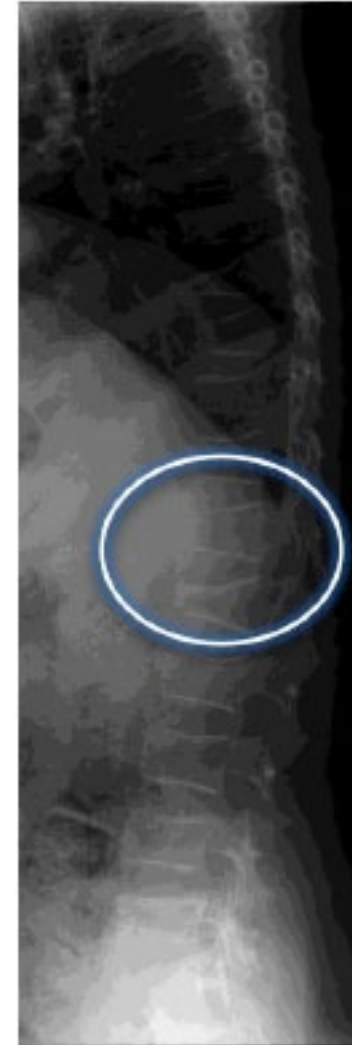


- ▶ Lab: **ESP blastos**; **LDH 3.450 UI/L**;  
**AU 600 µml/L**

- ▶ **LLA B madura**

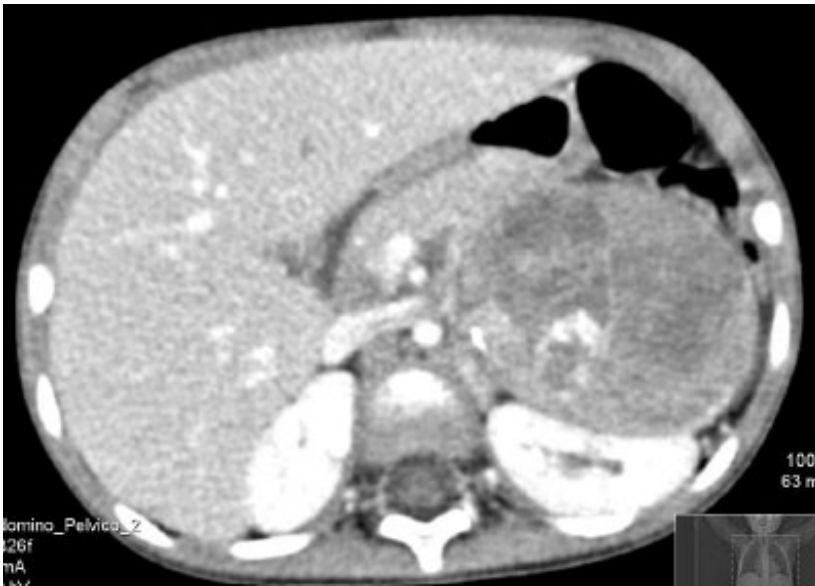
### Rapaz, 9 anos

- ▶ Dores lombares com 2 meses de evolução, agravamento progressivo
- ▶ EO: limitação na mobilização ao nível dos membros inferiores e coluna; dor à digitopressão na região lombar
- ▶ **Osteoporose + Discite?**
- ▶ Lab: Hb 12,1 mg/dl; leuc  $3 \times 10^9/L$ ; neut  $0,7 \times 10^9/L$ ; plaq  $222 \times 10^9/L$ ; ESP blastos; LDH 869 UI/L; AU 367  $\mu\text{ml/L}$
- ▶ **LLA B comum**



### Rapariga, 2 anos

- ▶ Claudicação à esq. por coxalgia (1 mês)
- ▶ Febre (dias alternados, máx 38,5°, 2 semanas), irritabilidade e prostração
- ▶ Vômitos pós-prandiais, anorexia, obstipação (4 dias)
- ▶ EO: Mau estado geral, queixosa, palidez, magra
- ▶ Lab: Hb 8,2 mg/dl; ESP linfocitóticos; LDH 2.694 UI/L; VS 103mm/1ªh



- ▶ **Neuroblastoma estadio IV**

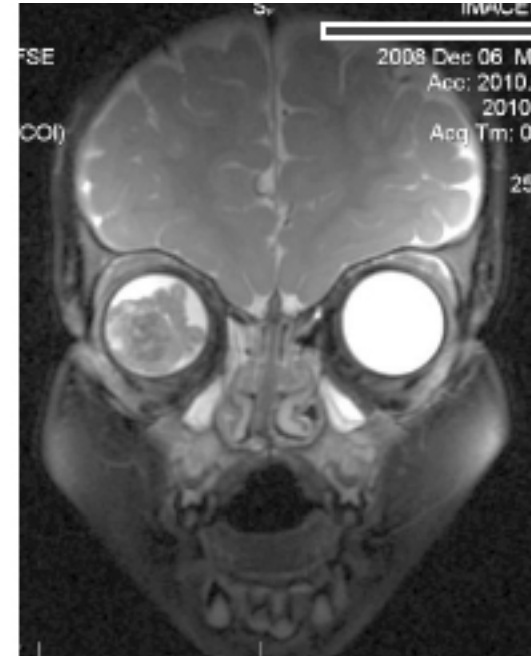
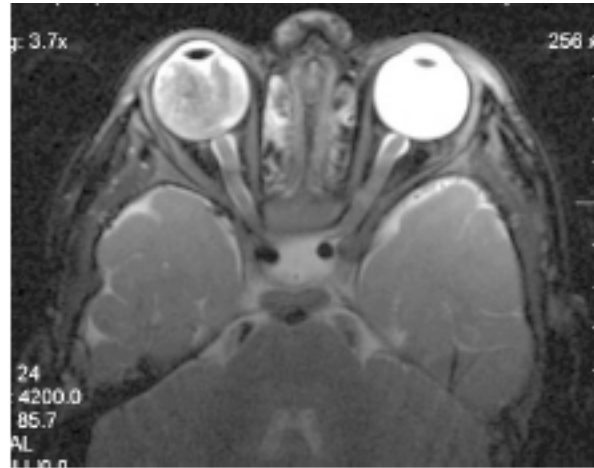
### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Manifestações Oftalmológicas
  - ▶ Alt. acuidade visual
  - ▶ Leucocória
  - ▶ Estrabismo
  - ▶ Proptose ocular / Exoftalmia
  - ▶ “Olho vermelho”
  - ▶ Machas Equimóticas peri-orbotárias (“raccoon eyes”)
  - ▶ Cloromas



**Rapaz, 23 meses**

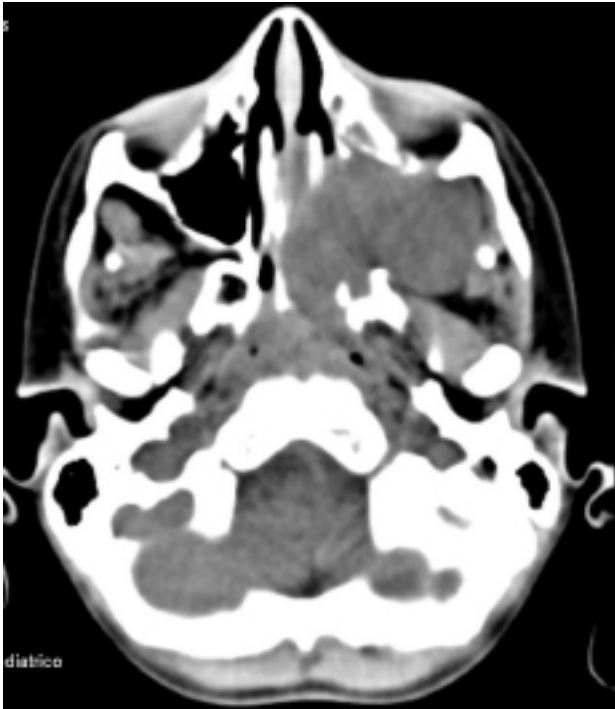
- ▶ Estrabismo intermitente desde “os primeiros meses”
- ▶ “Mancha branca” no olho direito com 1 mês de evolução



- ▶ LCR: células de RTB
- ▶ Tio materno com “tumor no olho”
- ▶ **Retinoblastoma OD com metastização LCR**

**Rapaz, 5 anos**

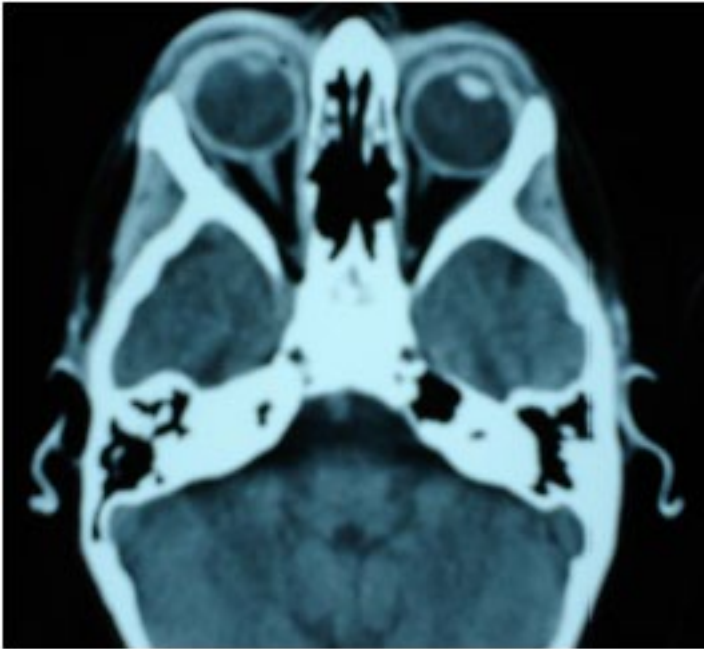
- ▶ “Impressão no olho esq”, obstrução nasal e rinorreia “amarela-esverdeada” à esq (3 semanas)
- ▶ Dor ocular esq, ⊕ alterações da visão, cefaleias parietais esq, assimetria face
- ▶ EO: OE – proptose e ptose palpebral, pupila isocórica e lentamente reactiva, limitação na abdução e no olhar vertical sup e inf (III, IV e VI pares); obstrução nasal à esq; ⊕ massas ou tumorações na face



- ▶ **Rabdomiossarcoma parameningeo**

**Rapaz, 4 anos**

- ▶ Edema e ptose palpebral superior dirt. (3 semanas), discreta proptose
- ▶ Neurologia, Oftalmologia



- ▶ Hb 10,1 g/dl; leuc  $5,28 \times 10^9/L$ ; neut  $1,3 \times 10^9/L$ ; plaq  $294 \times 10^9/L$  ESP blastos; AU e LDHN

- ▶ **LMA M2**

### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Manifestações cutâneas
  - ▶ Eritema da fralda
  - ▶ Eczema seborreico
  - ▶ Nódulos Cutâneos
  - ▶ Cloromas



### Rapaz, 17 anos

- ▶ Sinais inflam. da coxa esq, vesículas, prurido, descamação (4 meses)
- ▶ Infecção cutânea: antibioterapia oral → ev
- ▶ Febre, RMN: formação ovóide com 6 cm (abcesso?) → HPC
- ▶ Leuc  $12,8 \times 10^9/L$ , neut  $9,8 \times 10^9/L$ ; PCT neg; PCR 6,9 mg/dl; VS 84 mm<sup>1</sup>h
- ▶ Exsudato da lesão: *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ Antibioterapia ev, largo espectro

### ▶ Linfoma anaplásico



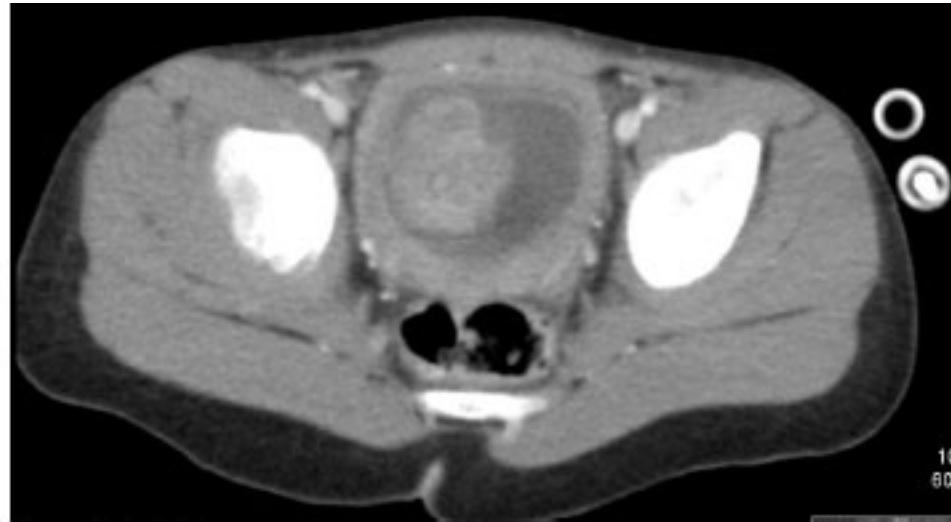
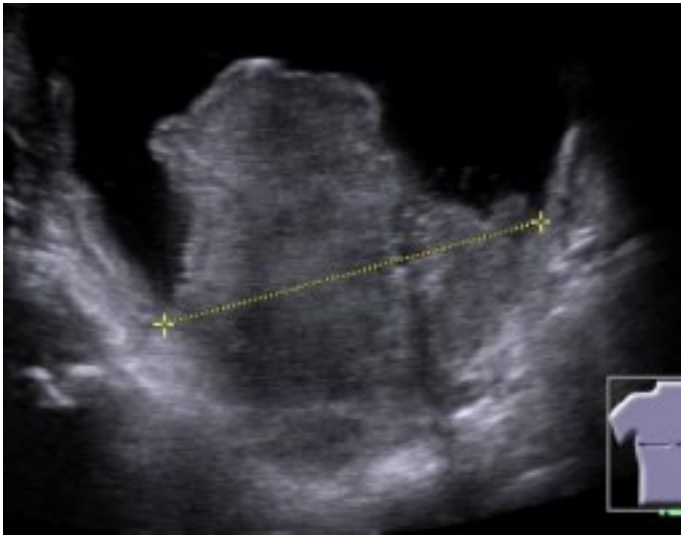
### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ Manifestações Genito-urinárias
  - ▶ Hemorragia vaginal
  - ▶ Leucorreia
  - ▶ Hematúria
  - ▶ Retenção urinária
  - ▶ Varicocele
  - ▶ Massa testicular



**Rapaz, 3 anos**

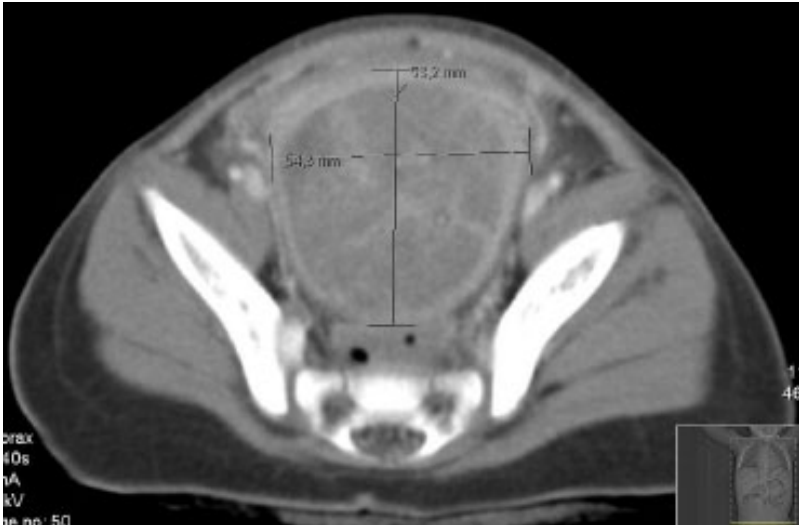
- ▶ Disúria, polaquiúria e urgência miccional (1 mês) → alt. jacto urinário
- ▶ SU: leucocitúria, hematúria (microscópica --> macroscópica)
- ▶ Uroculturas: negativas / polimicrobianas
- ▶ Eco renal: N
- ▶ R/ gentamicina tópic; cotrimoxazol; desparasitação; cefuroxime axetil



- ▶ **Rabdomiossarcoma da bexiga**

## Rapariga, 1 anos

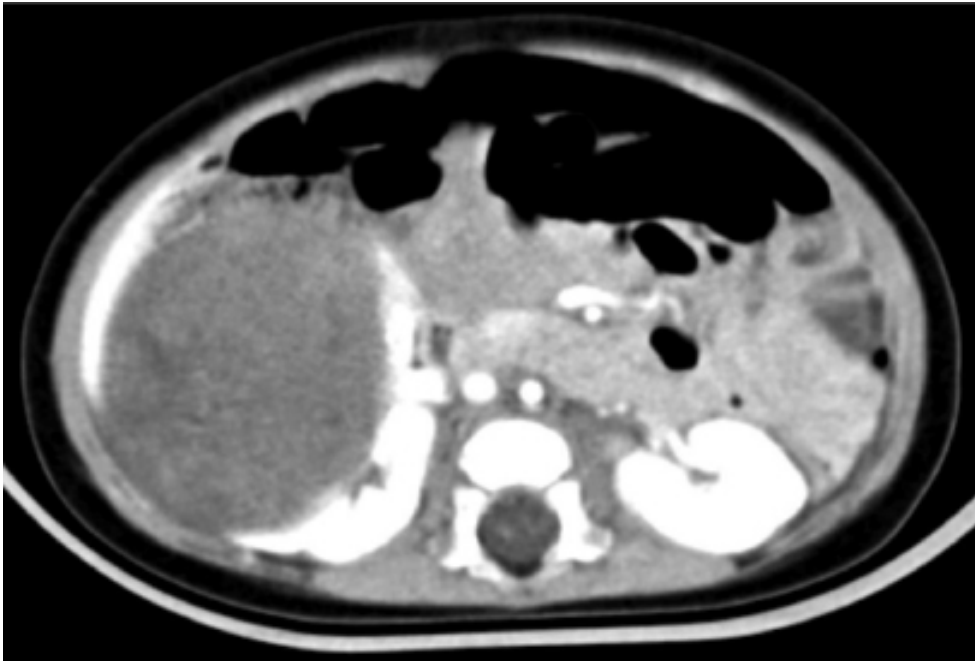
- ▶ Leucorreia (3 semanas)
- ▶ Zaragatoa: E.Coli e Prevotella bivia
- ▶ Amoxicilina → amoxicilina + ac. clavulânico
- ▶ “Massa a sair pela vagina”, anúria
- ▶ EO: massa com 3 cm, tom vermelho/violáceo a exteriorizar-se pelo orifício vagina, aspecto em “cacho de uvas”



- ▶ **Rabdomiossarcoma da vagina**

**Rapaz, 2 meses**

- ▶ Hematúria macroscópica
- ▶ EO: TA 133/77 mmHg (P>95)
- ▶ SU: hematúria, sem leucocitúria ou nitritos; urocultura negativa
- ▶ Eco abdominal: formação nodular com 6,9 cm, no rim direito



- ▶ **Tumor de Wilms**

### Quando pensar em Doença Oncológica

#### ▶ Outros

- ▶ Otite supurada crónica
- ▶ Rinite, Faringite
- ▶ Hipertrofia gengival
- ▶ Alt endócrinas

puberdade precoce

Desaceleração/ aceleração no crescimento

diabetes insipida



### Quando pensar em Doença Oncológica

- ▶ 1ª Abordagem Diagnóstica – “a + curta possível”
  - ▶ Hemograma com ESP
  - ▶ VS
  - ▶ Acido úrico, LDH
  - ▶ Ecografia (abdominal, tecidos moles, ...)
  - ▶ Radiografia (torax,...)
  - ▶ TC (CE)
  
- ▶ Contato precoce com Oncologia Pediátrica!

## Quando pensar em Doença Oncológica...

Doença Oncológica  
na Criança

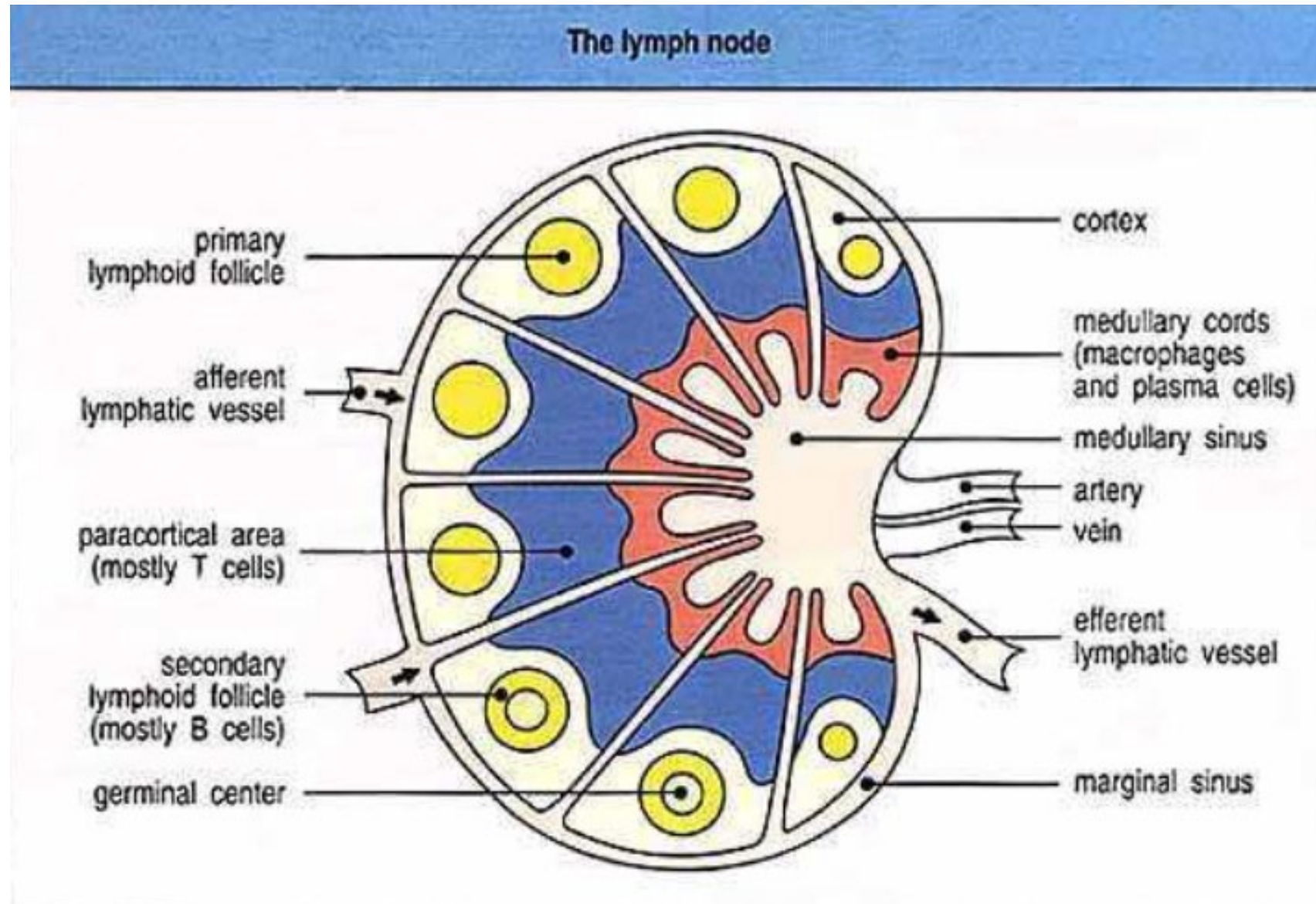
na apresentação inicial  
pode evocar outros  
diagnósticos + comuns.

Atenção aos sinais / sintomas  
ou evolução atípicos!

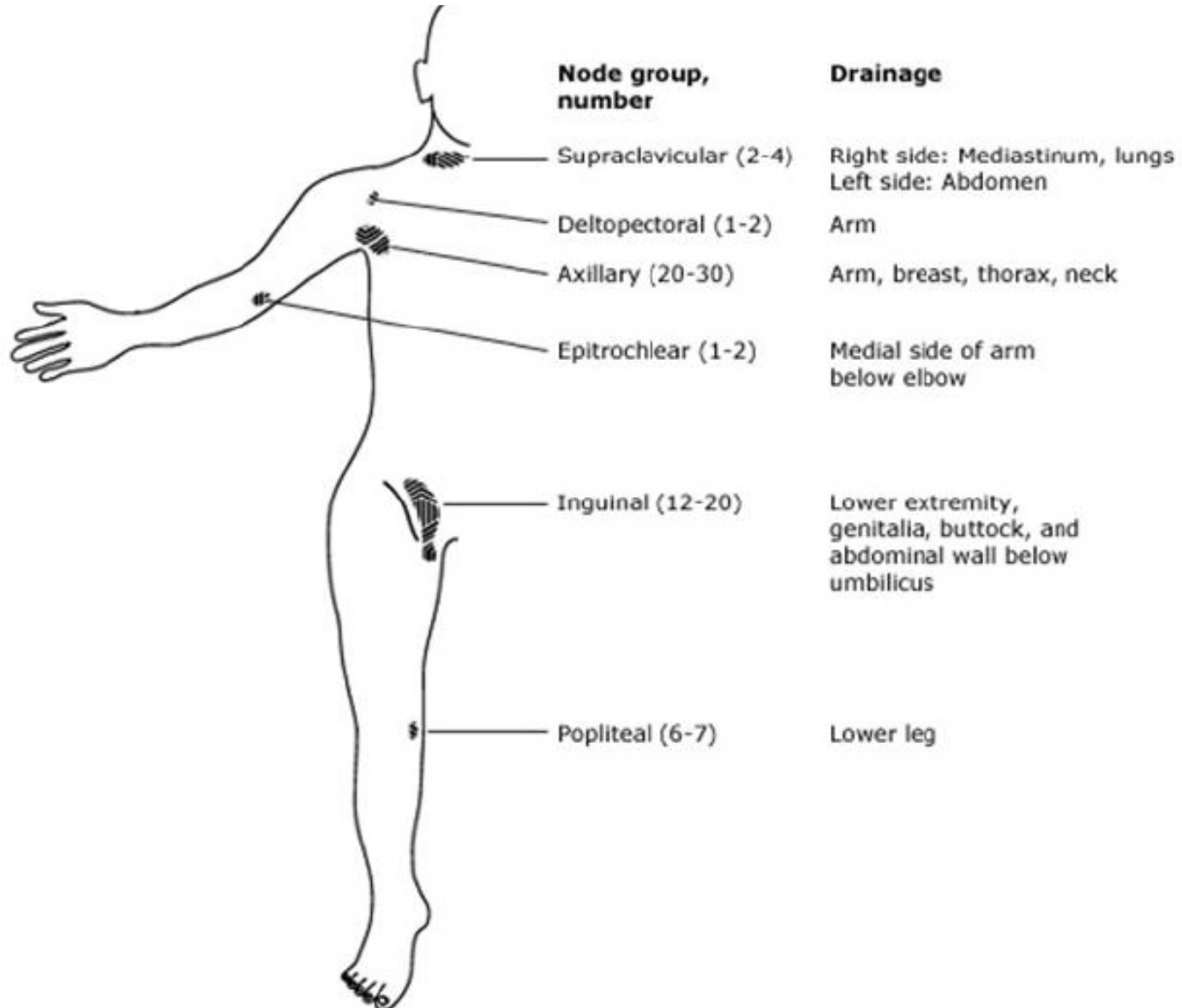
## Adenopatias

Alexandra Paúl

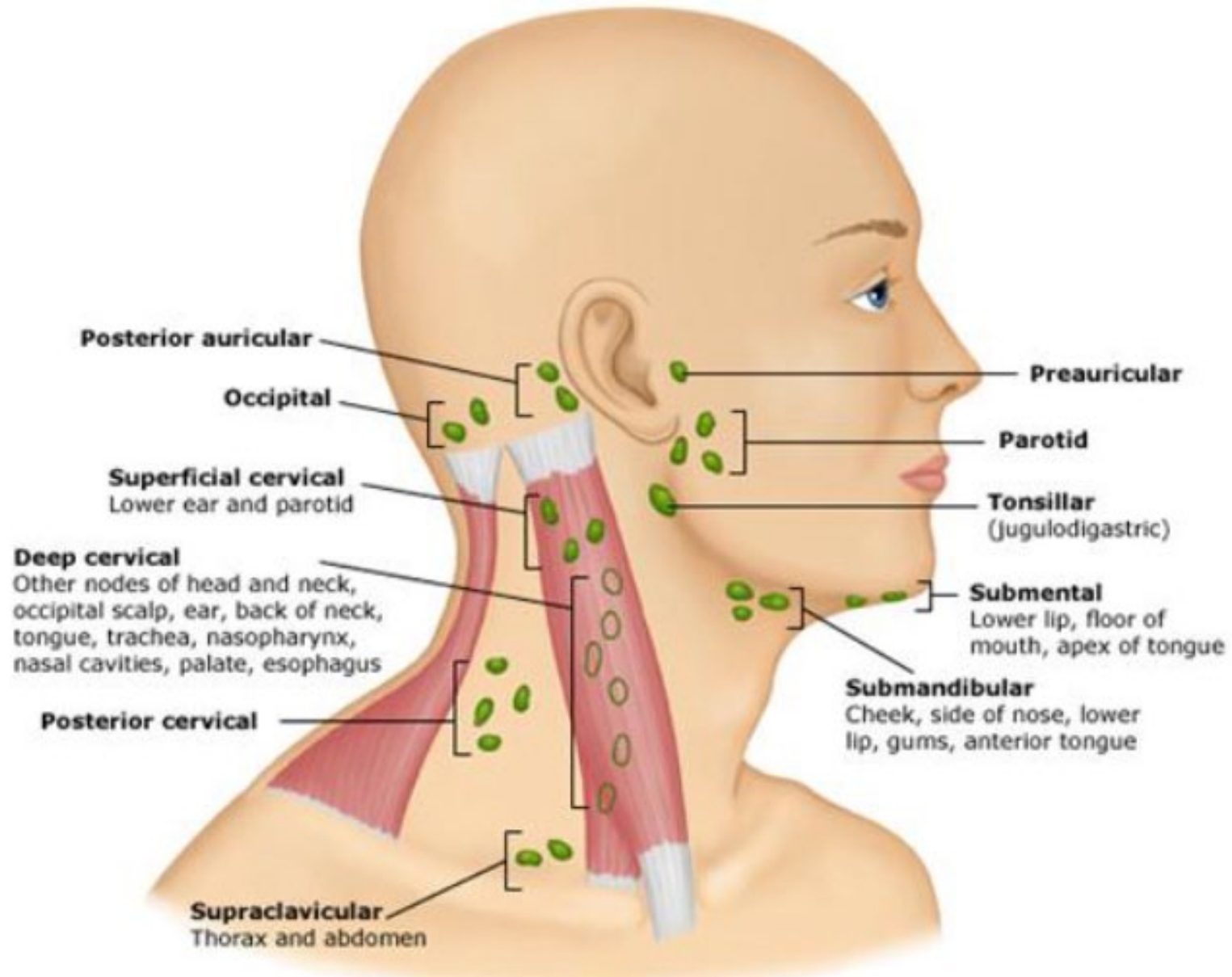
## ANATOMIA DO GÂNGLIO LINFÁTICO



## SISTEMA LINFÁTICO SUPERFICIAL



## CABEÇA E PESCOÇO



### DEFINIÇÃO

#### ▶ **Gânglio normal**

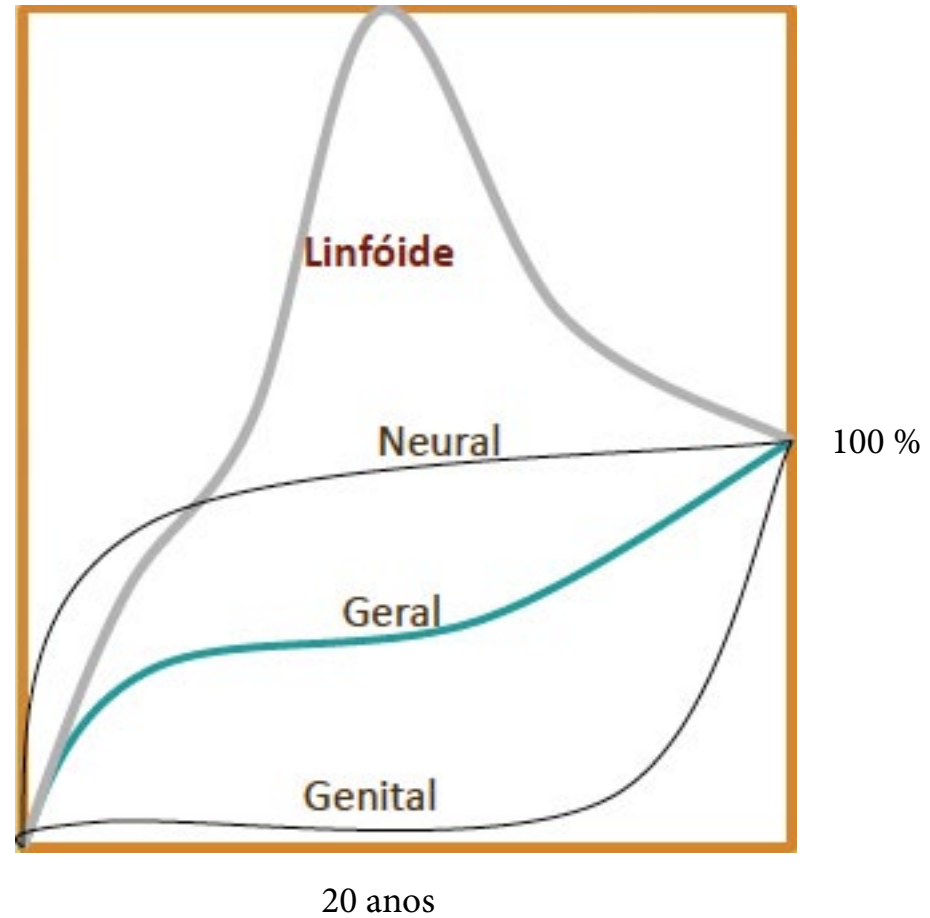
- ▶ Diâmetro < 1 cm, excepto:
  - epitrocleares 0,5 cm
  - inguinais 1,5 cm
- ▶ Forma alongada (feijão)
- ▶ Consistência mole
- ▶ Sinais inflamatórios ausentes
- ▶ Não aderente aos planos profundos e superficiais

- Cervicais posteriores
- Supra-claviculares

## EVOLUÇÃO SISTEMA LINFÁTICO

### PADRÃO DE NORMALIDADE

- ▶ Recém-nascido
- ▶ Aumento fisiológico durante a infância
- ▶ Atrofia na puberdade



## PADRÃO DE NORMALIDADE - IDADE

Gânglios palpáveis	RN	< 2 anos*	> 2 anos*
Cervical	+	++	++
Auricular posterior	-	+	-
Occipital	-	++	+
Submandibular	-	+	++
Supraclavicular	-	-	-
Axilar	+	+++	+++
EpitrocLEAR	-	-	-
Inguinal	+	+++	+++
Poplítea	-	-	-
Nenhuma	++	++	++

\*Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. Clin Pediatr 1983

### **PATOGÉNESE**

- ▶ Proliferação das células ganglionares em resposta a estímulo antigénico ou transformação maligna.
- ▶ Entrada de células exógenas no gânglio linfático.
- ▶ Depósito de material estranho nas células histiocitárias.
- ▶ Engurgitamento vascular e edema secundário à libertação de citocinas.
- ▶ Supuração secundária a necrose tecidular.

## PATOGÉNESE

- ▶ Quisto do canal do tiroglossso
- ▶ Quisto das fendas branquiais
- ▶ Higroma quístico
- ▶ Nódulo do esternocleidomastóideo
- ▶ Nódulo da tiróide
- ▶ Infecção ou litíase das glândulas salivares
- ▶ Hemangioma, linfangioma, lipoma
- ▶ Hérnia inguinal



Quisto das fendas branquiais

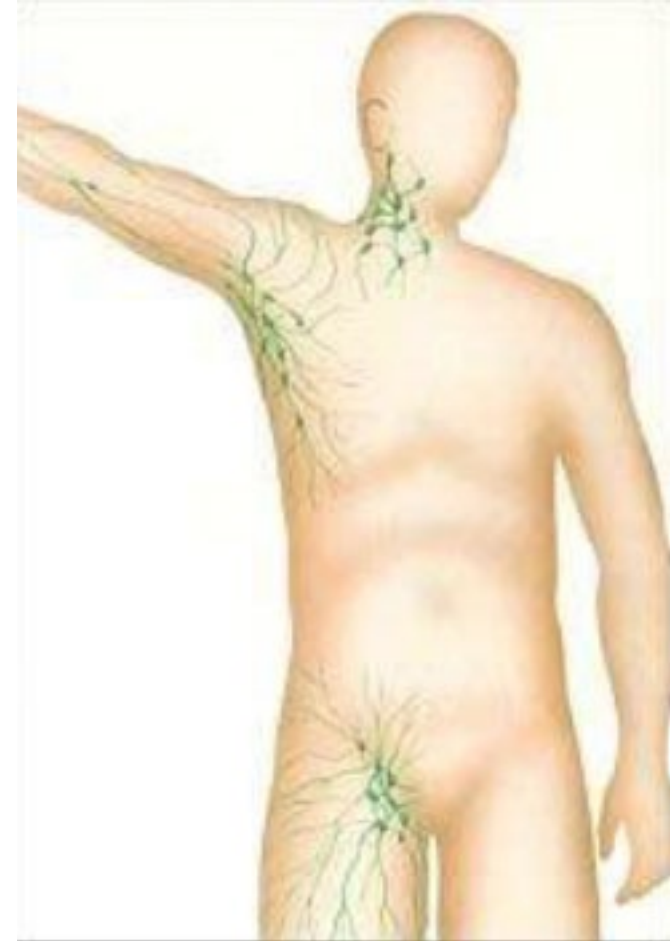


Quisto do Canal do Tiroglossso



### ADENOPATIAS

- ▶ **Localizadas:** num grupo regional
- ▶ **Generalizadas:**  $\geq 2$  regiões não contíguas do organismo
- ▶ **Agudas** (evolução  $< 2$  semanas)
- ▶ **Sub-agudas; crónicas** (evolução  $> 2$  semanas)



### **HISTÓRIA CLÍNICA**

- ▶ Início, duração e localização da(s) adenopatia(s)
- ▶ Sinais e sintomas:
  - ▶ Clínica associada (sintomas respiratórios, GI...)
  - ▶ Sintomas constitucionais (febre, perda ponderal, sudorese)
- ▶ Epidemiologia:
  - ▶ Contactos com pessoas doentes (CMV, EBV, TB...)
  - ▶ Contacto com animais; ingestão de leite não-pasteurizado ou carnes mal cozinhadas

### **HISTÓRIA CLÍNICA**

- ▶ Comportamentos de risco (infecção por HIV)
- ▶ Medicação
- ▶ História vacinal
- ▶ Viagens recentes
- ▶ Antecedentes: história de asma, infecções recorrentes, doenças auto-imunes

## EXAME OBJECTIVO

**Localização**

**Tamanho**

**Consistência**

**Adenopatia**

**Sinais inflamatórios**

**Mobilidade**

### **CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS**

- ▶ Forma: ovalada, redonda
- ▶ Consistência: mole, borracha, dura, pétrea
- ▶ Aderência: móvel, aderente aos planos superficiais e/ou profundos
- ▶ Sinais inflamatórios:
  - ▶ Dor
  - ▶ Rubor
  - ▶ Calor
- ▶ Número: única e isolada, várias, conglomerado

### **CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS**

#### → **Forma:**

##### ▶ Ovalada:

- ▶ normal
- ▶ forma habitual do gânglio é alongada
- ▶ presente nas adenopatias com características não suspeitas

##### ▶ Redonda:

- ▶ presente em gânglios de características suspeitas
- ▶ sugere malignidade

### **CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS**

#### → **Consistência:**

##### ▶ Mole:

- ▶ normal, consistência habitual do gânglio (duro-elástica)
- ▶ adenopatias com características "inocentes"

##### ▶ Dura / pétrea:

- ▶ gânglios de características suspeitas
- ▶ sugere malignidade (fibrose)

##### ▶ Com flutuação:

- ▶ adenopatias infectadas (adenofelimão)

### **CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS**

#### → **Aderência:**

##### ▶ Mole:

- ▶ gânglio normal é móvel no espaço sub-cutâneo
- ▶ adenopatias com características não suspeitas são móveis ou com pouca aderência aos tecidos adjacentes

##### ▶ Fixa:

- ▶ ++ gânglios características suspeitas (pouco móveis ou aderentes aos planos superficiais e profundos)
- ▶ sugere malignidade
- ▶ podem também fixar-se uns aos outros

### CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS

#### → **Sinais inflamatórios:**

##### ▶ Dor:

- ▶ + adenopatias reactivas
- ▶ +++ adenopatias infectadas
- ▶ pode existir, de forma ligeira, nas adenopatias suspeitas (estiramento da cápsula do gânglio por infiltração tumoral)

##### ▶ Eritema:

- ▶ ++ adenopatias infectadas (por vezes associada a fluctuação)

##### ▶ Calor:

- ▶ ++ adenopatias infectadas, com outros sinais inflamatórios



### CARACTERIZAÇÃO DAS ADENOPATIAS

#### ▶ Adenopatias reactivas:

- ▶ moles, duro-elásticas, móveis, sinais inflamatórios ligeiros

#### ▶ Adenopatias “infectadas” / adenite:

- ▶ Isoladas (únicas), assimétricas (unilateralidade), dolorosas, quentes, eritematosas, menos móveis que as reactivas, podem ter fluctuação

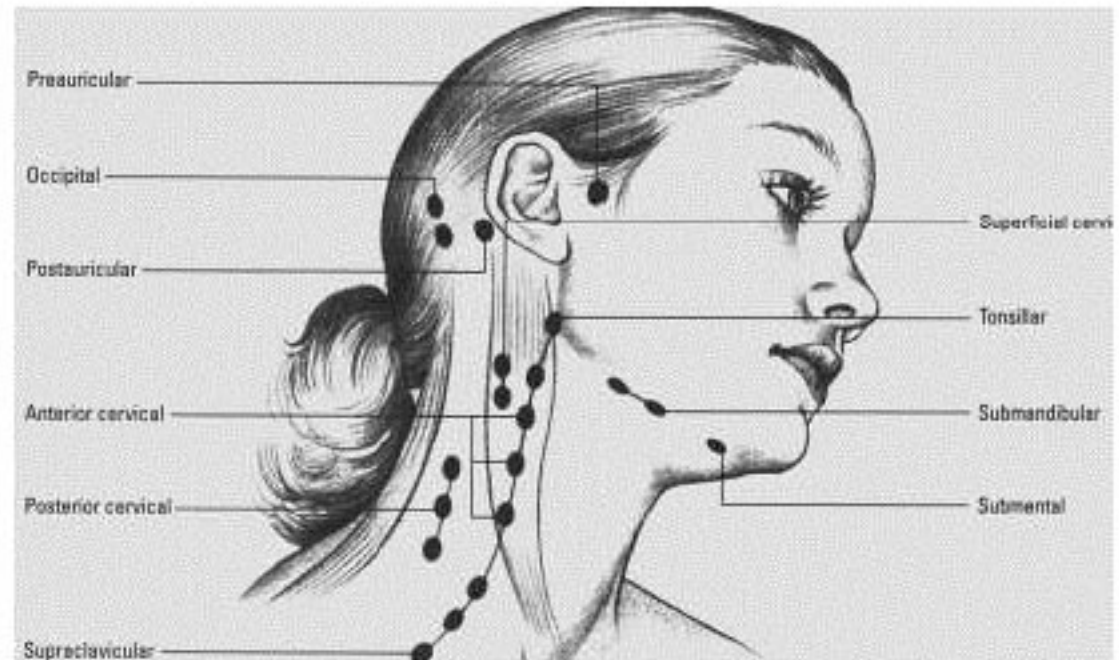
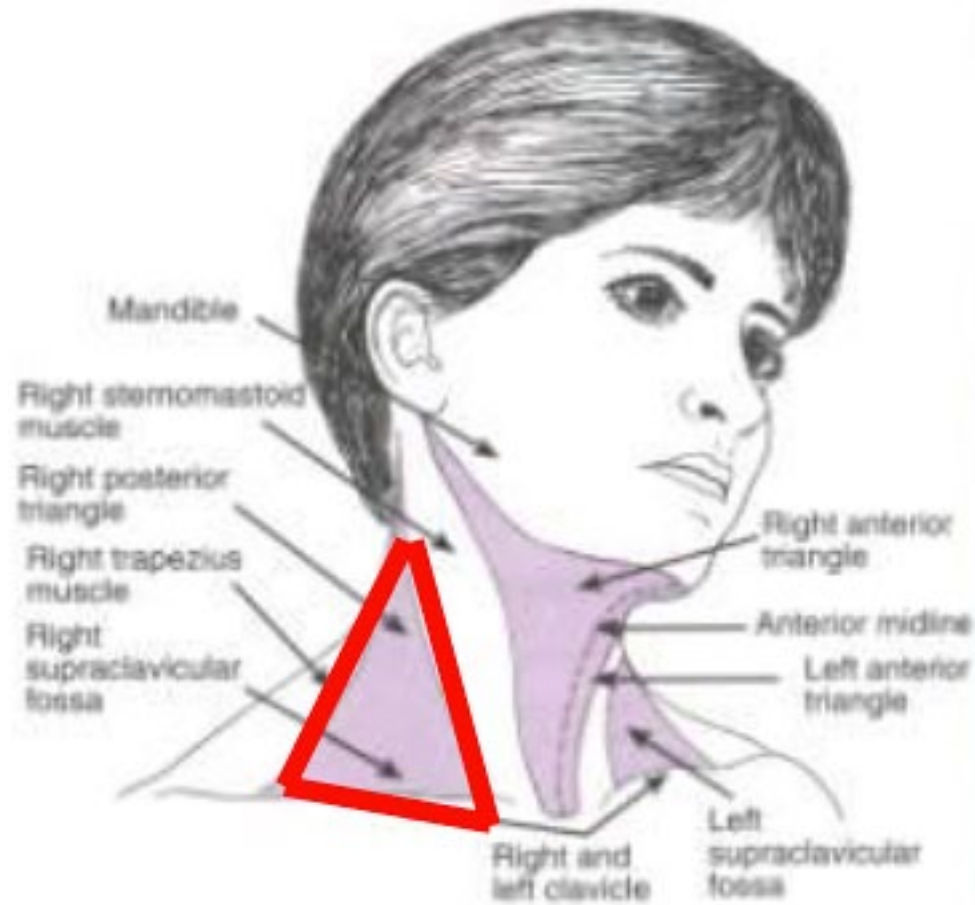
#### ▶ Adenopatias com suspeita de malignidade:

- ▶ Consistência dura ou pétrea, fixas e aderentes aos planos superficiais e profundos

### **EXAME OBJECTIVO**

- ▶ Peso (perda ponderal >10% )
- ▶ Cabeça (infecções do escalpe, hiperémia da conjuntiva, escaras...)
- ▶ ORL (cáries e abscessos dentários, lesões aftosas ou vesiculares, hiperémia amigdalina, obstrução nasal, lesões herpéticas...)
- ▶ Tórax (auscultação pulmonar)
- ▶ Abdómen (hepatoesplenomegália, massa abdominal,...)
- ▶ Pele (lesões, exantemas, picadas, arranhadelas, escaras ...)

## ADENOPATIA CERVICAL



## EXAME OBJECTIVO

Agudas Bilaterais

- ▶ **Infecção vírica** das VAS ++
- ▶ Reactivas
- ▶ Se episódios próximos pode não haver redução das adenopatias

Moles  
Móveis  
Algo dolorosas

## ADENOPATIA CERVICAL

Aguda Unilateral



Isolada,  
sinais inflamatórios ++  
pode ter flutuação

- ▶ Etiologia **bacteriana** é a mais comum:
  - ▶ S. aureus ou Strep pyogenes
  - ▶ Anaeróbios (patologia periodontal)
- ▶ Locais mais atingidos:
  - ▶ **Submandibular (50 – 60%)**
  - ▶ Cervical superior (25 – 30%)
  - ▶ Submentoniana (5 – 8%)
  - ▶ Occipital (3 – 5%)
  - ▶ Cervical baixo (2 – 5%)



## ADENOPATIA CERVICAL

Sub-aguda / Crónica Bilateral



- ▶ **Infecção a EBV ou CMV**
- ▶ Outras causas:
  - ▶ Tuberculose
  - ▶ Toxoplasmose (generalizada)
  - ▶ Infecção HIV (generalizada)

## ADENOPATIA CERVICAL

Sub-aguda / Crónica Unilateral



- ▶ **Doença da arranhada do gato** (*B. henselae*)
- ▶ Toxoplasmose
- ▶ Infecção por micobactérias não tuberculosas
  - *M. avium intracellulare* e *M. scrofulaceu*
- ▶ Tuberculose



## ADENOPATIAS CERVICAIS (ETIOLOGIA INFECCIOSA)

	Comuns	Pouco frequentes
<b>Agudas unilaterais</b>	S. aureus SGA Anaeróbios  Febre Escaro-nodular	SGB B. Henselae Tularémia*
<b>Agudas bilaterais</b>	vírus SGA	HHV6 e HHV7• Parvovírus B19•
<b>Crónicas unilaterais</b>	Mycobactérias atípicas D. da arranhadela do gato	Toxoplasmose• Tuberculose• Actinomicose
<b>Crónicas bilaterais</b>	EBV CMV•	Toxoplasmose• VIH• Sífilis•

\*A infecção pode persistir de forma crónica

- Frequentemente associada a adenopatias generalizadas

### ADENOPATIAS CERVICAIS (ETIOLOGIA NÃO INFECCIOSA)

#### Neoplasias

- Linfomas
- Leucemia
- Metastáticas
  - Neuroblastoma
  - Rabdomiossarcoma
  - Carcinoma da Nasofarínge

#### Doenças do Tecido Conjuntivo

- Artrite Idiopática Juvenil
- LES

#### Fármacos

- Fenitoína, Carbamazepina, Atenol,  
Alopurinol, Cefalosporinas...

#### Várias

**D. Kawasaki**

**PFAPA**

Pós-vacinação: BCG, VASPR e varicela

D. Kikuchi

Histiocitoses

D. Castleman

Sarcoidose

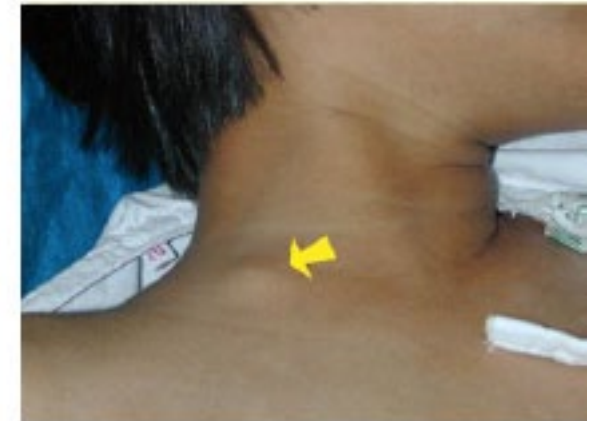


**ADENOPATIA SUPRACLAVICULAR**

Suspeita de malignidade



**INVESTIGAR**



### ADENOPATIA AXILAR

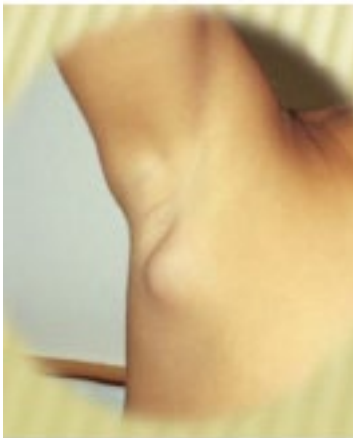
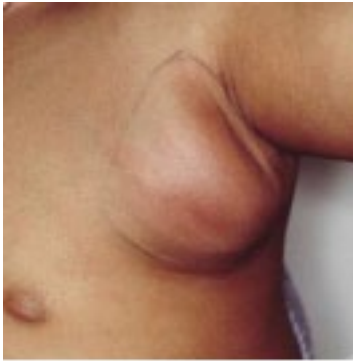


#### Gânglios axilares:

1. Central
2. Lateral
3. Peitoral
4. Infraclavicular
5. Sub-escapular

### ADENOPATIA AXILAR

#### D. Arranhadela do gato



- ▶ *Bartonella henselae*
- ▶ Adenopatia  
axilar (50%)  
cervical (25%)  
epitrocLEAR  
inguinal
- ▶ Sinais inflamatórios
- ▶ Fistulização

### ADENOPATIA AXILAR

BCGite



- ▶ Adenopatia axilar (+ freq.) e/ou supraclavicular
- ▶ Surge semanas a meses após inoculação
- ▶ Não dolorosa
- ▶ Supurativa ou não
- ▶ Calcificação

### ADENOPATIA EPITROCLEAR



Palpação da região proximal e ligeiramente anterior ao epicôndilo medial.

- ▶ Tamanho > 0,5 cm
- ▶ Índice de suspeição de **malignidade** elevado
- ▶ Procurar lesões nas áreas de drenagem associadas para despiste de outras causas não patológicas



### ADENOPATIA INGUINAL

- ▶ Frequentemente bilaterais e em contexto de linfadenopatia generalizada secundária a processos infecciosos
- ▶ Quando volumosas em crianças com idade < 2 anos



INVESTIGAR

DD com hérnia inguinal;  
testículos ectópicos ou retrácteis



### ADENOPATIAS GENERALIZADAS

#### EBV

- ▶ Cervicais (95%)
  - Posteriores (+++); anteriores (++)
  - Isoladas ou conglomerados
  - Duro-elásticas
  - Pouco dolorosas
  - Sem outros sinais inflamatórios

- ▶ Generalizadas

- ▶ Esplenomegália moderada (75%)
- ▶ Hepatomegália

- ▶ Faringo-amigdalite (+++)
- ▶ Obstrução respiratória alta (+)
- ▶ Exantema (+)

#### CMV

- ▶ Cervicais (75%)

- ▶ Hepatoesplenomegália (++)

- ▶ Obstrução respiratória alta (++)
- ▶ Exantema (++)

### ADENOPATIAS GENERALIZADAS

**Vírus** EBV, CMV, HSV, VZV,  
Adenovírus, VHB e VIH

**Bactérias** Tuberculose, Brucelose,  
Tularémia e Leptospirose

**Fungos** Coccidioidomicose  
e Blastomicose

**Espiroquetas** Sífilis, D. Lyme

**Parasitas** Toxoplasmose,  
Leishmaníase e Malária

**Neoplásicas** Linfomas, Leucemias,  
Neuroblastoma  
Rabdomiossarcoma

**Imunológicas** LES, AIJ, Doença do Soro,  
anemias auto-imunes,  
Def. adesão leucócitos

**Metabólicas** Gaucher e Niemann-Pick

**Fármacos** Fenitoína, fenobarbital,  
carbamazepina, ...

**Outras** Sarcoidose, Linfohistiocitose  
Hemofagocítica, D. Castleman,  
H. células Langerhans, D.Rosai- Dorfman

### ADENOPATIAS

A MAIORIA DAS ADENOPATIAS EM IDADE PEDIÁTRICA É REACTIVA



INVESTIGAÇÃO NÃO É NECESSÁRIA



### QUANDO INVESTIGAR

- ▶ Investigação deve ser adequada e orientada em função da situação clínica e do exame físico
- ▶ Pode haver necessidade de investigar por etapas



A investigação necessária **depende do contexto clínico** de cada doente

### ECOGRAFIA

- ▶ Não deve ser pedida por rotina
- ▶ Útil em determinados contextos

### **INVESTIGAÇÃO**

- ▶ Hemograma com esfregaço de sangue periférico
- ▶ VS
- ▶ pCr, LDH e ácido úrico, função hepática
- ▶ Serologias: EBV, CMV, HSV, HIV
- ▶ Culturas
- ▶ Pesquisa de outros microorganismos (*T. gondii*, *bartonella henselae*; *brucella*; histoplasma, etc)
- ▶ Avaliação da auto-imunidade
- ▶ Prova tuberculínica
- ▶ Radiografia do tórax
- ▶ Ecografia
- ▶ Observação ORL

### QUANDO INVESTIGAR

Adenopatias generalizadas



- ▶ No contexto de infecção vírica
- ▶ Sem clínica contraditória
- ▶ Estado geral conservado (Ø sintomas alarme)



Vigiar 2 a 3 semanas



- ▶ Investigação analítica:
  - Hemograma e VS / ESP
  - Bioquímica com LDH e Ác Úrico
  - Serologias
- ▶ Radiografia do Tórax

## QUANDO INVESTIGAR

### Adenopatias sub-agudas



- ▶ Sem evidência óbvia de adenopatia reaccional
- ▶ Após prova terapêutica com AB adequado
- ▶ Após período de vigilância sem regressão (2 – 4 semanas)



### Adenopatias suspeitas



- ▶ Investigação básica: +
  - ▶ Hemograma e VS / ESP
  - ▶ Bioquímica com LDH e Ác Úrico

### **QUANDO INVESTIGAR**

- ▶ Drenagem e cultura com TSA
- ▶ Serologias grupo TORCH + EBV
- ▶ Outras serologias
- ▶ Outros exames (podem ser pedidos fora do contexto de urgência):
  - ▶ Ecografia
    - Características (diâmetro transversal, morfologia, contornos, ecotextura, formação de abscesso, fístulas, calcificações)
    - Número de adenopatias envolvidas
    - DD com situações que “mimetizam” adenopatias
  - ▶ Prova Tuberculínica

## QUANDO INVESTIGAR

Adenopatias com determinada localização



- ▶ Supra-claviculares
- ▶ Cervicais baixas
- ▶ Inguinal (grande) na criança < 2 anos

▶ **Investigação básica:**

- ▶ Hemograma e VS
- ▶ BQ com LDH e Ác Úrico

▶ **Radiografia do Tórax**

- ▶ (Supra-claviculares / cervicais baixas)

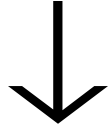


**ONCOLOGIA  
PEDIÁTRICA**

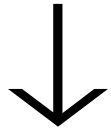
### **ADENOPATIAS PATOLÓGICAS – ÍNDICE DE SUSPEITA ELEVADO**

- ▶ **Supraclaviculares**
- ▶ **Inguinais volumosas (< 2 anos)**
- ▶ **Se após antibioterapia persistem:**
  - Adenopatias volumosas
  - Adenopatias redondas
  - Conglomerados adenopáticos
  - Duras / pétreas / elásticas
  - Fixas / aderentes aos planos profundos
- ▶ **Se após antibioterapia aumentam**
- ▶ **Adenopatias hilares e/ou mediastínicas**
- ▶ **Sintomas ou sinais de doença sistémica associados**
  - febre, perda ponderal, astenia,
  - dor óssea, suores nocturnos,
  - adenopatias generalizadas,
  - hepatomegália, esplenomegália
- ▶ **Alterações nas linhas celulares (hemograma)**
- ▶ **VS aumentada**
- ▶ **Ácido úrico e LDH aumentados**
- ▶ **Alterações radiológica**

**ÍNDICE DE SUSPEITA ELEVADO**



**CENTRO DE REFERÊNCIA PEDIÁTRICO**



**BIÓPSIA EXCISIONAL / ASPIRADO MEDULAR**

### **ADENOPATIAS E NEOPLASIAS**

- ▶ Leucemias
- ▶ Linfomas Hodgkin e não-Hodgkin
- ▶ Neuroblastoma
- ▶ Rabdomiossarcoma
- ▶ Neoplasia da tiróide
- ▶ Carcinoma nasofaríngeo
- ▶ Outros



### **LEUCEMIAS E LINFOMAS**

#### ▶ **Adenopatias generalizadas**

LLA (2/3 dos doentes)

LMA (1/3 dos doentes)

Linfomas (raro)

#### ▶ **Adenopatias localizadas**

Linfomas

#### ▶ **Sinais e sintomas constitucionais inespecíficos**

Leucemias

Linfoma de Hodgkin (1/3 têm sintomas B)

Linfoma não Hodgkin

### **LEUCEMIA**

- ▶ Presença de outra clínica predominante
- ▶ Clínica reflecte as citopenias
- ▶ Adenopatias 49% (H.P.C.)

#### Gânglios:

- Pequenos
- Indolores
- Duro-elásticos
- Coalescentes com a evolução

### LINFOMA NÃO HODGKIN

#### ▶ **Linfoma Linfoblástico**

- Massa mediastínica
- ▶ - Adenopatias cervicais (supra- claviculares)

#### ▶ **Linfomas Burkitt**

- Abdominal - menos frequente envolvimento de gânglios periféricos
- Gânglios cervicais "metastáticos" nos linfomas da cabeça/pescoço

#### Adenopatias:

- Indolores
- Aderentes
- Duras
- Conglomerados

### **LINFOMA DE HODGKIN**

- ▶ Adenopatias localizadas cervicais e supra-claviculares (80%)
- ▶ Massa mediastínica 60 %
- ▶ Envolvimento extranodal não contíguo: pulmão, fígado, ossos e MO - 15-20%
- ▶ Presença de sintomas B 1/3 dos doentes

#### Adenopatias:

- Indolores
- Aderentes
- Duras

### EM RESUMO

- ▶ Crianças saudáveis podem ter gânglios palpáveis
- ▶ A maioria das adenopatias → hiperplasia reactiva (etiologia infecciosa)
- ▶ HDA e EO completos ajudam a esclarecer a causa das adenopatias
- ▶ Adenites cervicais agudas de etiologia bacteriana → unilaterais e sinais inflamatórios evidentes → prova terapêutica com AB
- ▶ Adenopatias generalizadas agudas são frequentes (++ MNI) → vigilância clínica se estado geral conservado, Ø cínica contraditória ou sinais alarme
- ▶ Índice de suspeita elevado → referenciar ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

### CASO CLÍNICO 1

- ▶ 3A, adenopatias **cervicais e supra-claviculares** com 2M evolução
  - Bilaterais; aumento progressivo → reg. supraclavicular esquerda
  - Dolorosas, sem outros sinais inflamatórios
- ▶ **Anorexia e sudorese noturna**
- ▶ SU ao D30 → cefuroxime axetil (10 dias) → sem melhoria
- ▶ SU ao D60 → conglomerados **cervicais posteriores bilaterais** (> nº à esquerda, 3cm) e **supra-claviculares à esquerda** (4cm); duros, indolores, pouco móveis em relação aos planos profundos.

### CASO CLÍNICO 1

- ▶ Analiticamente:
  - ▶ Hg – 9,0 g/dl; LDH – 1181 U/l; VS – 49 mm/1<sup>a</sup>h;  
TGO – 230 UI/l; TGP – 332 UI/l
  
- ▶ Serologias
  - ▶ Hepatite B – imune
  - ▶ Hepatite C, HIV 1 e 2 – neg.
  - ▶ Toxoplasmose, EBV, HSV – não imune
  - ▶ Rubéola, CMV – imune
  
- ▶ Marcadores tumorais: NSE 13 ng/ml (n<12,5), restantes Ns

## CASO CLÍNICO 1

Radiografia do Tórax – massa mediastínica ...



### CASO CLÍNICO 1

- ▶ **Ecografia cervical:** “múltiplas adenopatias de morfologia **esferóide** e ecoestrutura hipoecogena com centro mais reflectivo, mas heterogéneo, **nas cadeias ganglionares jugulo-carotídeas, póstero-laterais, sub-mandibulares e supra-clavicular esquerda...**”
- ▶ **Ecografia Abdominal, Renal e Pélvica:** “... adenopatia de morfologia **esferóide**, com centro hiper-reflectivo mas heterogéneo, no **espaço inter-porto-cava.**”

### CASO CLÍNICO 1

#### Bloco Operatório

- Biópsia das adenopatias
- Medulograma e biópsia óssea



#### Anatomia Patológica:

- Processo inflamatório granulomatoso
- sugestivo de **etiologia tuberculosa**

### CASO CLÍNICO 2

- ▶ ♀, 16 A
- ▶ Adenopatias supra-claviculares com 4 M evolução (> há 15 d)
- ▶ Sem outros sintomas (nomeadamente sintomas B)
- ▶ H. Local → Ecografia: “nódulos esplénicos”
  - ↓
- ▶ HPC à entrada:
  - Corada e hidratada, ACP N, Abdómen N, ORL N. Apresenta **conglomerado de adenopatias** visível e deformante na região **supra-clavicular esquerda e cervical baixa**; duro- elásticas, móveis em relação aos planos superficiais e aderentes aos planos profundos.

... Δ?

**CASO CLÍNICO 2**



### CASO CLÍNICO 2

#### ▶ Avaliação analítica:

- ▶ Hemograma: Hg 12,3 g/dl; L  $13.71 \times 10^9/L$ ; Pla<sub>q</sub>  $408 \times 10^9/L$
- ▶ VS 66 mm1<sup>ah</sup>
- ▶ Bioquímica: Ác. úrico 336  $\mu\text{mol/l}$ ; LDH 570 U/L; PCR 4,2 mg/dl. Restante N.

## CASO CLÍNICO 2

Radiografia do Tórax – massa mediastínica ...



### CASO CLÍNICO 2

#### ▶ TAC Toraco-abdomino-pélvica

- ▶ Presença de **conglomerados adenopáticos a nível supraclavicular esquerdo, mediastino superior e anterior e infracarinal**, bem como várias adenopatias a **nível hilar bilateral** compatível com quadro de linfoma
- ▶ A nível **intra-abdominal** algumas formações ganglionares de difícil caracterização
- ▶ Várias **formações nodulares pulmonares bilaterais** sugestivas de lesões secundárias
- ▶ **Lesão blástica do osso ilíaco esquerdo**

#### ▶ PET

- ▶ Presença de adenopatias cervicais / supra-claviculares; conglomerado de adenopatias mediastínico / massa; adenopatoaias intra-abdominais
- ▶ Lesões pulmonares... nódulos esplénicos...

### **CASO CLÍNICO 2**

- ▶ Bloco Operatório
  - ▶ Biópsia das adenopatias
  - ▶ Medulograma
  - ▶ Colocação de cateter central

## CASO CLÍNICO 2

Anatomía Patológica



Linfoma de Hodgkin clásico,  
subtipo esclerose nodular

Estadio IV

## CASO CLÍNICO 3

Menino, 6 anos

Tumefacção axilar



Febre



Tumefacção braço



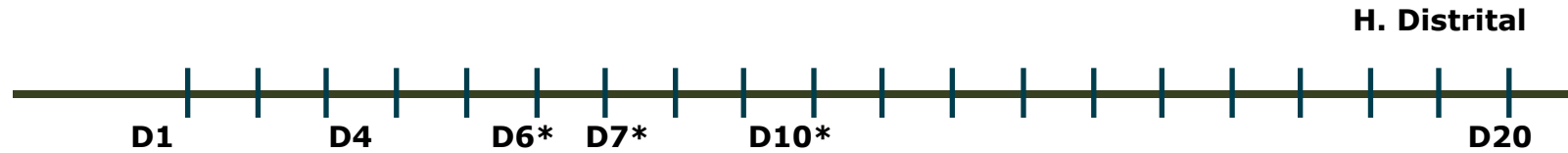
Ferida interdigital  
(lasca de madeira)



Cefadroxil



Flucloxacilina



### CASO CLÍNICO 3

Exame Objectivo

- ▶ **Tumefacção na face anteromedial do terço distal do braço esquerdo**, com 7x6 cm, de consistência duroelástica, aderente aos planos profundos, com dor e calor à palpação
- ▶ **Adenopatia axilar à esquerda**, dolorosa à palpação, com 1,5x1,5cm
- ▶ Ferida no espaço interdigital entre o 2º e 3º dedos em fase de cicatrização
- ▶ Sem hepatoesplenomegália ou outras adenopatias

...  ?

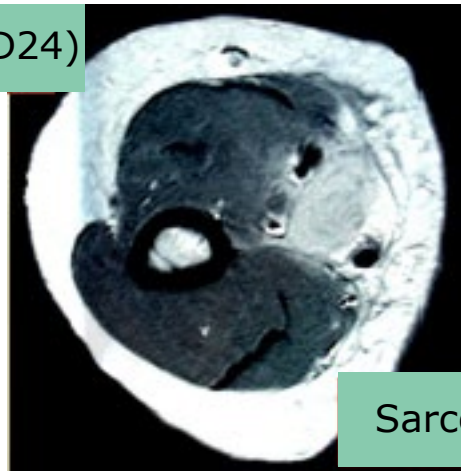
### CASO CLÍNICO 3

- ▶ Avaliação analítica:
  - ▶ Leucócitos  $18,8 \times 10^9/L$  (Neut. –  $11,4 \times 10^9/L$ ; Linf –  $6,1 \times 10^9/L$ )
  - ▶ ESP: raros linfócitos activados
  - ▶ PCR –  $1,07 \text{ mg/dl}$
  - ▶ Serologias:
    - Toxoplasmose imune
    - CMV não imune
    - Bartonella sp. em curso → Eritromicina 50mg/Kg/dia
  
- ▶ Mantoux negativa

### CASO CLÍNICO 3

- **Ecografia do braço:** "... 2 **lesões hipocogêneas sólidas intramusculares**, uma com 33x13mm e outra com 20x15mm ... aparentemente "**inflamatórias**", a maior revelando zona de necrose. A hipótese de **lesões mais agressivas não se pode excluir**. Na axila esquerda, há um complexo adenopático "reaccional".

RMN do braço esquerdo (D24)



Sarcoma tecidos moles ?

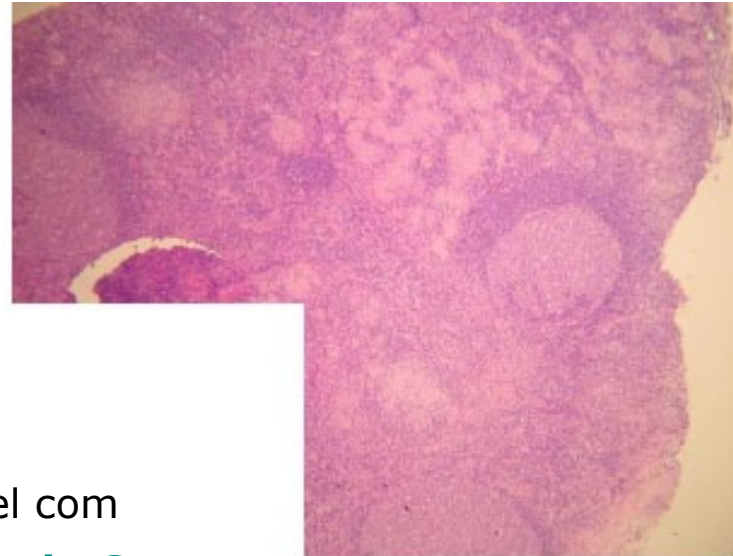
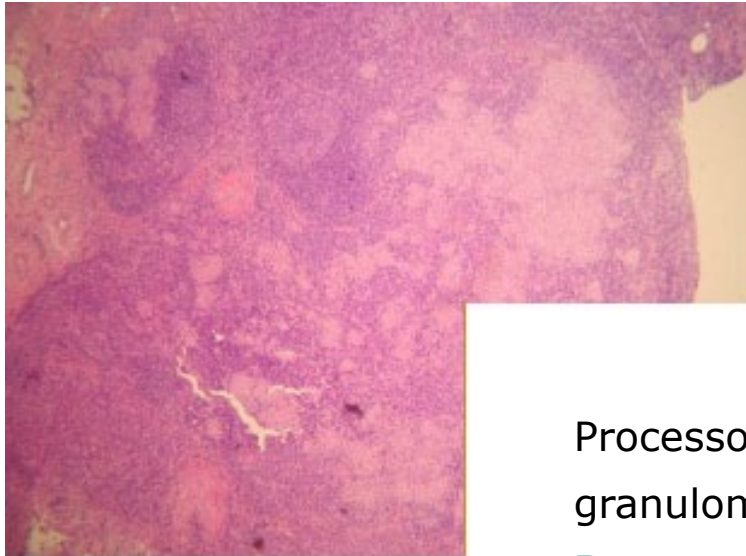
### CASO CLÍNICO 3

#### HPC – Oncologia (D27)

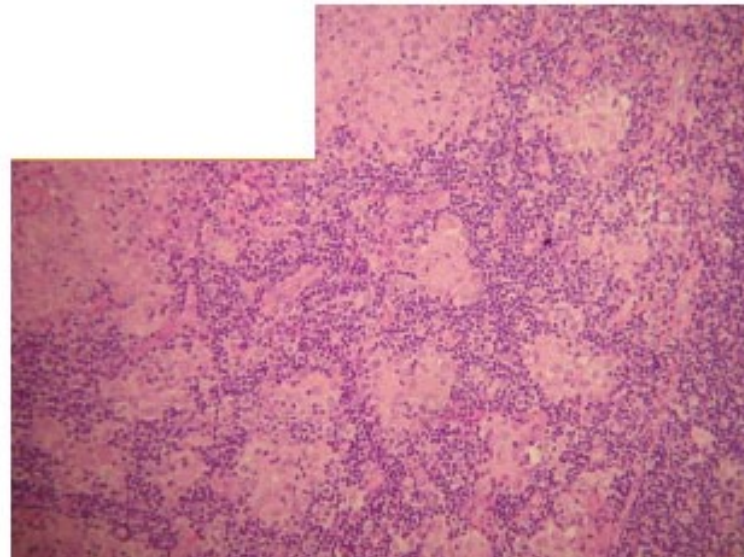
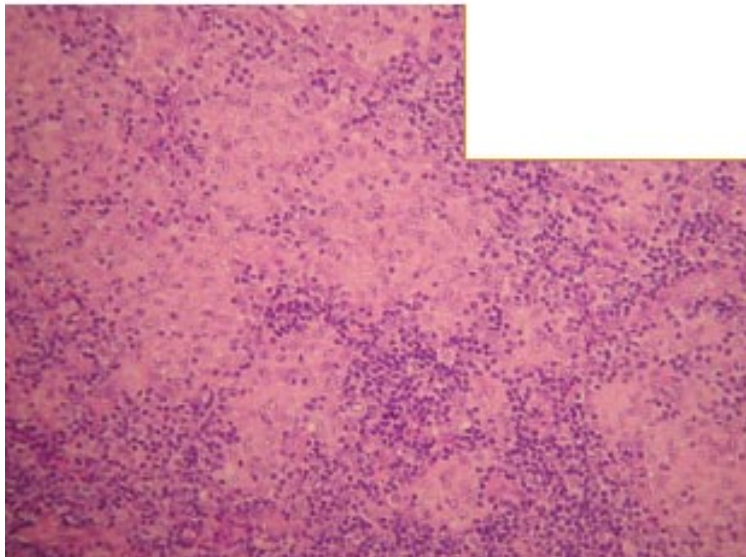


- ▶ Ex. Obj.: 2 massas individualizadas no 1/3 distal braço
- ▶ Rx braço N
- ▶ Eco abdominal N
- ▶ TAC pulmonar N
- ▶ Cintigrafia com tálio
  - ▶ foco de hipervascularização ... fortes suspeitas de corresponder a **lesão tumoral**.

**CASO CLÍNICO 3**



Processo inflamatório  
granulomatoso compatível com  
**Doença da Arranhadela do Gato**



## Tumores Sólidos

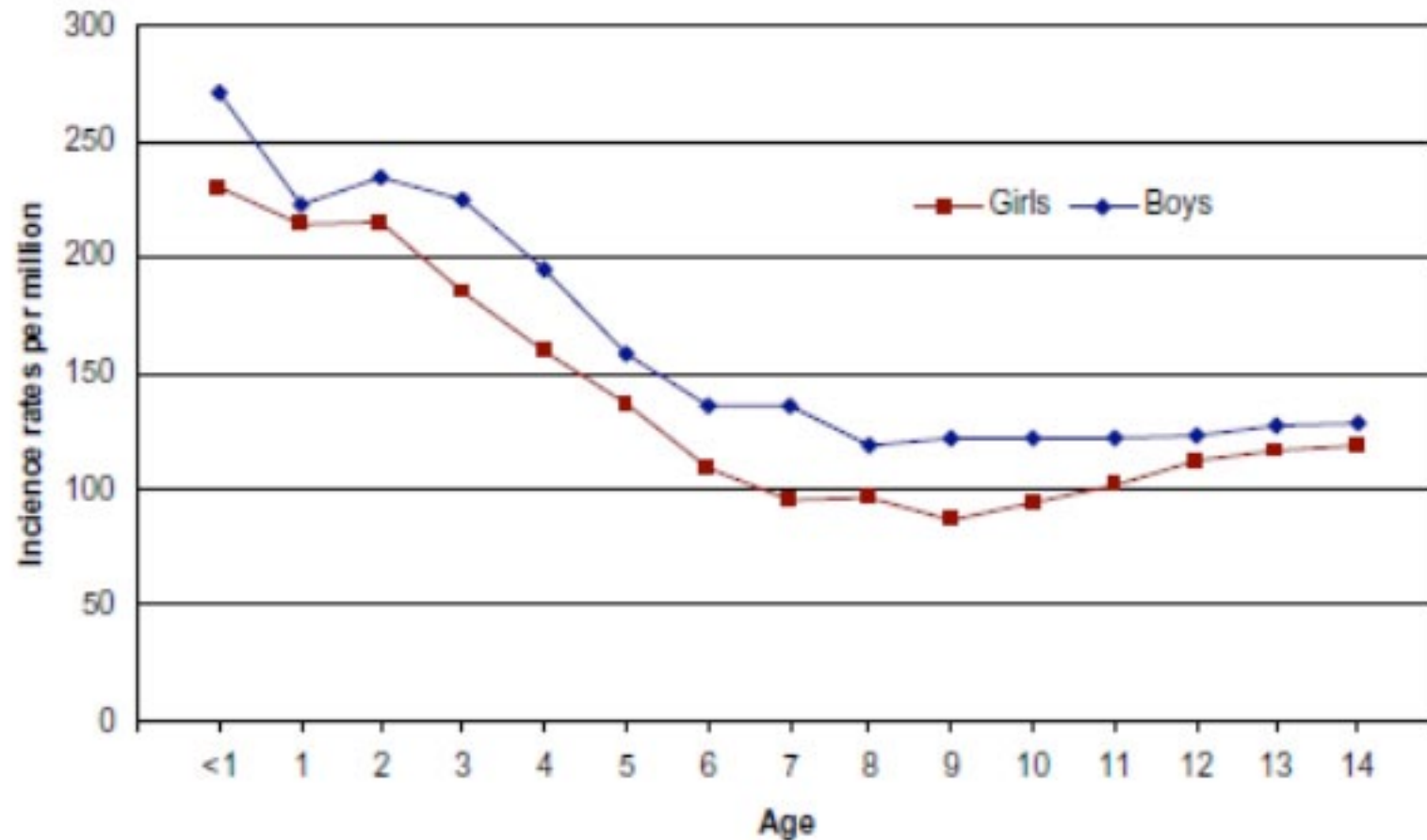
Cláudia Piedade

### **Epidemiología**

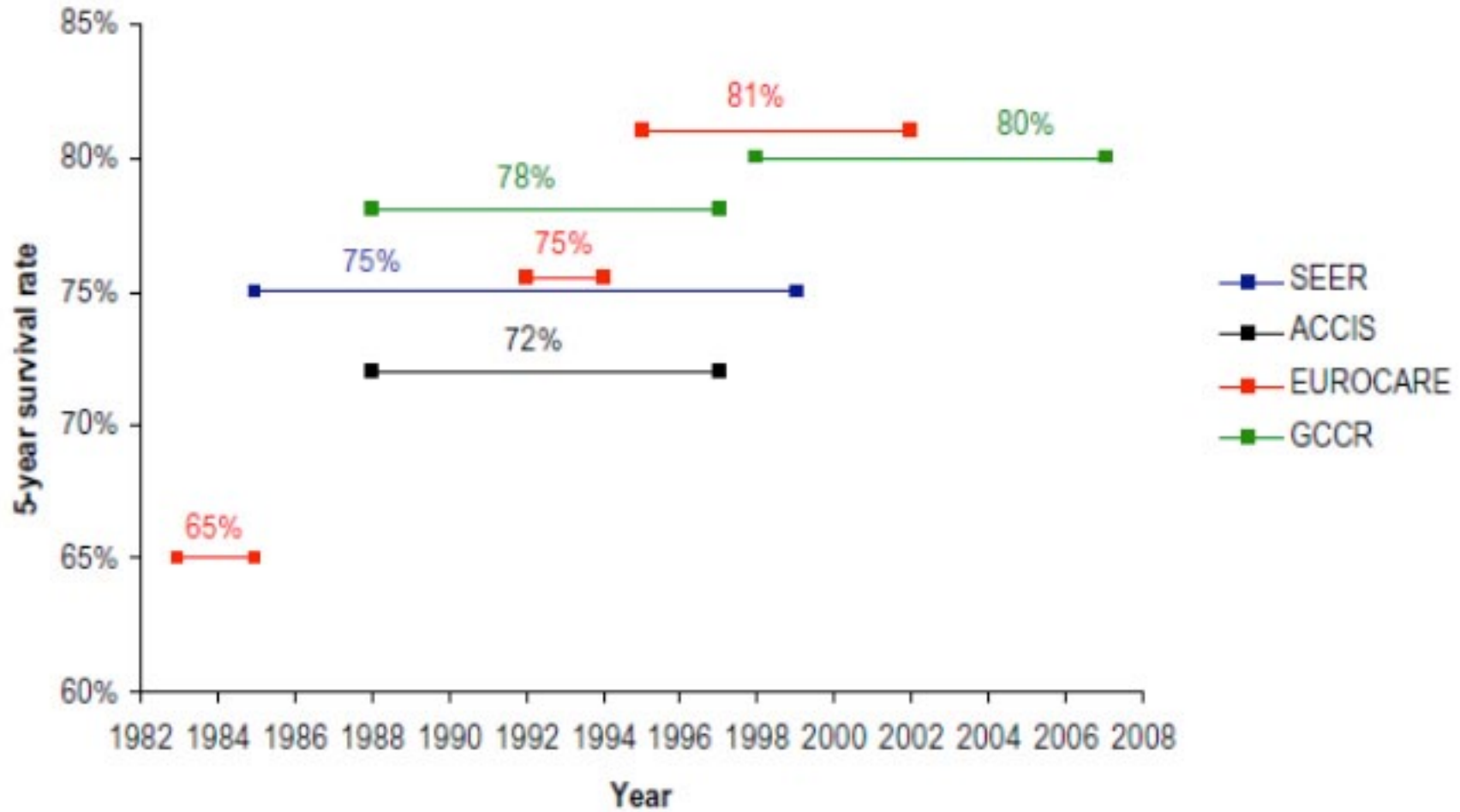
“Over 3,000 children die from cancer yearly in the U.S., more than from AIDS, asthma, diabetes, and cystic fibrosis combined ... so earlier diagnosis and referral can impact outcome”

## Epidemiologia

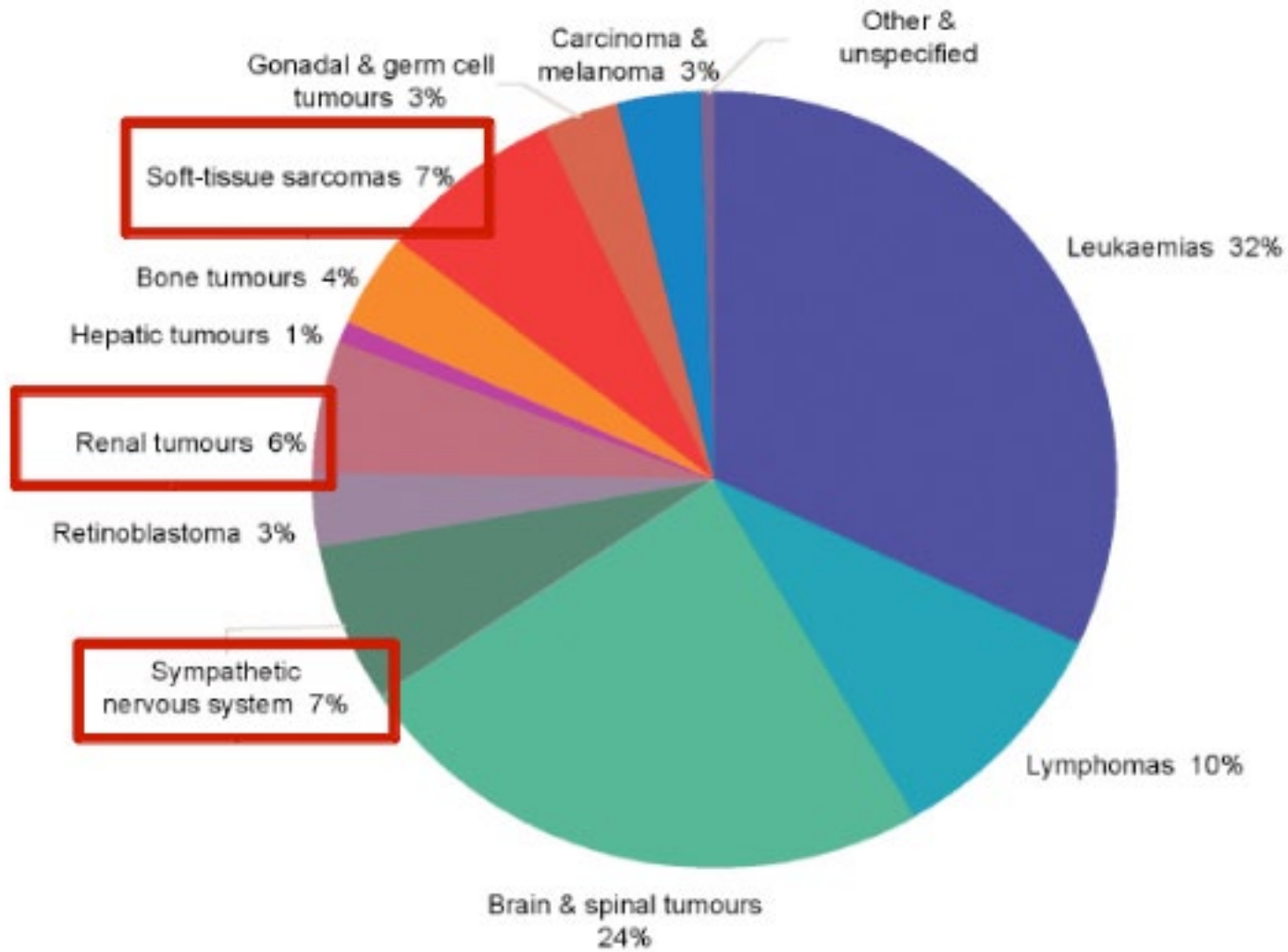
- ▶ Os tumores constituem a 2ª causa de morte na infância
- ▶ Aumento da incidência



## Epidemiología



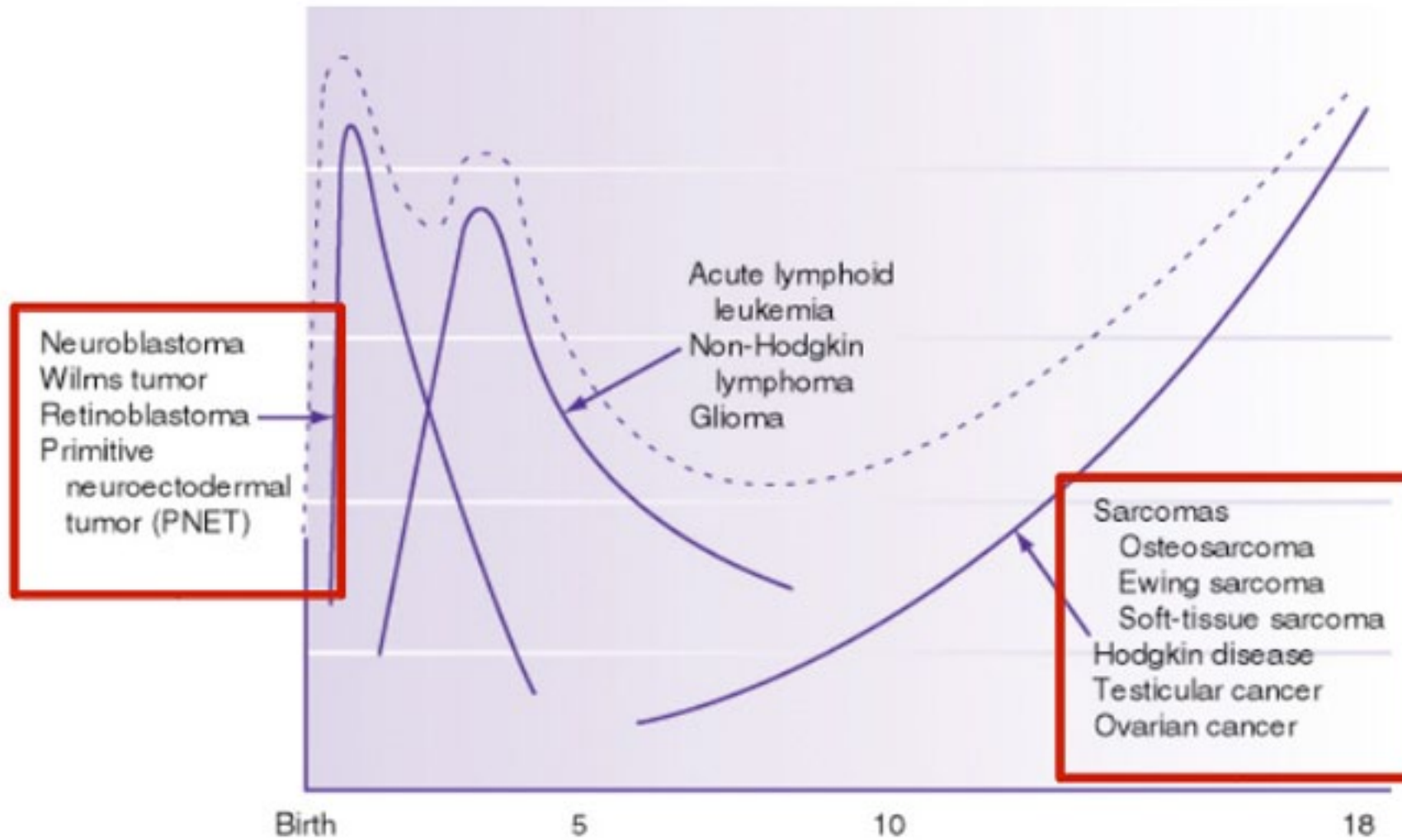
## Epidemiología – Tumores Sólidos



### **Epidemiologia – Tumores Sólidos**

- ▶ 4 fundamentais na infância
  - ▶ Neuroblastoma
  - ▶ Tumor de Wilms
  - ▶ Tumores germinativos
  - ▶ Sarcomas dos tecidos moles
  
- ▶ Diversidade clínica dependente de
  - ▶ Localização do tumor
  - ▶ Tipo de tumor
  - ▶ Idade da criança

Epidemiología – Tumores Sólidos



### Tumores Sólidos

► Massa abdominal

#### Doença Maligna?

+ frequentes

Neuroblastoma  
Tumor de Wilms

Outros

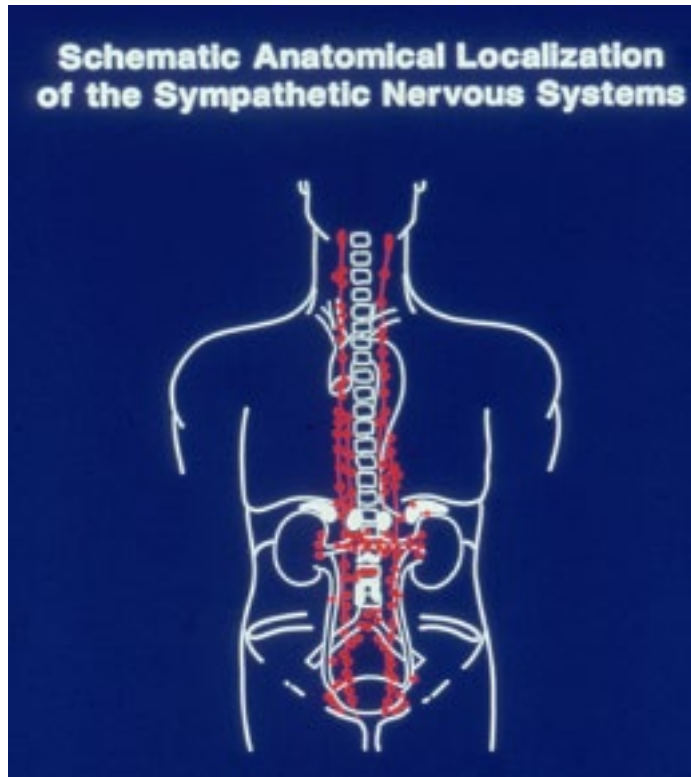
Hepatoblastoma  
Rabdomiossarcoma – pélvico  
Tumor germinativo - pélvico

### **Neuroblastoma - Epidemiologia**

- ▶ Incidência de 1 : 10 000
- ▶ Tumor sólido extracraniano mais frequente, sendo o mais prevalente até ao ano de idade
- ▶ Representa cerca de 7 -10% tumores até aos 15 A, sendo responsável por 15% da mortalidade na infância, por tumores

### Neuroblastoma - Etiologia

Deriva das células da crista neural que migram na embriogénese para formar a medula adrenal e os gg simpáticos de SNS (proliferação neoplásica do sistema neurovegetativo simpático)



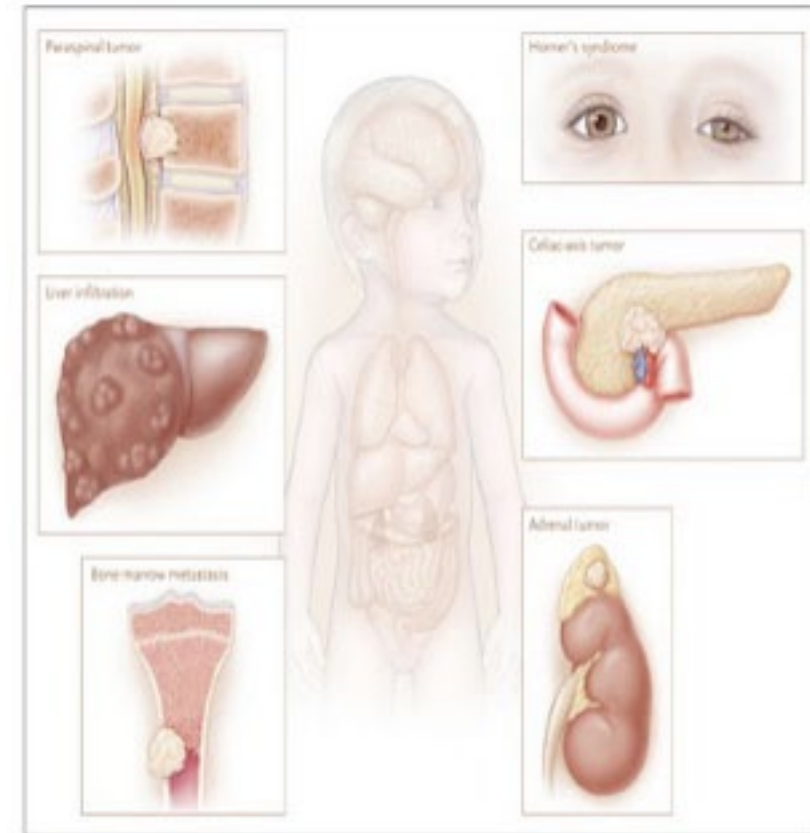
### Neuroblastoma - Clínica

► Variável, reflete localização tumor primário

Localização	%
Cervical	1
Mediastínico	20
Retroperitoneal (medula adrenal)	50
Retroperitoneal (ggs)	25
Pélvico	4

### Neuroblastoma - Clínica

- ▶ Abdominal (75%)
  - ▶ Massa retroperitoneal assintomática
- ▶ Torácico
  - ▶ Achado imagiológico, Síndrome VCS
- ▶ Cervical
  - ▶ Síndrome de Horner
- ▶ Metastático



### Neuroblastoma - Clínica

- ▶ Estadio 4S
  - ▶ Nódulos subcutâneos, hepatomegalia
  - ▶ Sintomatologia geral: anorexia, perda ponderal, febre

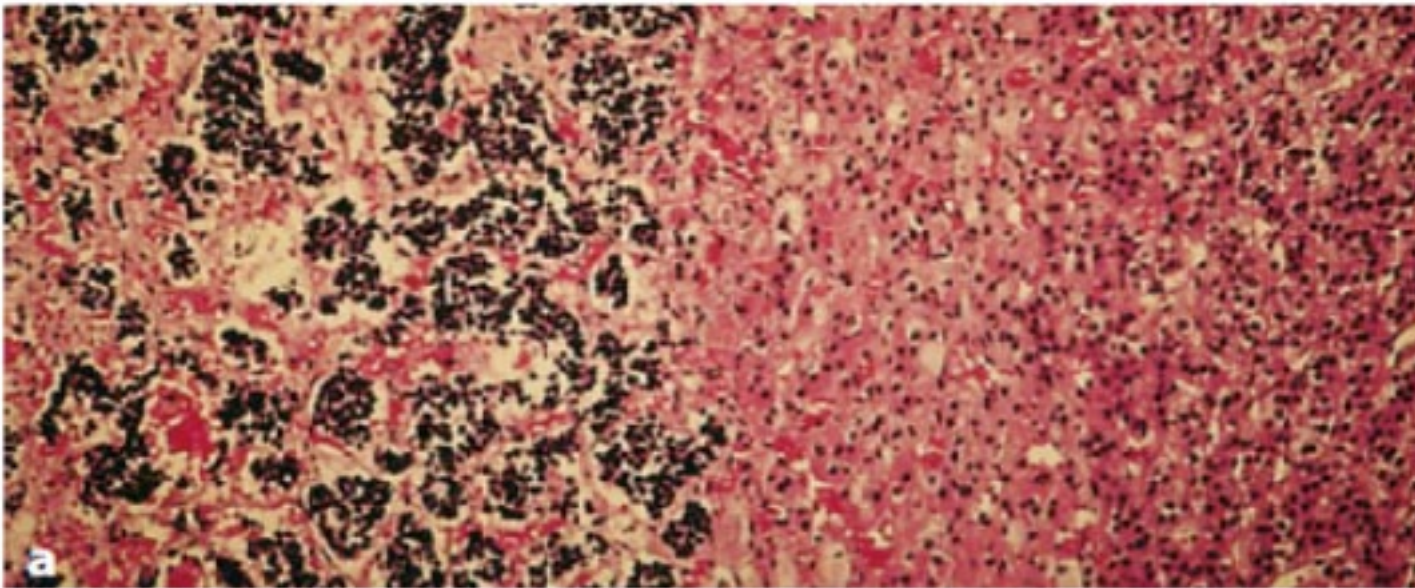


### **Neuroblastoma - Clínica**

- ▶ Síndromes paraneoplásicas
- ▶ **WDHA** (water diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)
  - ▶ VIP
- ▶ **Opsomioclónus**
  - ▶ Reação cruzada de acs anti-neuroblastoma, contra tecido normal
  - ▶ Permite diagnóstico precoce ?

### Neuroblastoma - Histologia

- ▶ Biópsia Tumoral
  - ▶ Células pequenas, redondas e azuis

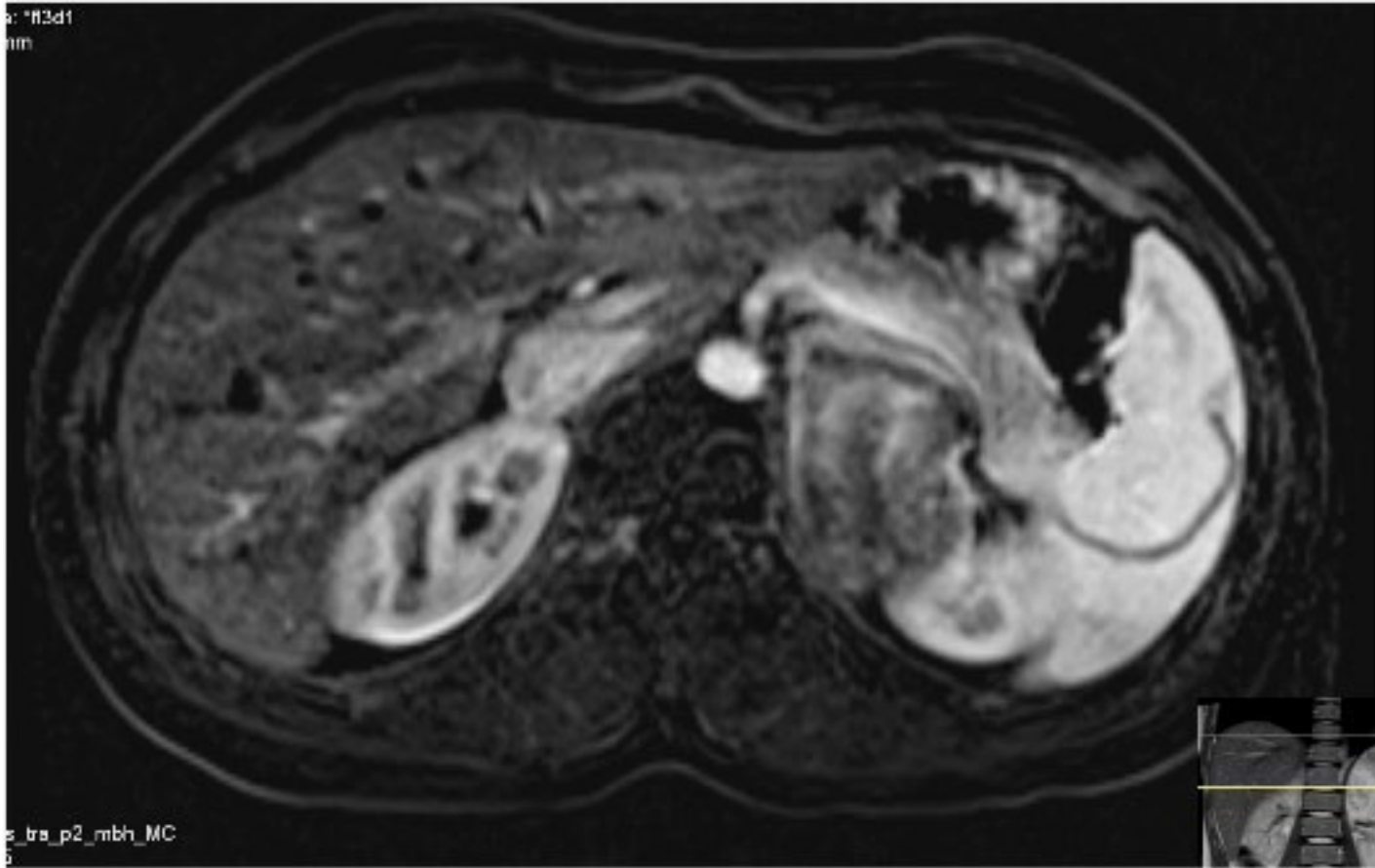


- ▶ Biópsia medula óssea + doseamento de catecolaminas
  - ▶ Ac. Homovanílico e ac. vanilmandélico

### **Neuroblastoma - Histologia**

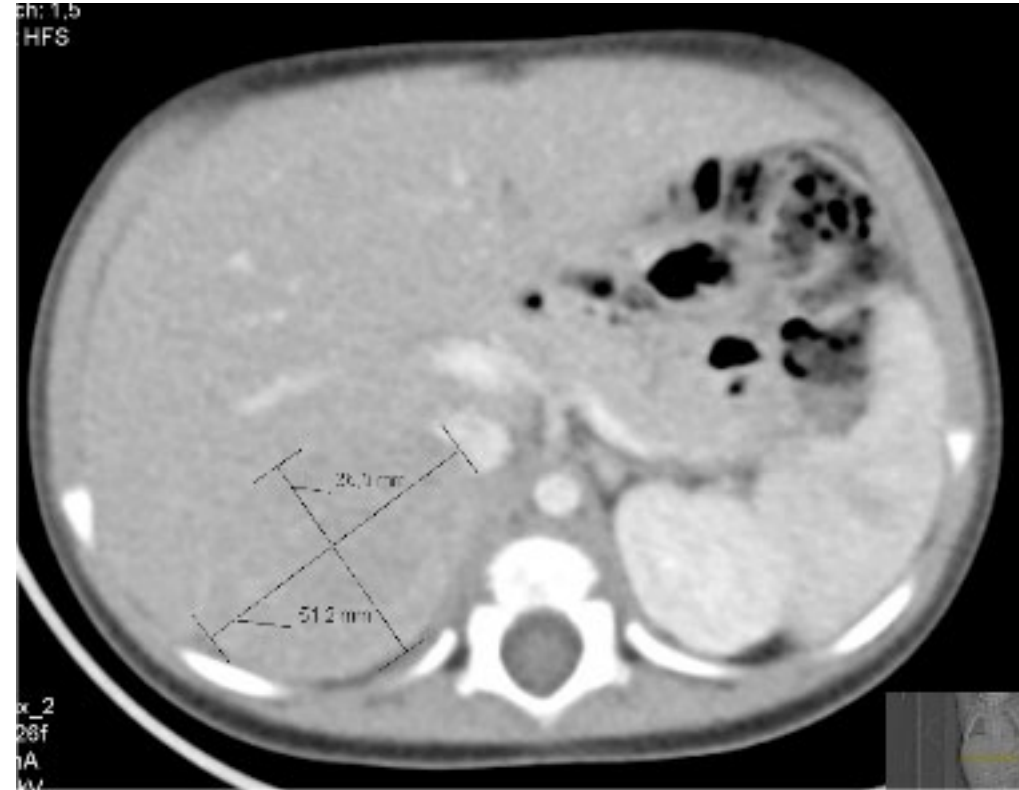
- ▶ Neuroblastoma
  - ▶ Pouco diferenciado, muitos neuroblastos
  
- ▶ Ganglioneuroblastoma
  
- ▶ Ganglioneuroma
  - ▶ bem diferenciado, poucos neuroblastos

## Neuroblastoma - Histologia



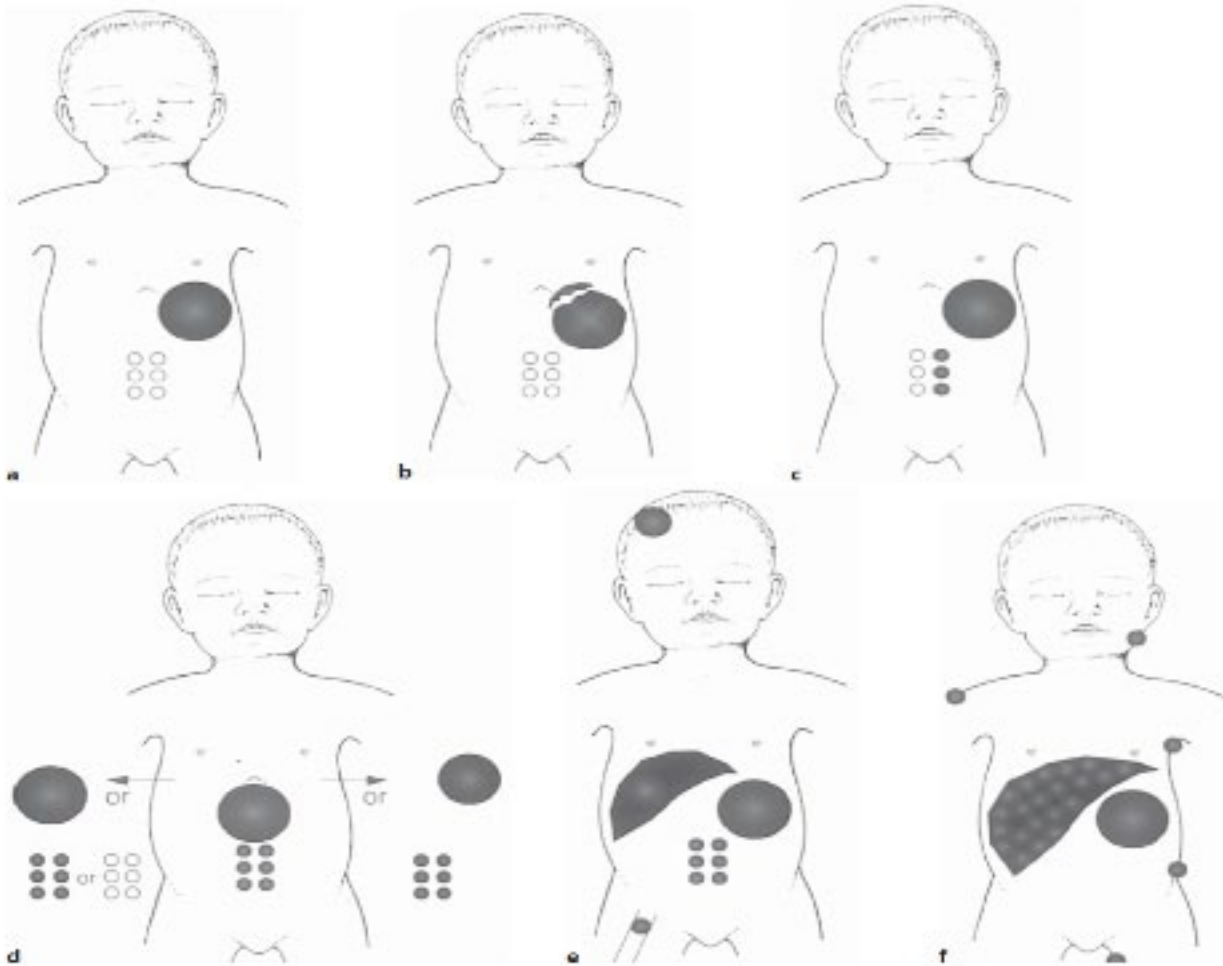
### Neuroblastoma - Imagiologia

- ▶ Ecografia – 95% sensibilidade tumor 1º
- ▶ TAC – gold standard
- ▶ RMN
- ▶ MIBG
- ▶ PET



### Neuroblastoma - Estadiamento

► Classificação INSS (International Neuroblastoma staging system)



### **Neuroblastoma - Prognóstico**

- ▶ Aspectos histológicos
  - ▶ Grau de diferenciação celular
  - ▶ Estroma Schwanniano
  - ▶ Índice mitótico
- ▶ Idade de diagnóstico

### **Neuroblastoma - Prognóstico**

- ▶ Citogenética
  - ▶ Deleção 1p36
  - ▶ Index de DNA – diploidia
  
- ▶ Marcadores séricos
  - ▶ NSE > 100 ng/mL
  - ▶ LDH > 1500 U/mL
  - ▶ Ferritina > 142 g /mL
  
- ▶ Amplificação de N-MYC

### **Neuroblastoma - Prognóstico**

- ▶ Prognóstico favorável
  - ▶ Tumor diferenciado
  - ▶ Baixo índice mitótico
  - ▶ Rico em estroma
  - ▶ Idade < 1 A
- ▶ Estádios 1,2 e 4S (sobrevida de 80% e 90%, respetivamente)
- ▶ Sem amplificação N-myc
- ▶ DNA hiperdiploide

### Neuroblastoma - Tratamento

Risco	Tratamento	Sobrevida
Baixo	Resseção/Sintomático	>90%
Moderado	QT + Cirurgia	70-90%
Alto	QT indução + Cirurgia + RT	10-30%

### **Tumor de Wilms - Epidemiologia**

- ▶ 2º tumor sólido abdominal, mais frequente; sendo o principal tumor renal
- ▶ Incidência 7 -10 / 1 000 000
- ▶ Maior incidência na raça caucasiana
- ▶ Pico de incidência 3,5 A
  - ▶ 90% até aos 5 A de idade

### Tumor de Wilms - Clínica

- ▶ Massa abdominal assintomática - 90%
- ▶ Outros sintomas – 5-30%
  - ▶ Hematúria macroscópica
  - ▶ Dor abdominal
  - ▶ Sintomas de compressão
- ▶ Síndromes paraneoplásicas
  - ▶ Eritrocitose, dça Von Willebrand



### Tumor de Wilms – Síndromes Genéticas

- ▶ Associação em 15% dos casos
- ▶ Síndrome de Beckwith-Wiedemann
  - ▶ Hipoglicemia, macroglossia, hemihipertrofia
- ▶ Hemihipertrofia isolada
- ▶ Síndrome de Denys-Drash
  - ▶ Anomalias GU, insuficiência renal
- ▶ Síndrome de WAGR
  - ▶ Wilms, aniridria, anomalias GU, retardo mental

Beckwith-Wiedemann syndrome



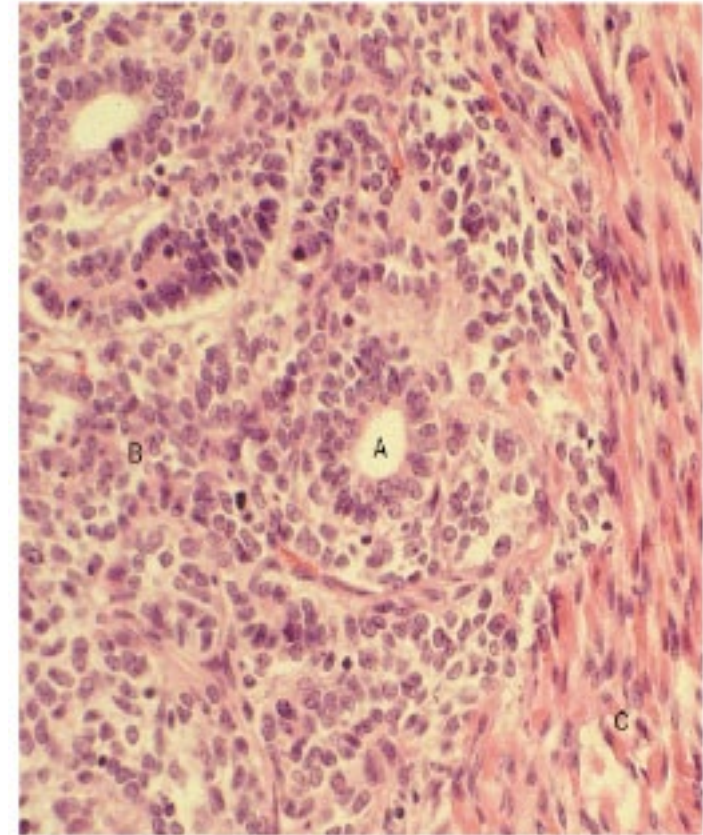
### Tumores de Wilms - Imagiologia

- ▶ Ecografia renal – 1º exame
- ▶ TAC e RMN
  - ▶ Extensão do tumor
  - ▶ Bilateralidade
  - ▶ Metástases
  - ▶ Invasão vascular



### Tumor de Wilms - Histologia

- ▶ Importante fator de prognóstico
- ▶ Histologia favorável
  - ▶ Blastema
  - ▶ Epitelial
  - ▶ Estromal
- ▶ Histologia desfavorável
  - ▶ Anaplasia (quimioresistência)



### **Tumor de Wilms - Estadiamento**

- ▶ NWTSG (National Wilms' Tumor Study Group)
- ▶ COG (Children's Oncology Group Wilms' Tumor Staging)
- ▶ SIOP (International Society of Pediatric Oncology Staging System )

### Tumor de Wilms - Estadiamento

NWTSG

Estadio	Descrição
I	Tumor limitado ao rim e excisado totalmente, sem ruptura
II	Tumor para além da cápsula renal, mas completamente excisado
III	Lesão residual abdominal e não hematogénica
IV	Metastização à distância
V	Doença renal bilateral

### **Tumor de Wilms - Tratamento**

- ▶ Cirurgia visa
  - ▶ Remoção do tumor, sem ruptura da cápsula
  - ▶ Biópsia de ggls peritumorais
  - ▶ Citologia peritoneal
  
- ▶ Taxa de complicações cerca de 13%
  - ▶ Doença avançada localmente
  - ▶ Invasão Vascular

### **Tumor de Wilms - Tratamento**

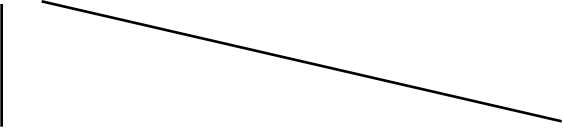
- ▶ Nefrectomia radical
  - ▶ *Gold standard* para doença unilateral
  - ▶ Exploração contralateral
  
- ▶ Nephron Sparing Surgery
  - ▶ Nefretomia parcial (margens livres)
  - ▶ Tumores de um pólo renal
  - ▶ Crianças com rim único, uropatia associada ou bilateralidade da doença

### **Tumores Germinativos**

- ▶ Tumores raros que atingem desde o feto ao adolescente
- ▶ Resultam da diferenciação anómala das células germinativas fetais, contendo componentes das 3 camadas embrionárias: endoderme, mesoderme e ectoderme

### Tumores Germinativos

► Migração: 4<sup>a</sup> - 5<sup>a</sup> S gestação



Gonadais	
Ovário	25%
Testículo	12%

Extra - gonadais	
Sacroccógeo	40%
Cerebral	5%
Cervical/mediastino	18%

### **Teratomas**

- ▶ Tumor mais comum das células germinativas
- ▶ 3% são malignos
- ▶ Predomínio no sexo feminino (4:1)
- ▶ Representam 25% dos tumores do mediastino

### **Teratomas - Clínica**

- ▶ Lesão isoladas, na maioria dos casos, dependente da localização
- ▶ Associação com síndromes
  - ▶ Tríade de Currarino (anomalia sagrada, malformação anorretal, massa pré-sagrada - teratoma ou meningocele anterior)
  - ▶ Síndrome Klinefelter's – teratoma mediastino

### Teratoma - Clínica

- ▶ Teratoma do testículo
  - ▶ Pico de incidência dos 0 – 4 anos
  - ▶ Normalmente unilateral
  - ▶ Clínica massa escrotal indolor



### Teratoma - Clínica

- ▶ Teratoma do ovário
  - ▶ Pico de incidência dos 15 -19 A
  - ▶ Uni ou bilateral
  - ▶ Clínica: massa, dor e distensão abdominal



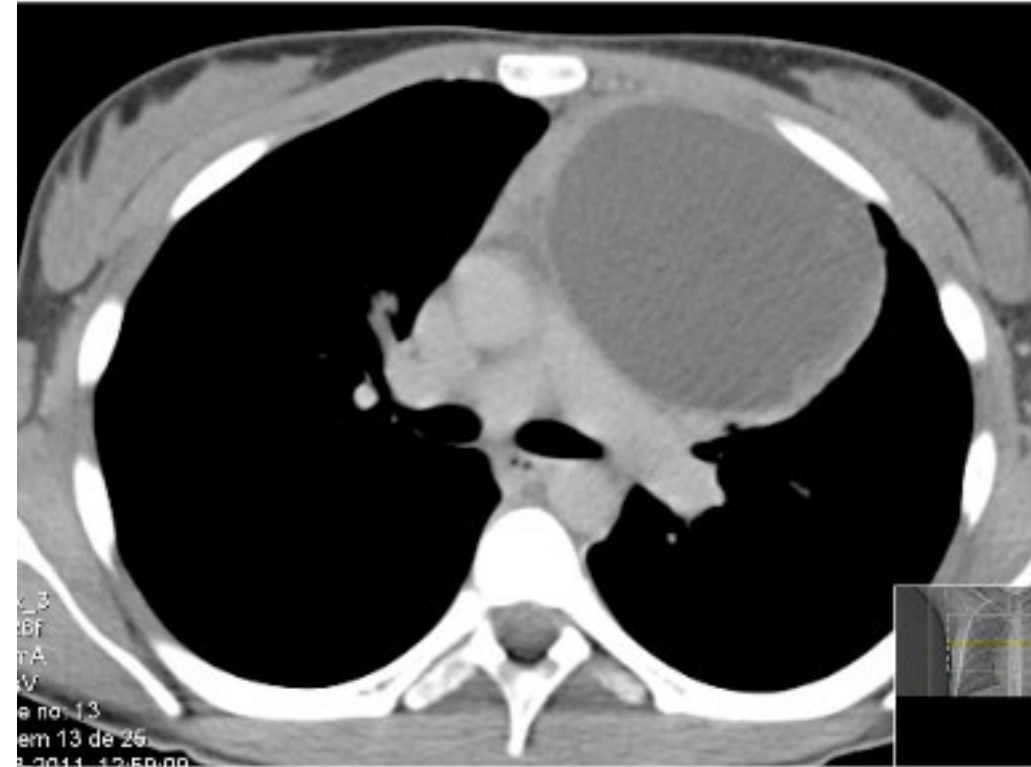
### Teratomas - Clínica

- ▶ Teratoma do timo



### Teratomas – Diagnóstico e Estadiamento

- ▶ Marcadores tumorais
  - ▶ AFP
  - ▶ B - HCG
- ▶ Imagiologia
  - ▶ Ecografia
  - ▶ TAC
  - ▶ RMN toraco-abdomino-pélvica



### Teratomas - Histologia

► Classificação histológica

- Maduro
- Imaturo

Grau	Descrição
0	Tumor maduro
I	Elementos imaturos 1/cp
II	Elementos imaturos < 4/cp
III	Elementos imaturos > 4/cp

### **Teratomas - Histologia**

- ▶ T. benignos maioritariamente céls maduras
  - ▶ 20 – 25% são imaturas
- ▶ Grau de imaturidade preditor prognóstico nos t. ováricos
- ▶ Malignidade relacionada com presença de células do saco vitelino (tumor seio endodérmico)
- ▶ Risco de recorrência relacionado com o grau de imaturidade
  - ▶ < 10% se resseção completa no maduro
  - ▶ 33% tumor imaturo

### Teratomas - Tratamiento

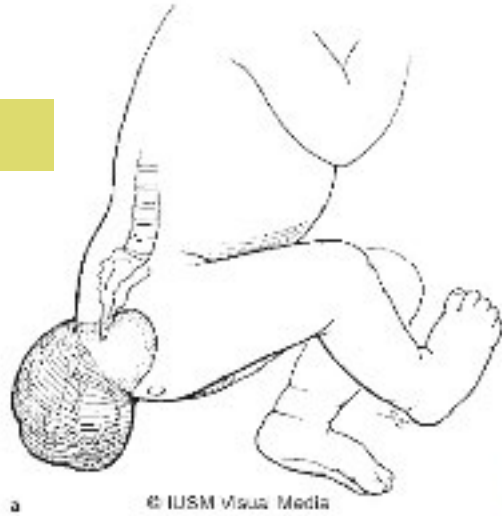
- ▶ Cirugía
- ▶ QT neo-adjuvante / adjuvante

Group	Treatment
Low-risk Stage I gonadal All immature teratomas	Surgery and observation
Intermediate-risk Stage II-IV testes Stage II-III ovary Stage I-II extragonadal	Surgery and PEB x 3 cycles
High-risk Stage IV ovary Stage III-IV extragonadal	Surgery and PEB x 4 cycles

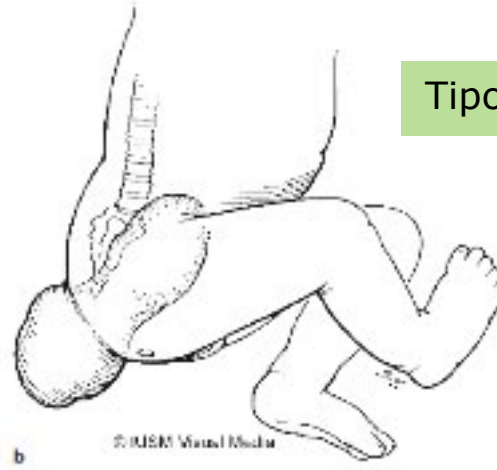
## Teratoma sacrococcígeo

► Classificação de Altman

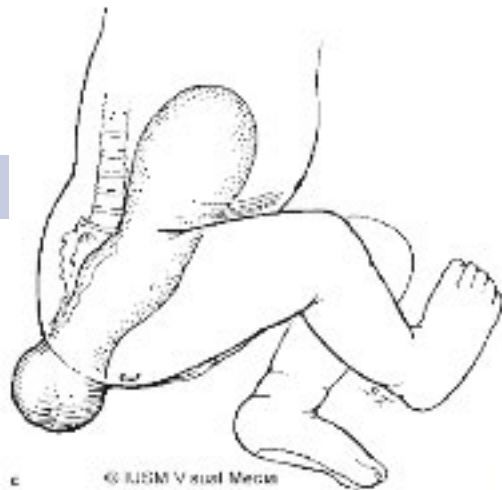
Tipo I - 47,7 %



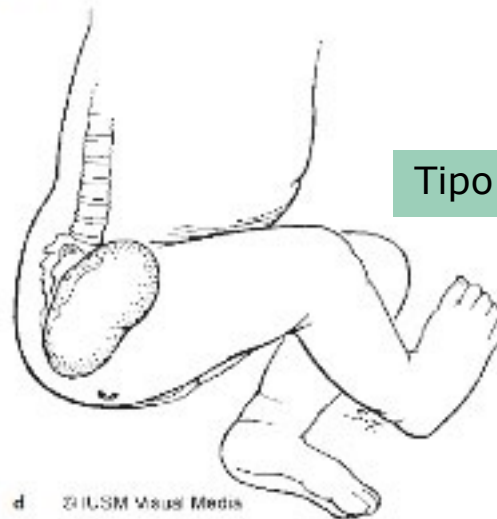
Tipo II - 34,7%



Tipo III - 8,8 %



Tipo IV - 9,8 %



### Teratoma Sacrococcígeo

- ▶ Variabilidade sintomática
  - ▶ Diagnóstico precoce (pré-natal)
  - ▶ Diagnóstico tardio (obstipação, TVP)
  - ▶ Maior probabilidade de recorrência
- ▶ Tratamento
  - ▶ Excisão com ou sem abordagem abdominal
  - ▶ Ressecção precoce diminui probabilidade de malignidade
  - ▶ Malignidade reduzida até 2 meses de idade, sendo 50% após o ano da idade



### Tumores Tecidos Moles – Tipos

<b>Característica</b>	<b>RMS</b>	<b>NRMS</b>
<b>Idade</b>	< 10	> 10
<b>Localização</b>	C/P-GU-Extr	Extr-Toráx-C/P
<b>Histologia</b>	2 subtipos	vários
<b>Metastização</b>	Pulmão, osso, MO	Pulmão, osso
<b>Quimioterapia</b>	Benéfica	?
<b>Tratamento</b>	Multimodal	Cirurgia/RT
<b>Sobrevida</b>	70%	58%

### **Rabdomiossarcoma - Epidemiologia**

- ▶ Sarcoma de tecidos moles mais comum (50%)
  - ▶ Incidência bimodal: 2-4 anos, 12-16 anos
- ▶ Histologia
  - ▶ Células pequenas redondas e azuis
  - ▶ Origem mesenquimatosa, + músculo estriado
  - ▶ Imunohistoquímica

### Rabdomiossarcoma - Histologia

Embrionário	Alveolar
> 50%	20%
Botrióides – órgãos ocos	Extremidades, tronco e períneo
Células fusiformes – paratesticular, cabeça e pescoço, extremidades	
Perda heterozigotia 11 p 15	t (2; 13), t (1; 13)
Bom prognóstico	Mau prognóstico

### Rabdomiossarcoma - Clínica

- ▶ Clínica depende
  - ▶ Agressividade
  - ▶ Localização
  - ▶ Metastização (15%)
- ▶ Massa assintomática
- ▶ Dor por compressão
- ▶ Sem sintomas sistémicos evidentes



### **Rabdomiossarcoma - Estadiamento**

- ▶ Imagiologia/Estadiamento
  - ▶ Avaliação de doença locorregional e à distância
  - ▶ TAC/RMN local e toracoabdominopélvica e crâneo
  - ▶ Biópsia medular e cintigrafia óssea

## Rabdomiossarcoma - Estadiamento

### Estadiamento TNM

T – Tumor

N – ggl

M- Metástases distância

4	All	T <sub>1</sub> or T <sub>2</sub>	a or b	N <sub>0</sub> /N <sub>1</sub> /N <sub>x</sub>	M <sub>1</sub>
<b>Definitions</b>					
<b>Tumor</b>					
	T <sub>1</sub>	Confined to anatomic site of origin			
		a) ≤5 cm diameter in size			
		(b) >5 cm diameter in size			
	T <sub>2</sub>	Extension and/or fixation to surrounding tissue			
		(a) ≤5 cm diameter in size			
		(b) >5 cm diameter in size			
<b>Regional nodes</b>					
	N <sub>0</sub>	Regional nodes not clinically involved			
	N <sub>1</sub>	Regional nodes clinically involved by neoplasm			
	N <sub>x</sub>	Clinical status of regional nodes unknown (especially sites that preclude lymph node evaluation)			
<b>Metastasis</b>					
	M <sub>0</sub>	No distant metastasis			
	M <sub>1</sub>	Metastasis present			

### **Rabdomiossarcoma - Tratamento**

- ▶ Tratamento
  - ▶ Cirurgia
  - ▶ Raramente indicada resseção de metástases ou cirurgia mutilante
  
- ▶ QT
  
- ▶ RT

### Rabdomiossarcoma - Estadiamento

Estadiamento pós-operatório IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Group)

<b>Group I</b>	Localized disease, completely resected
<b>Group II</b>	Total gross resection with evidence of regional spread
<b>Group III</b>	Incomplete resection with gross residual disease
<b>Group IV</b>	Distant metastatic disease

### **Rabdomiossarcoma - Prognóstico**

- ▶ Factores de prognóstico
  - ▶ Achados intra-operatórios
  - ▶ Sub-tipo histológico
  - ▶ Margens (0,5 cm)
  - ▶ Tumor residual
  - ▶ Gânglios envolvidos
  - ▶ Citologia do líquido pleural/peritoneal

### **Tumores Hepáticos**

- ▶ Tumores raros na infância
  - ▶ Tumores primários - 1%-4% dos tumores sólidos
- ▶ Metástases
  - ▶ Tumor de Wilms, neuroblastoma e linfoma

### **Tumores Hepáticos**

- ▶ Tipos específicos da criança
  - ▶ Hemangioendotelioma ( < 2 A) – benigno
  - ▶ Hepatoblastoma (< 2 A) – maligno
  - ▶ Hamartoma mesenquimal
  - ▶ Rabdomyossarcoma biliar
  - ▶ Sarcoma embrionário

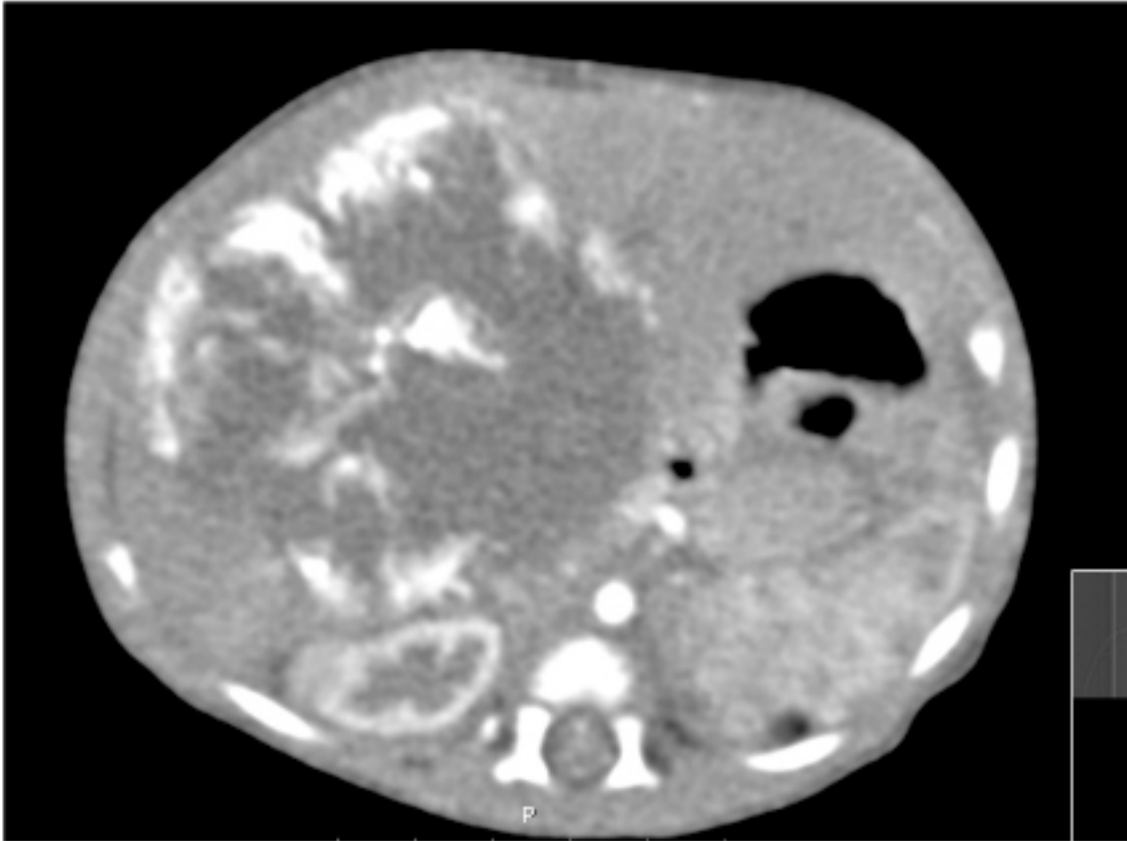
### **Hemangioendotelioma**

- ▶ Tumor sólido hepático benigno mais frequente
- ▶ Surge antes 6M de idade, com pico aos 2 M
  
- ▶ Clínica
  - ▶ Lesão simples até massa volumosa, de crescimento súbito
  - ▶ Coagulopatia de consumo (S. Kasabach – Merritt)
  - ▶ 50 – 60 % Insuficiência cardíaca congestiva
  - ▶ Associação com hemangiomas

### **Hemangioendotelioma**

- ▶ Associação a síndromes
  - ▶ S. Osler-Weber-Rendu, Ehler-Danlos
  - ▶ Trissomia 21, hérnia diafragmática
- ▶ Diagnóstico
  - ▶ Aumento de transaminases e AFP
  - ▶ Ecografia hepática e RMN

## Hemangioendotelioma



### **Hemangioendotelioma**

- ▶ Tratamento depende tamanho da lesão e severidade sintomática
- ▶ Assintomático - vigilância
- ▶ Sintomático
  - ▶ Prednisolona – 2-3 mg/kg/dia (45% resposta)
  - ▶ Interferon Alfa
  - ▶ Vincristina – 1 – 2 mg/m<sup>2</sup>
- ▶ Cirurgia – mais efectiva em lesões de um lobo
- ▶ Embolização

### **Hemangioendotelioma**

- ▶ Evolução natural
  - ▶ Vigilância até completa resolução
  - ▶ Se regressão incompleta pode ocorrer malignização (angiossarcoma)
  - ▶ Excisão de lesão residual

### **Hepatoblastoma**

- ▶ Tumor maligno mais frequente
- ▶ Surge até 3 A, com pico aos 18 M
- ▶ Predomínio no sexo masculino
- ▶ Associação:
  - ▶ Síndrome de Beckwith-Wiedemann (doseamento de AFP e eco: 3/3 M)
  - ▶ Síndrome Budd – Chiari
  - ▶ Síndrome Gardner's
  - ▶ Poliposes familiares

### **Hepatoblastoma**

- ▶ Clínica
  - ▶ Massa abdominal
  - ▶ Anorexia
  - ▶ Dor e distensão abdominal
  - ▶ Ruptura – abdómen agudo
  
- ▶ Marcadores tumorais
  - ▶ AFP (aumento 70-90%)

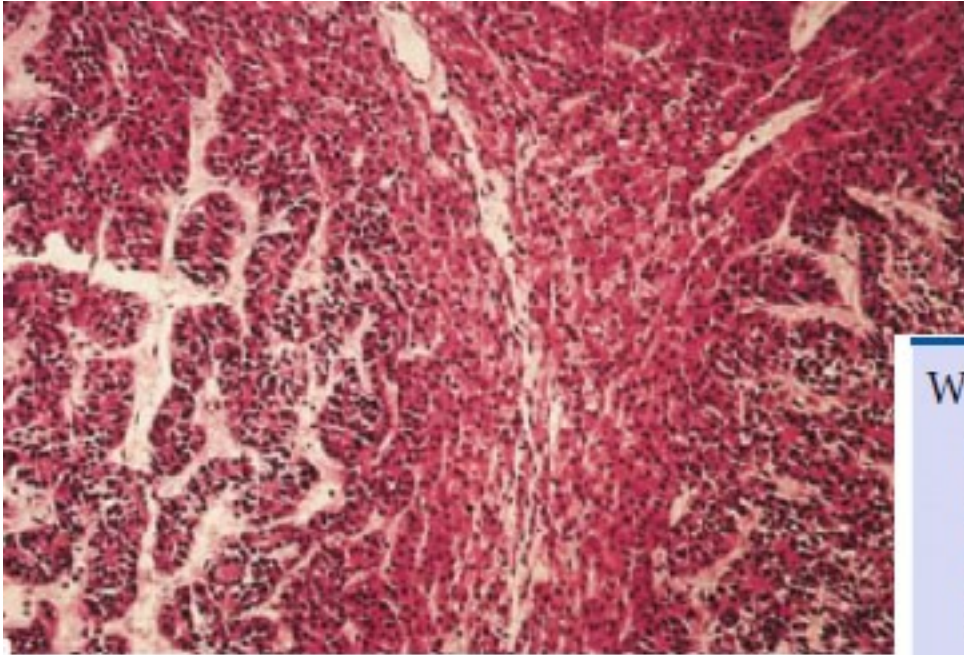
## Hepatoblastoma

► Imagiología

- Ecografía
- TAC
- RMN



## Hepatoblastoma - Histología



Wholly epithelial type

Fetal (“purely fetal”) subtype

Embryonal/mixed fetal and embryonal subtype

Macrotrabecular subtype

Small cell undifferentiated subtype (SCUD;  
formerly anaplastic)

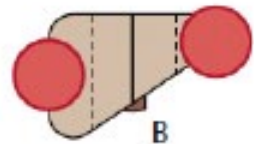
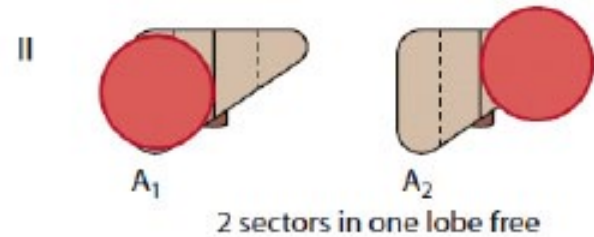
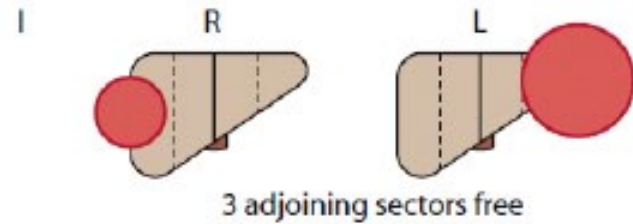
Mixed epithelial and mesenchymal type

Without teratoid features

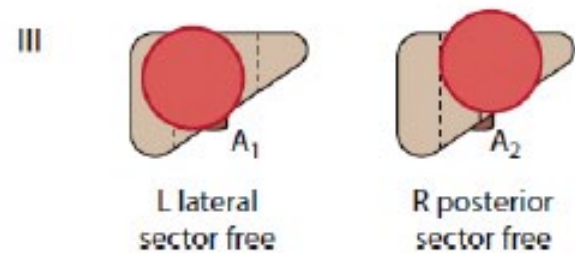
With teratoid features

Hepatoblastoma, not otherwise specified (HBL-NOS)

## Hepatoblastoma - Estadiamento



L medial and R anterior sector free

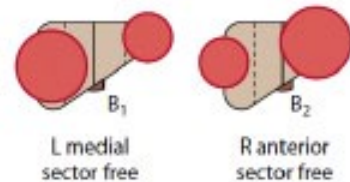


PRETEXT I: One section is involved and three adjoining sections are free

PRETEXT II: One or two sections are involved, but two adjoining sections are free

PRETEXT III: Two or three sections are involved, and not two adjoining sections are free

PRETEXT IV: All four sections are involved



## Hepatoblastoma - Estadiamento

### C

Caudate lobe involvement

C1 Tumor involving the caudate lobe

CO All other patients

Al(i)l C1 patients are at least PRETEXT II

### E

Extrahepatic abdominal disease

EO No evidence of tumor spread in the abdomen  
(except N)

E1 Direct extension of tumor into adjacent organs  
or diaphragm

E2 Peritoneal nodules

Add suffix „a“ if ascites is present, e.g., EOa

### F

Tumor focality

FO Patient with solitary tumor

F1 Patient with two or more discrete tumors

### H

Tumor rupture or intraperitoneal hemorrhage

H1 Imaging and clinical findings  
of intraperitoneal hemorrhage

HO Al(i)l other patients

### M

MO No metastases

M1 Any metastasis

Add suffix or suffixes to indicate location

### N

Lymph node metastases

NO No nodal metastases

N1 Abdominal lymph node metastases only

N2 Extra-abdominal lymph node metastases  
(with or without abdominal lymph node metastases)

### P

Portal vein involvement

PO No involvement of the portal vein or its left  
or right branches

P1 Involvement of either the left or the right branch  
of the portal vein

P2 Involvement of the main portal vein

Add suffix „a“ if intravascular tumor is present, e.g., P1a

### V

Involvement of the IVC and/or hepatic veins

VO No involvement of the hepatic veins  
or inferior vena cava (IVC)

V1 Involvement of one hepatic vein but not the IVC

V2 Involvement of two hepatic veins but not the IVC

V3 Involvement of all three hepatic veins and/or the IVC

Add suffix „a“ if intravascular tumor is present, e.g., V3a

## Hepatoblastoma - Prognóstico

**High risk (HR)** = patients with any of the following:

Serum alpha-fetoprotein <100 microgram/L

PRETEXT IV

Additional PRETEXT criteria

E1, E1a, E2, E2a

H1

M1 (any site)

N1, N2

P2, P2a

V3, V3a

Standard risk (SR) = all other patients

### **Hepatoblastoma - Tratamento**

- ▶ Tratamento
  - ▶ QT pré-op
  - ▶ Cirurgia – margens de resseção

### **Tumores Pancreáticos**

- ▶ Tumores raros na criança
- ▶ 2 tipos mais frequentes
  - ▶ pancreatoblastoma
  - ▶ Tumor Frantz' ou pseudopapilar
- ▶ Clínica
  - ▶ Massa abdominal
  - ▶ Anorexia
  - ▶ Dor abdominal

### **Pancreatoblastoma**

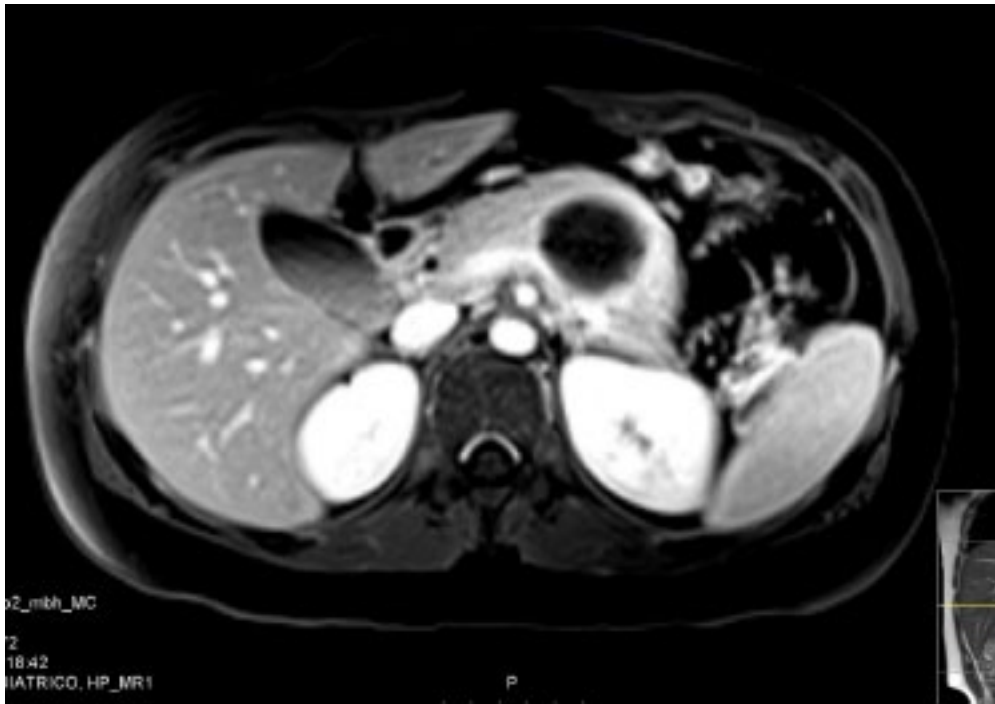
- ▶ Tumor das células epiteliais, com céls endócrinas esporádicas
- ▶ Surge habitualmente em crianças mais velhas
- ▶ 17-35% metastatzação aquando do diagnóstco
- ▶ Taxa de sobrevida aos 5 A – 50 – 80%

### **Pancreatoblastoma**

- ▶ Diagnóstico
  - ▶ Suspeita com imagiologia: TAC
  - ▶ Definitivo: citologia
- ▶ Tratamento: ressecção completa
  - ▶ QT pré-op
  - ▶ Se irressecável ou ressecção incompleta – RT pós-op

### Tumor Pseudopapilar

- ▶ Pico de incidência 18-22 A – 1/10 abaixo dos 18 A
- ▶ Predomínio sexo feminino (90%)
- ▶ Diagnóstico baseado na clínica e achados imagiológicos



### **Tumor Pseudopapilar**

- ▶ Biópsia conclusiva numa minoria dos casos
- ▶ Raramente metastatiza, sendo considerado tumor de baixo risco
- ▶ Tratamento cirúrgico, sem necessidade de linfadenectomia
- ▶ Prognóstico favorável após resseção completa

### Tumores da Tiróide

- ▶ 3% dos tumores malignos da criança
- ▶ 7% dos t. da cabeça e pescoço
- ▶ Incidência
  - ▶ 0.2 – 5/ milhão
  - ▶ Pico 10 -18 A
  - ▶ Sexo F: M (2:1), se < 10 A (1:1)

### Tumores da Tiróide

► Subtipos histológicos

Tipo	%
Papilar ou misto	70 - 80
Folicular	20
Medular	5 - 10
Anaplástico	< 5

Tumor medular surge associado a NEM tipo 2 (A e B), sendo normalmente o primeiro tumor a desenvolver-se e a principal causa de morte

### Comentários

- ▶ Perante uma massa abdominal em criança colocar a hipótese de tumor.
- ▶ O neuroblastoma constitui o tumor mais frequente, tendo um excelente prognóstico até ao ano de idade
- ▶ Ajustar os exames complementares de diagnóstico, caso a caso, em parceria com imagiologia
- ▶ Em geral, os tumores em idades mais precoces, têm melhor prognóstico

### Comentários

- ▶ Com a aplicação de novas atitudes de diagnóstico e terapêutica, cerca de 70% das crianças com tumores terão uma sobrevida longa
- ▶ Apesar dos sucessos terapêuticos na sobrevida a 5 e 10 anos, o *followup* limitado em anos, condiciona a avaliação adequada e limitada de sequelas a longo prazo
- ▶ O tratamento da patologia oncológica pelas equipes especializadas e multidisciplinares revela-se fundamental para o bem estar físico e psicossocial a criança e seus conviventes diretos.

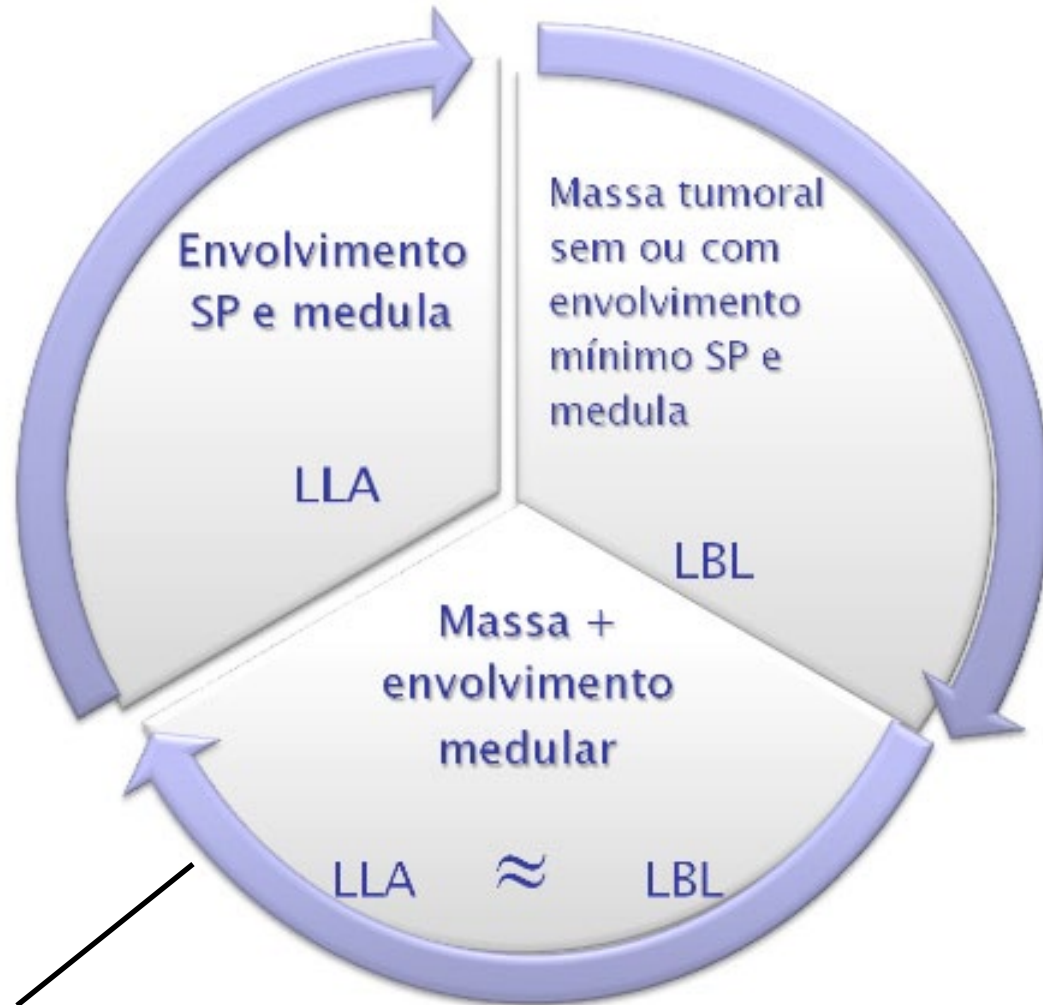
## Leucemias e Linfomas

Sónia Silva

**Leucemias**

	<b>AGUDAS</b>	<b>CRÓNICAS</b>
Linfóide	<p><b><u>Leucemia Linfoblástica Aguda</u></b>  <b>(LLA)</b>  <b>75 – 80%</b></p>	<p><b>Leucemia Linfocítica Crónica</b>  <b>(LLC)</b>  <b>?</b></p>
Mielóide	<p><b><u>Leucemia Mieloblástica Aguda</u></b>  <b>(LMA)</b>  <b>&lt;20%</b></p>	<p>Leucemia Mielóide Crónica  (LMC)  &lt;2%</p>

**LLA /Linfoma**



Não usar LLA B para designar Linfoma de Burkitt c/ Leucemia ("Burkitt leukemia variant")

## Leucemia Aguda

### Início Agudo / Insidioso

Falência medular

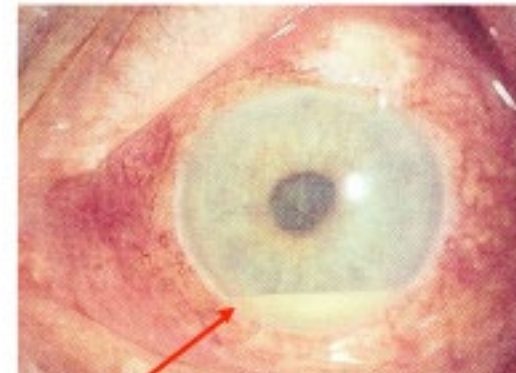
Fadiga, palidez  
Febre, infecção  
Hemorragias

Infiltração tissular

fígado, baço  
Cutânea  
Hipertrofia gengival  
Dor óssea  
Envolvimento SNC, testículo....

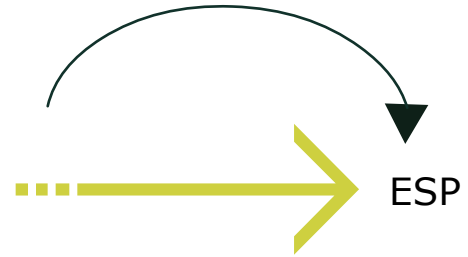
Leucostase

Outros – CID...

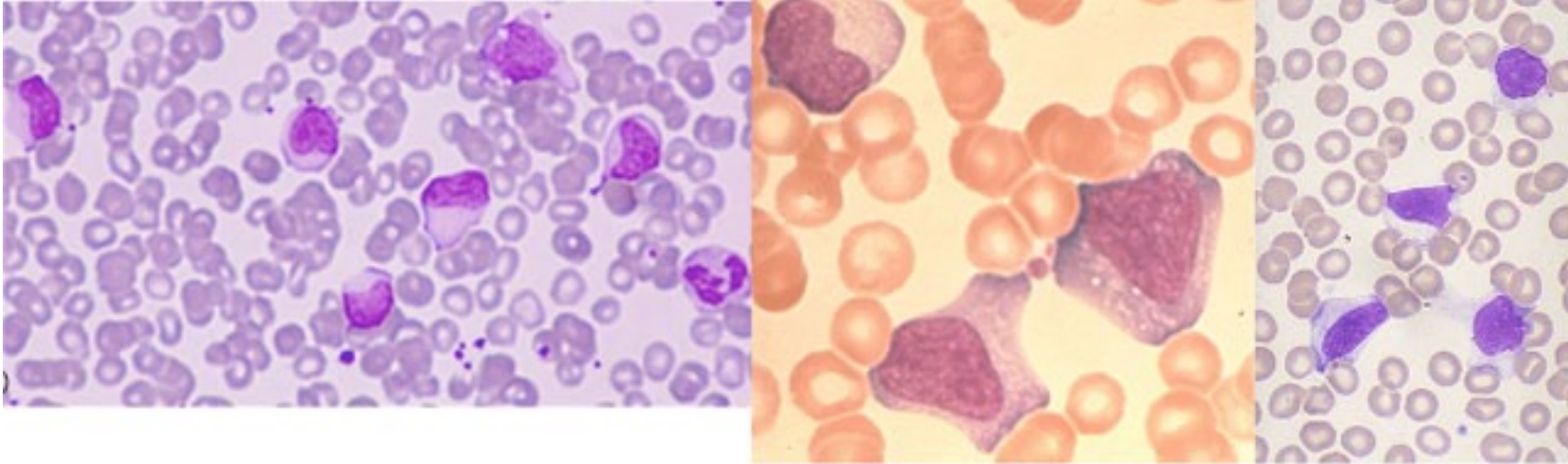


### Leucemia Aguda

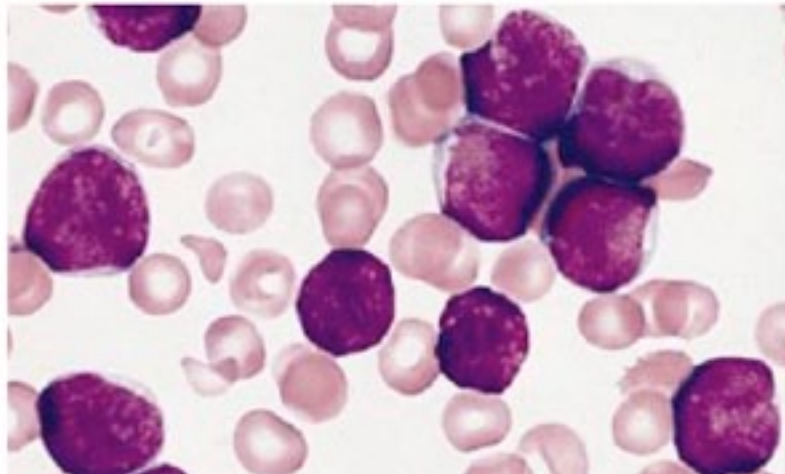
- ▶ Hemograma
  - ▶ Pancitopenia
  - ▶ Anemia
  - ▶ Leucopenia/Leucocitose
  - ▶ Trombocitopenia
  - ▶ ...Valores normais
  
- ▶ Medulograma ( $\geq 20\%$  de blastos)
  - Morfologia
  - Imunofenotipagem
  - Citogenética
  - Biologia Molecular



**Benigno versus maligno**

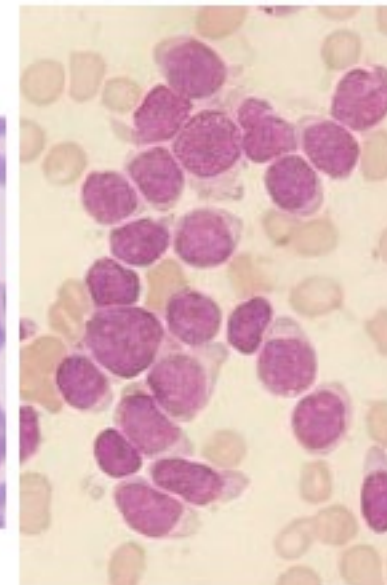
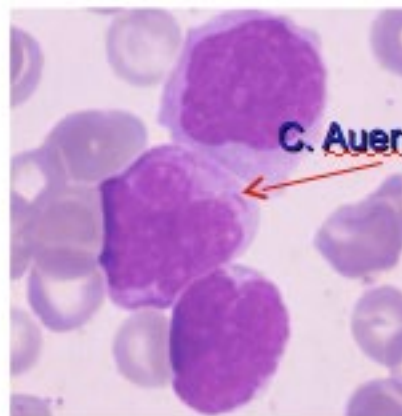
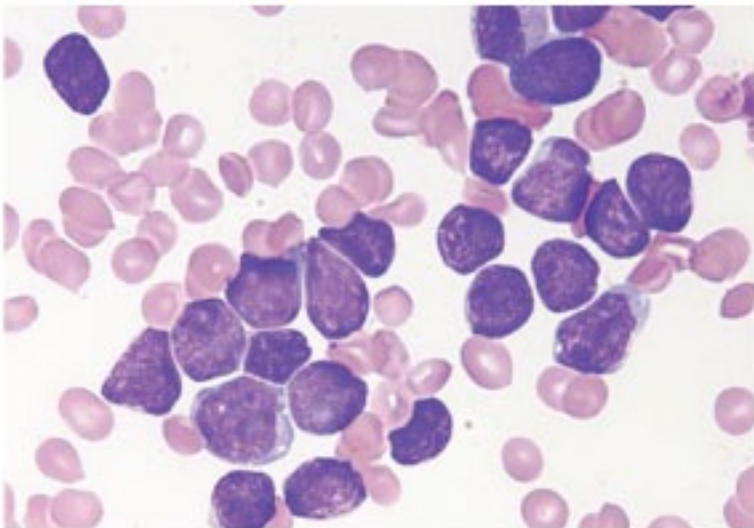


≠



## Leucemia Aguda

	Linfoblasto	Mieloblasto
Tamanho	2 a 3x o linfócito normal	3 a 5 x o linfócito normal
Citoplasma	Escasso, basófilo Agranular	variável, azul acinzentado ± grânulos ± Corpos de Auer
Núcleo	Cromatina condensada Sem nucléolo/pouco visível	Cromatina finamente laxa, c/ 2 ou + nucléolos



**Leucemias agudas - classificação**

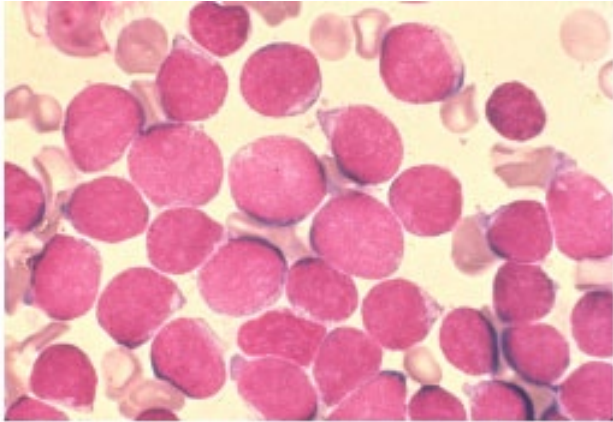
<p>FAB (1976)</p>	<p>LLA (L1-L3) <i>(o subtipo L3 fase leucémica do L. Burkitt)</i> LMA (M1-M7)</p>
<p>MIC (1986)</p>	<p>FAB IMUNOFENOTIPAGEM CITOGENÉTICA</p> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px; display: inline-block;"> <p><b>Linfóide (B e T)</b> <b>Mielóide (M0 - M7)</b> <b>Bifenotípicas</b></p> </div>
<p>OMS (2008)</p>	<div style="text-align: center;"> <p>FAB                      MIC</p> <hr style="width: 100%;"/> <p>↓</p> </div> <p>Reconhecimento de entidades próprias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ fenótipo (morfológico e imunológico)</li> <li>▶ alt. Citogenéticas</li> <li>▶ clínica</li> </ul>

### **Classificação OMS Neoplasias Linfóides Precursoras**

- 1) LLA B/Linfoma, NOS
- 2) LLA B/Linfoma com alterações genéticas recorrentes
  - LLA B/Linfoma com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
  - LLA B/Linfoma com t(v;11q23);MLL rearranjado
  - LLA B/Linfoma com Hipodiploidia
  - LLA B/Linfoma com t(12;21)(p13;q22);TEL-AML1(ETV6-RUNX1)
  - LLA B/Linfoma com Hiperdiploidia
  - LLA B/Linfoma com t(5;14)(q31;q32)IL3-IGH
  - LLA B/Linfoma com t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1(TCF3-PBX1)
- 3) LLA T/Linfoma

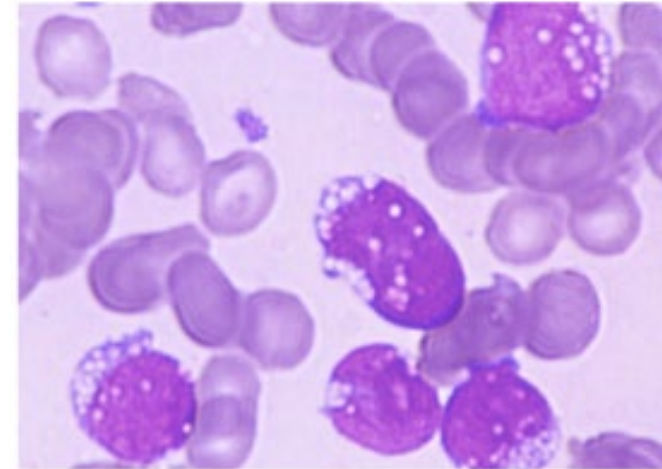
## Neoplasias Linfóides Precursoras NOS Morfologia (FAB)

### L1



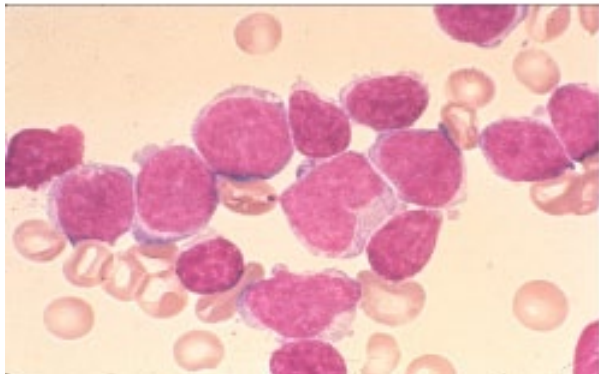
Pequenas células, núcleo homogéneo, regular, sem nucléolo. Citoplasma escasso, moderadamente basófilo.

### "L3"



Acentuada basofilia citoplasmática, com vacuolização proeminente

### L2



Células de tamanhos diferentes, irregularidades do núcleo, citoplasma relativamente abundante

**LLA B/Linfoma  
com alterações genéticas recorrentes**

	<u>t(13;21)(q13;q22)</u> <b>TEL-AML1</b>	<b>Hiperdiploide</b> Cr >50 < 66	<u>t(9;22)(q34;q11.2)</u> <b>BCR-ABL1</b>	<u>t(v;11q23)</u> Rearranjo MLL	<b>Hipodiploide</b> Cr < 46, ( < 45, < 44)	<u>t(5;14)(q31;q32)</u> <b>IL3-IGH</b>	<u>t(1;19)(q23;p13.3)</u>
Frequência	25% na C>1A	25% nas C > 1A <b>Cr 4, 10, 17, 21, 14 e X</b>	A- 25% C- 2-4%	C < 1 Ano	±5% (1%-Cr<45) Crianças e adultos (c/ 23-29 Cr apenas na criança)	Rara (<1%) crianças adultos	6% crianças < adultos
Clinica	inespecífica	inespecífica	Inespecífica	Leuc >100x10 <sup>9</sup> /l Envolvimento do SNC	inespecífica	eosinofilia	inespecífica
Morfologia	<b>L1; L2</b>	<b>L1</b>	L1; L2	L1; L2 dupla população: linfoblástica e monoblástica	L1; L2	Eosinofilia (reactiva)	<u>L1; L2; (L3)</u>
Fenótipo	<b>Pro B</b> Comum <b>Pré B</b>	comum	Comum > Pré B CD 13 e CD 33 ± CD 25 ++ (adultos)	Pro B	Comum	Comum	<u>Pré B</u> Comum
Prognóstico	favorável (90%, sobretudo se há outros factores de risco favoráveis)	Prognóstico favorável (> 90%, sobretudo se há outros factores de risco favoráveis)	Reservado	Reservado	Reservado	Poucos casos	Necessita terapêutica agressiva

## LLA T/Linfoma

15% das LLA da criança

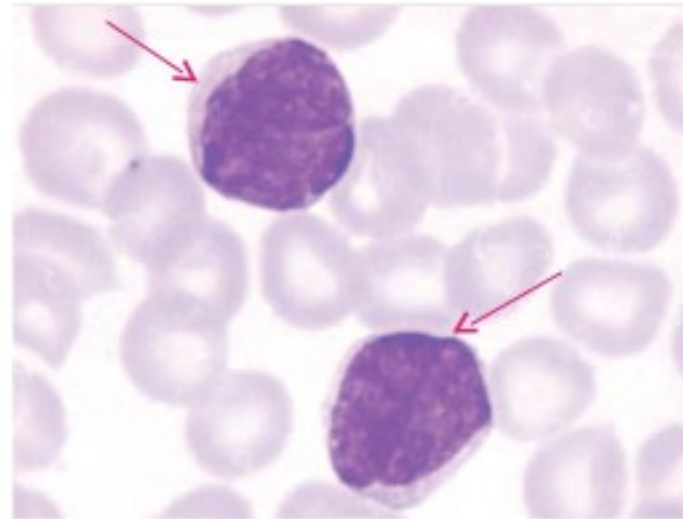
Envolvimento do mediastino e extranodal

Hiperleucocitose

Adenopatias, hepatoesplenomegália

TdT+, CD2, cCD3; CD4,CD5; CD7, CD8  
CD1a, CD34

Alto risco ( > risco de falência de indução, recidiva )



**Blastos de tamanho médio, núcleo com "cleft"**

### Leucemia Mieloblástica Aguda

→ Leucemia Mieloblástica Aguda c/ alt genéticas recorrentes  
Leucemia Mieloblástica Aguda c/ alt. Mielodisplasia  
Neoplasias mielóides relacionadas com terapêutica  
Sarcoma Mielóide  
Proliferações mielóides relacionadas c/ síndrome de Down

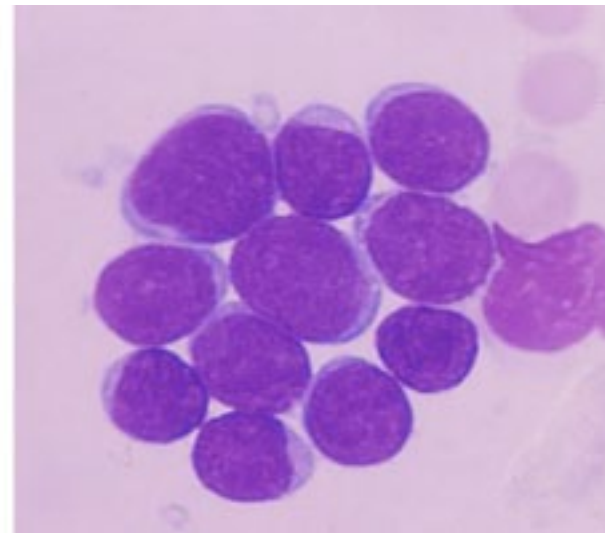
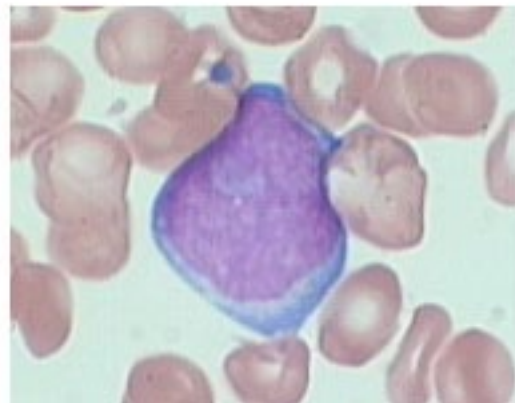
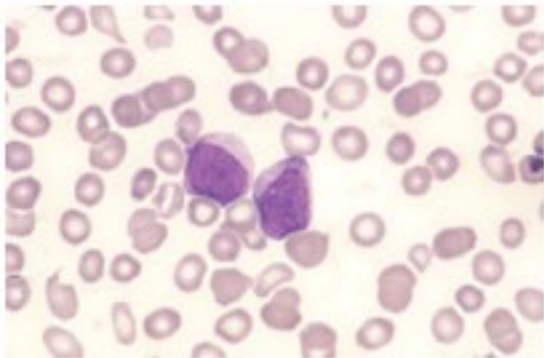
#### ▶ Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

- ▶ c/ diferenciação mínima
- ▶ Sem maturação
- ▶ c/maturação
- ▶ Mielomonocítica
- ▶ Monocítica e mono´blástica
- ▶ Eritróide aguda
- ▶ Megacarioblástica
- ▶ Panmielose aguda com mielofibrose

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

### com diferenciação mínima

- ▶ <5% (idades extremas)
- ▶ Sem diferenciação morfológica/citoquímica  
(Diagnóstico diferencial c/ LLA, Leuc Megacarioblástica)
- ▶ Citometria **essencial** - MPO±, CD33, CD34, CD13, DR (+)  
CD11, CD14, CD15, CD64 (-)
- ▶ Citogenética - S/ anomalias típicas  
[Cariótipos complexos (Cr 5, 7, 8, 11)]



Blastos de tamanho mediano, relação N/C ↑, núcleo redondo c/ cromatina laxa e nucléolo visível. Citoplasma moderadamente basófilo e agranular. Sem Corpos de Auer

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

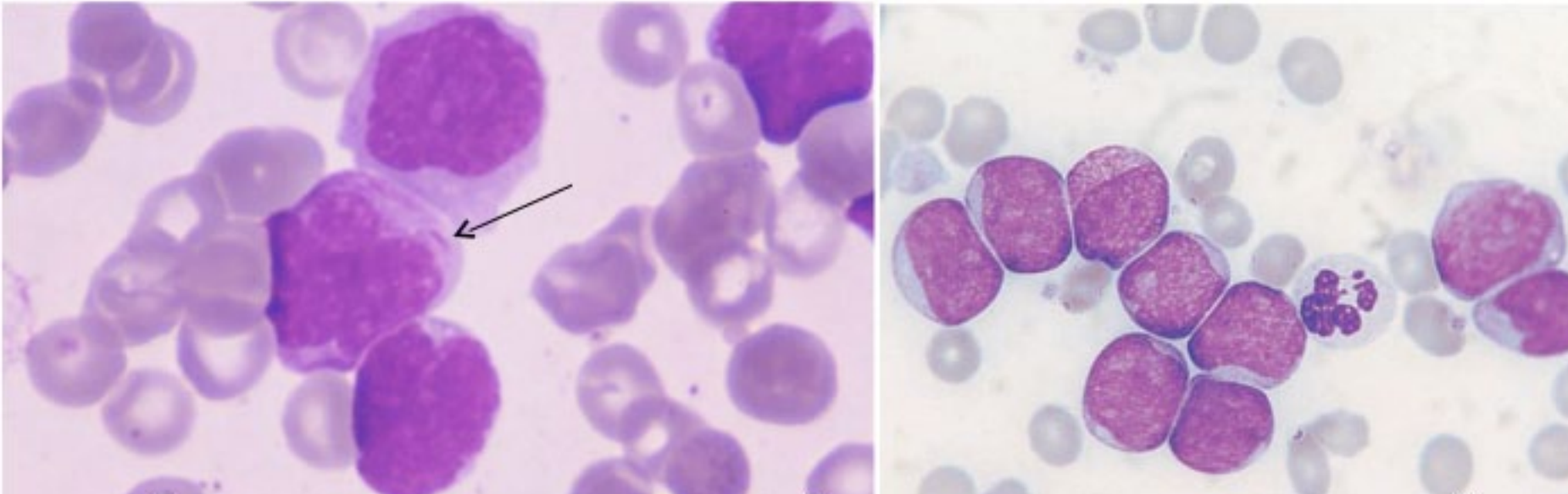
### Sem maturação

5 – 10%

Granulação  $\pm$ ; Corpos Auer  $\pm$

Habitual/ sem expressão de CD15 e CD65/CD14 e 64

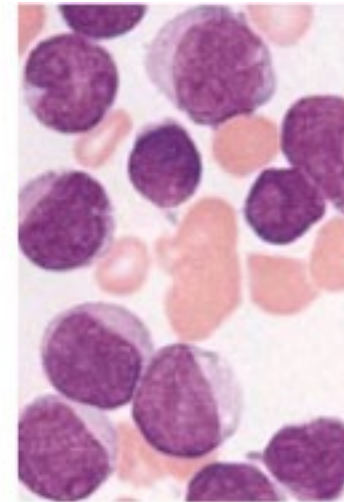
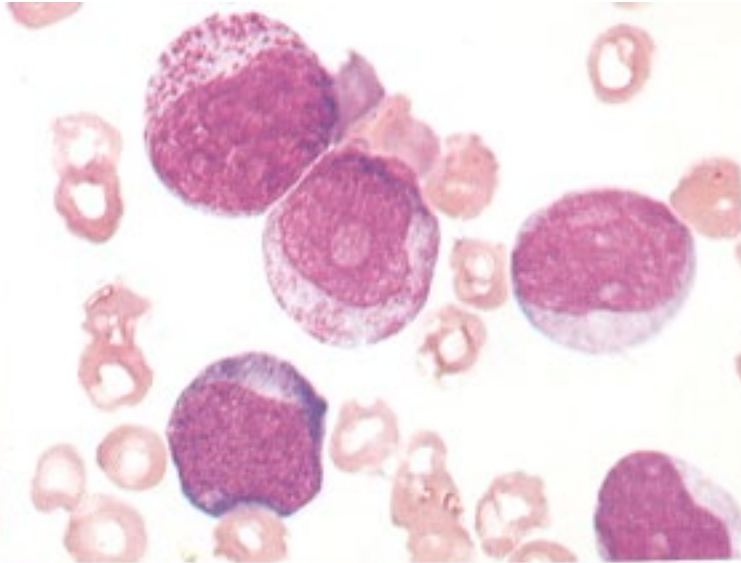
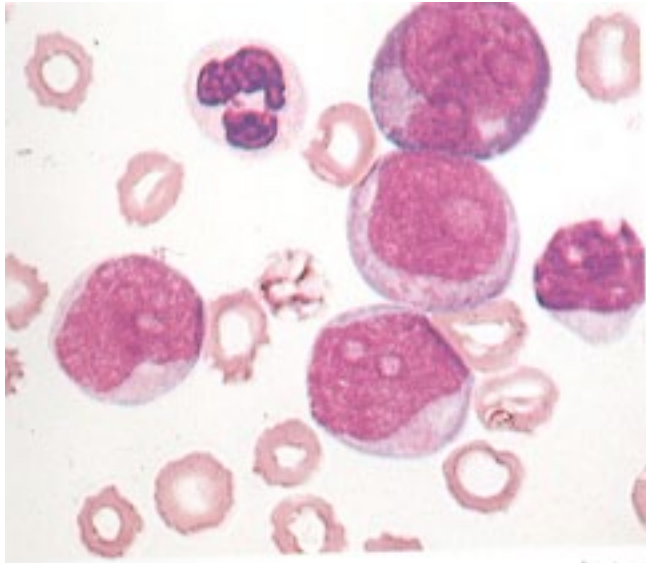
Sem cariótipo específico



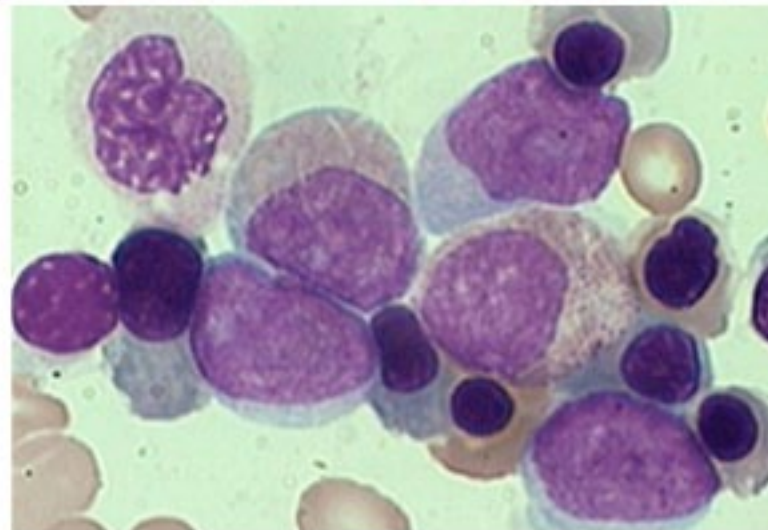
Blastos com citoplasma abundante, c/ grânulos finos, azurófilos e com alguns corpos de Auer

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

com maturação



Promielócitos com grânulos azurófilos. Nucléolo proeminente, corpos de Auer ocasionais



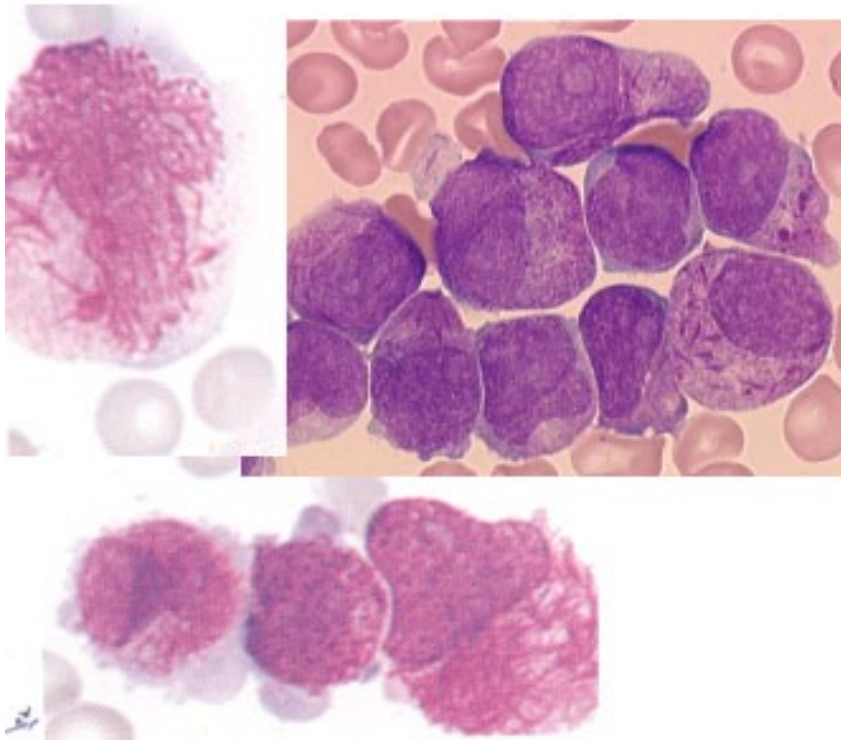
**Cloromas**

**t(15:17)(q22;q12)**

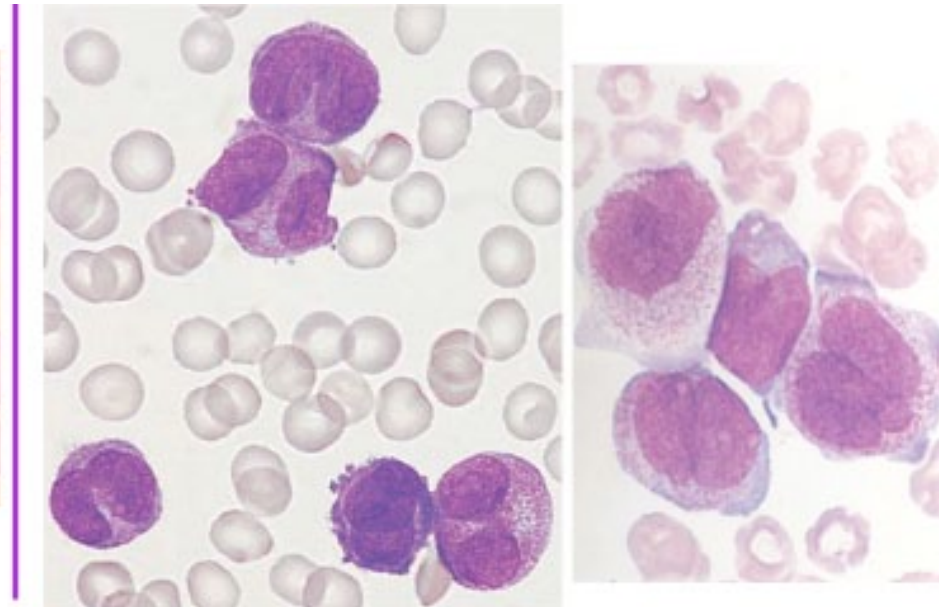
**Leucemia Promielocítica Aguda**

Hemorragias  
Coagulopatia(CID)  
Pancitopenia/Leucocitose

Hipergranular ou "Típica"



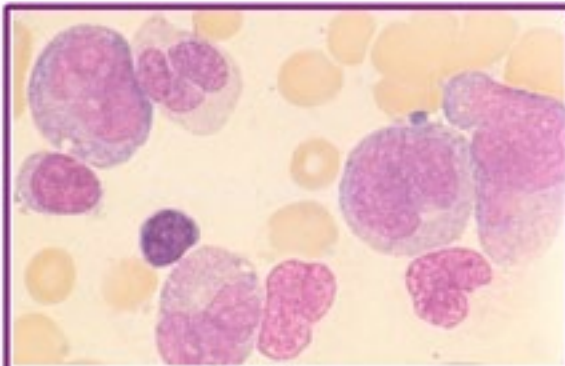
Hipogranular (variante)



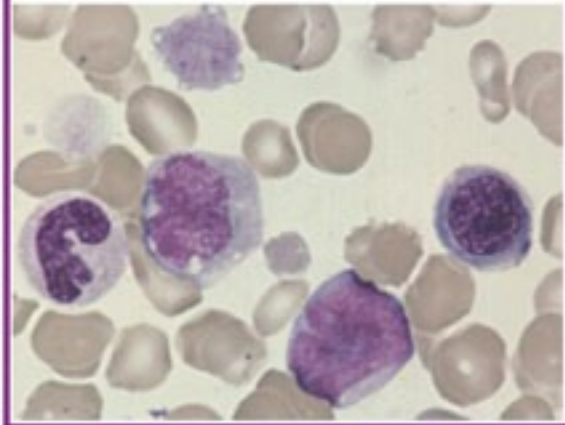
Promielócitos anormais com núcleo bilobado/reniforme, com grânulos finos

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

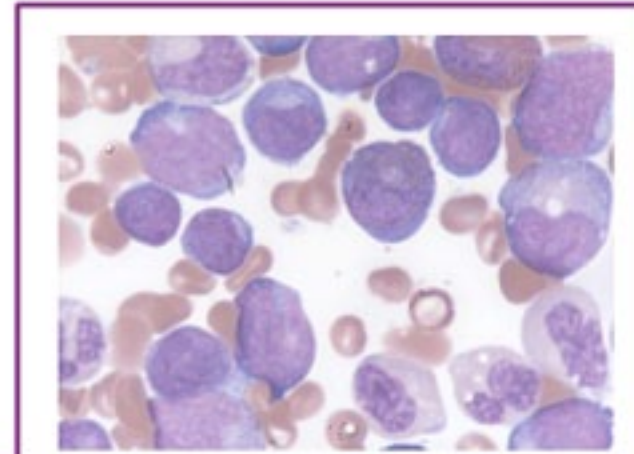
### Mielomonocítica



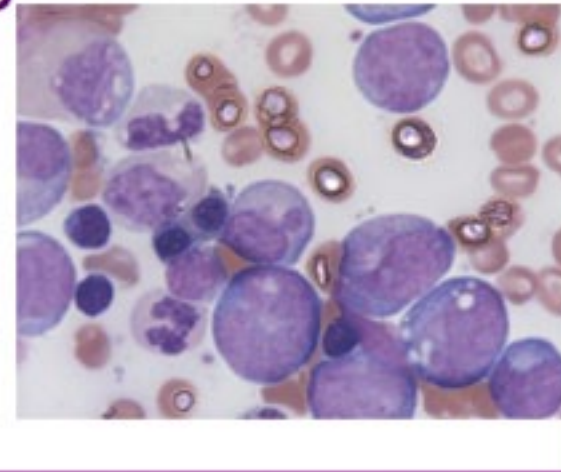
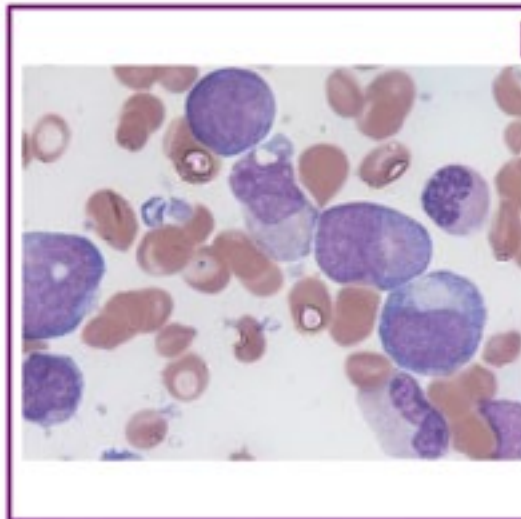
ESP



“leucemides” hipertrofia gengival



M O



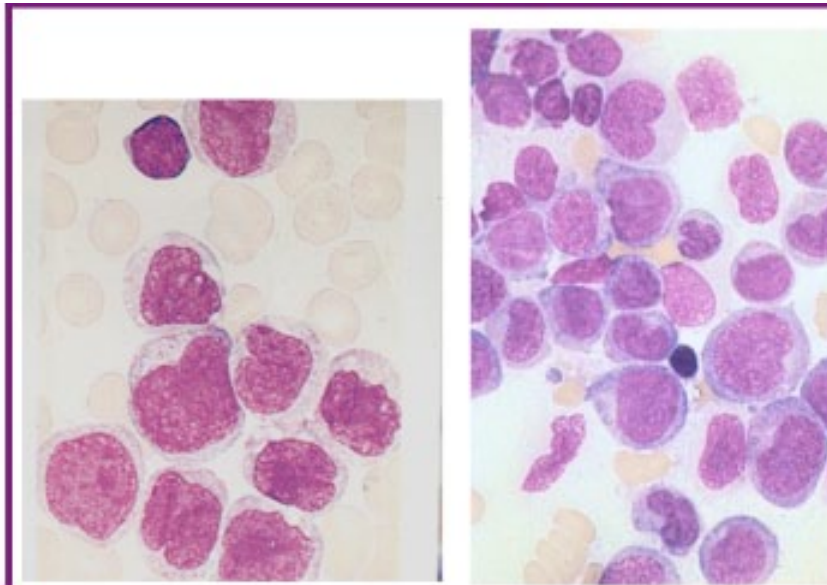
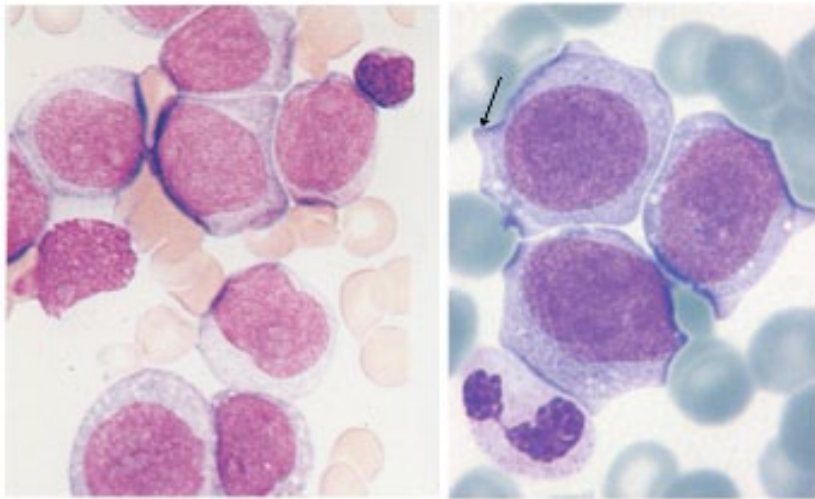
Blastos com diferenciação granulocítica e monocítica

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

### Leucemia Monoblástica/Monocítica

"leucemides", hipertrofia gengival.

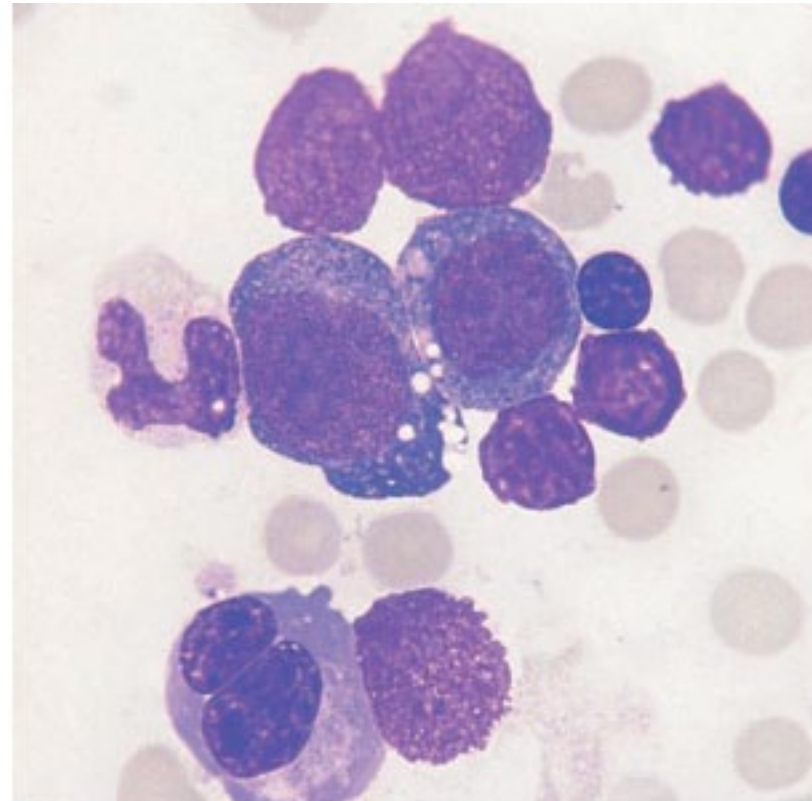
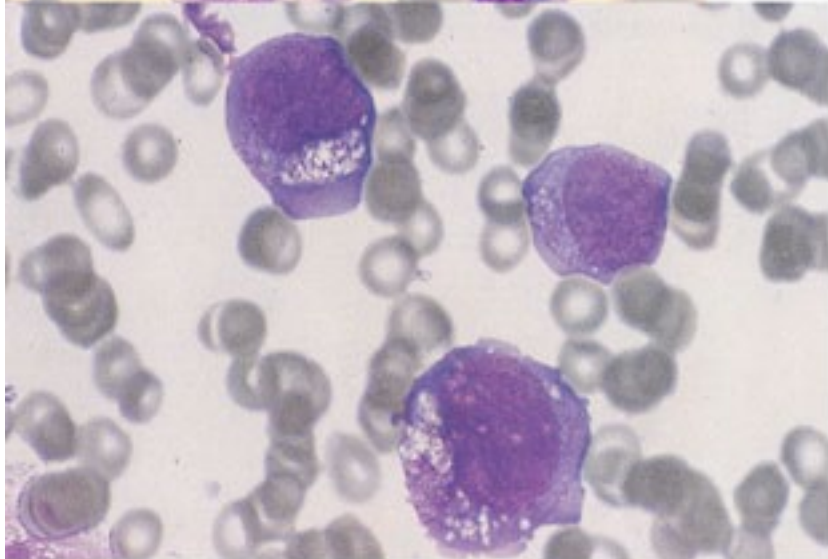
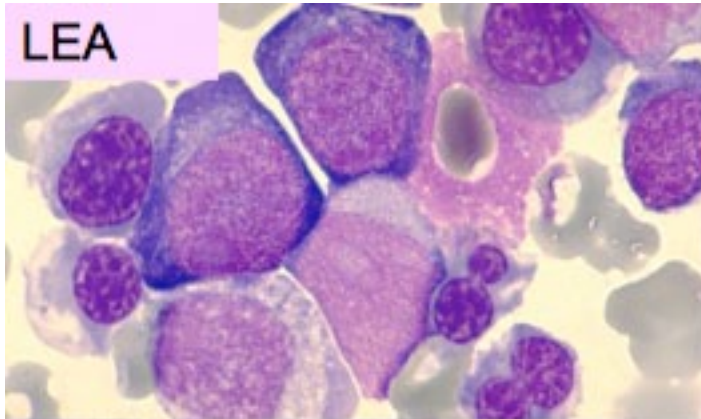
**LMA-M5a** – Blastos muito indiferenciados, com citoplasma abundante, basófilo, c/ protrusões ocasionais



**LMA-M5b** – Blastos com citoplasma menos basófilo e núcleo ligeiramente reniforme

**Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS**

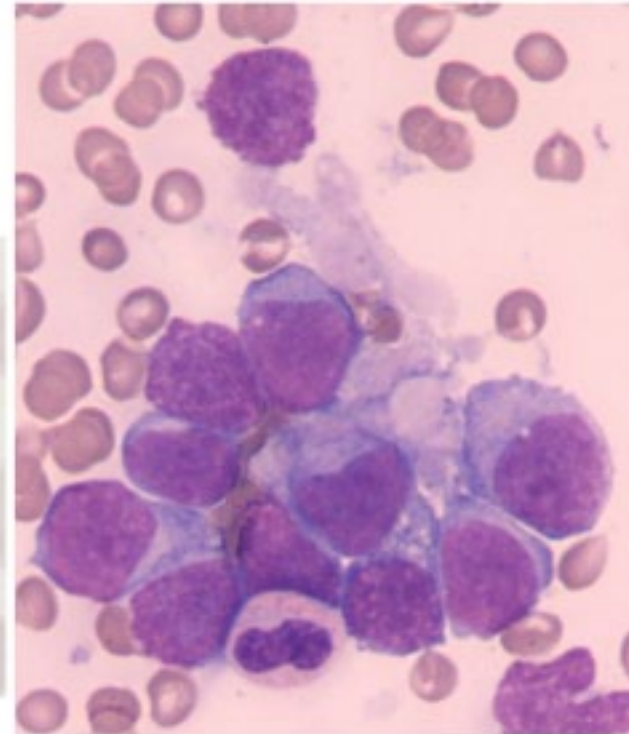
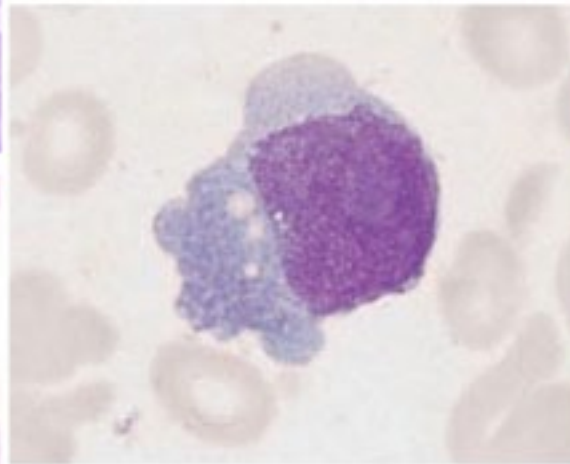
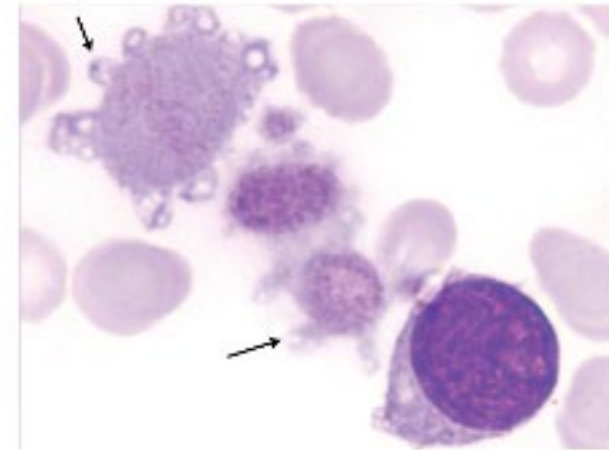
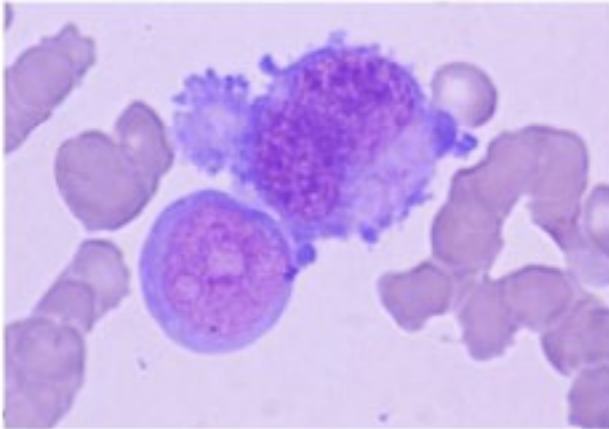
**Leucemia Eritróide Aguda**



Predomínio eritróide com acentuada diseritropoiese, megaloblastos, mieloblastos (positivos para a glicoforina A)

**Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS**

**Leucemia Megacarioblástica Aguda**

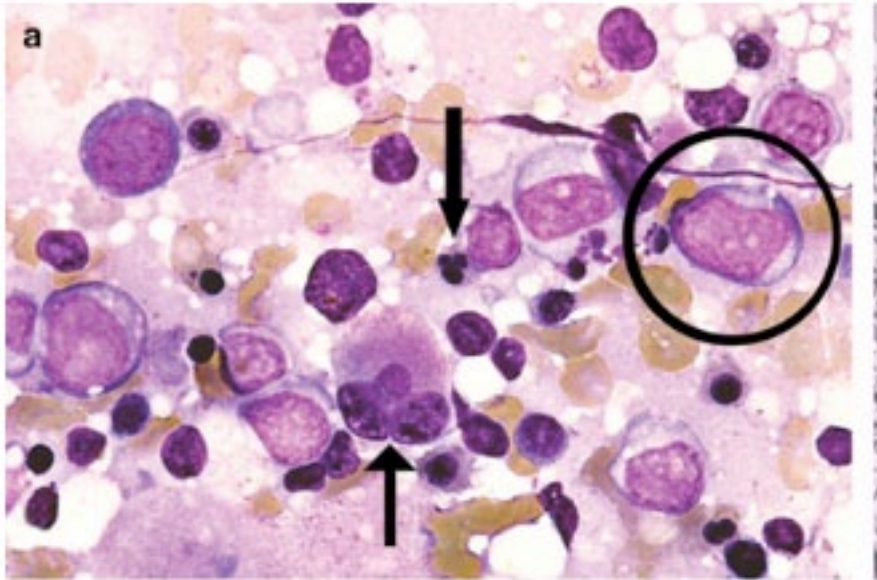


Blastos de tamanhos variáveis, com citoplasma geralmente agranular, podendo apresentar protusões e ser confluentes

## Leucemia Mieloblástica Aguda, NOS

### Panmielose aguda com mielofibrose

Pancitopenia marcada  
"Dry tap"



Mieloblasto (circulo) eritroblasto displásico com 3 núcleos e megacariócito com displasia

## LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA C/ ALT. GENÉTICAS RECORRENTES

Alterações genéticas recorrentes c/ significado prognóstico

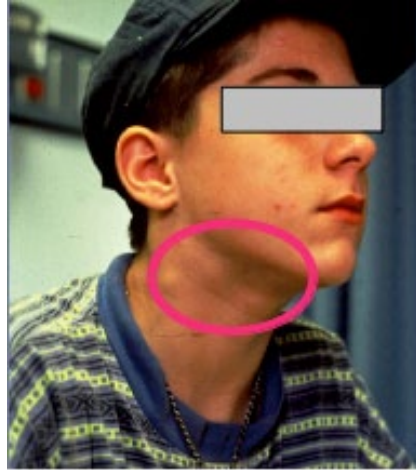
- ▶  $t(8;21)(q22;q22)$ ;
- ▶  $inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1q22)$
- ▶  $t(15;17)(q22;q12)$

LMA, independentemente  
do nº de blastos

- ▶  $t(9;11)(p22;q23)$
- ▶  $t(6;9)(p23;q34)$
- ▶  $inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$
- ▶  $t(1;22)(p13;q13)$

## Linfomas em Idade Pediátrica

### Linfoma de Hodgkin



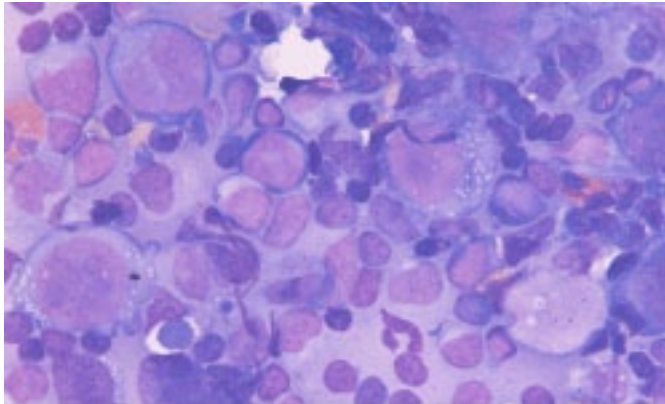
### Linfoma não Hodgkin



## Linfoma de Hodgkin

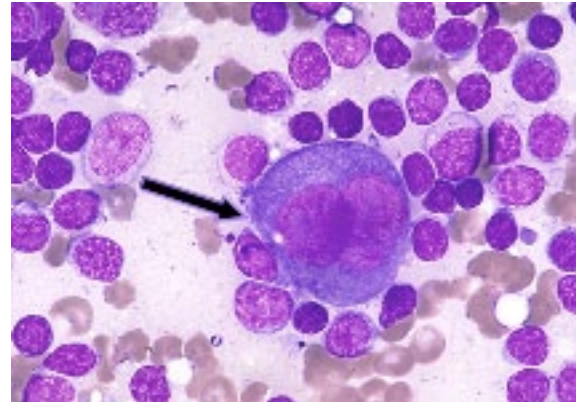
Clássico

“Lymphocyte-rich”  
Esclerose nodular  
Celularidade Mista  
Depleção Linfocitária

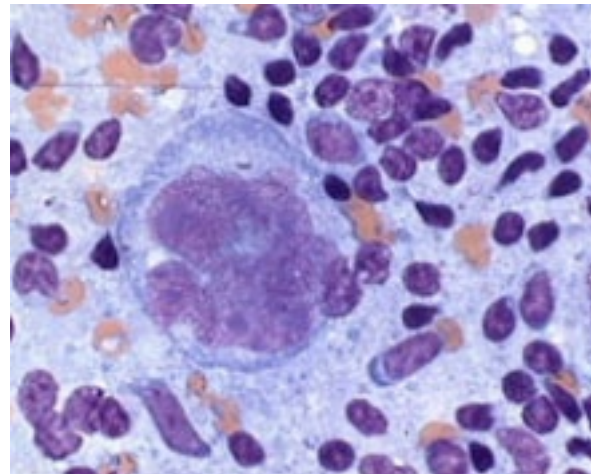


Nodular

L. Hodgkin de  
predomínio  
linfocítico nodular



“Background” celular inflamatório característico  
Linfócitos pequenos,  
eosinófilos,  
neutrófilos,  
histiócitos,  
plasmócitos



## Linfomas em Idade Pediátrica

### Linfoma não Hodgkin

Burkitt (L3, sIg+); t(8;14); t(2;8); t(8;22)

Difuso de grandes células (LDGC)

Linfoblástico (T > B) (L1,L2)

Anaplástico t(2;5)

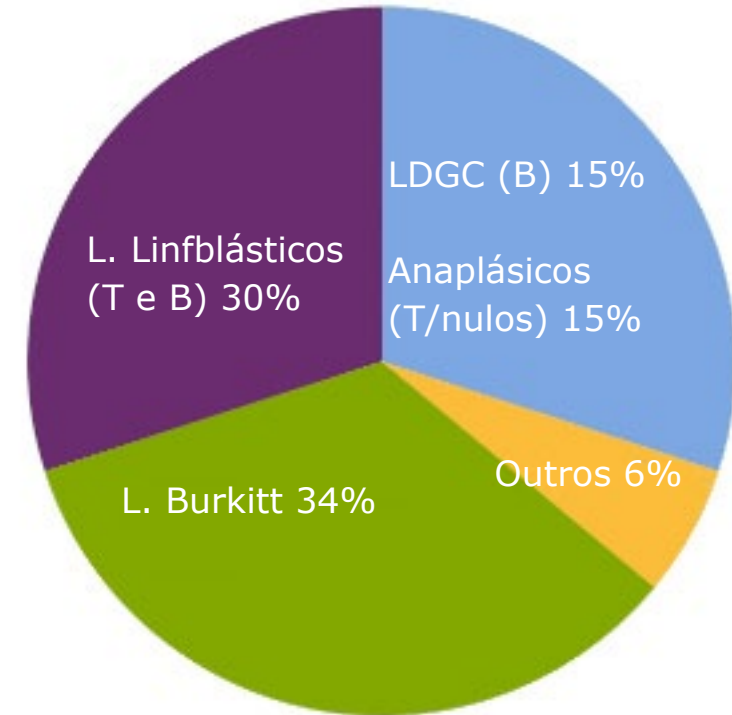
*Formas raras*

*Linfoma hepatoesplênico de células T*

*Panniculitis T-cell lymphoma*

*PTLD*

*Linfomas associados a Imunodeficiências*



## Linfomas Avaliação Diagnóstica

### Clínica ...

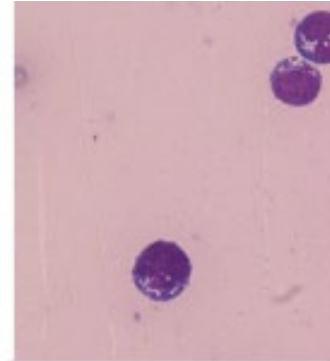
Hemograma  
VS

Medulograma (biópsia óssea)

Biópsia

- Citologia
- Histologia
- Citogenética
- Est. Moleculares

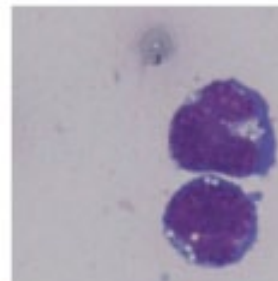
Imunofenotipagem



Citologia de Derrame pleural, Ascite, LCR

Imagiologia  
18F-FDG PET

- Diagnóstico
- Estadiamento
- Follow up



## **Leucemias e Linfomas na Criança** **A Clínica e a avaliação inicial**

### Cancro na Criança

patologia rara  
1/650 crianças até 15 anos de idade

Um caso cada 10 anos  
Consultório de Pediatria Geral

principal causa de morte  
países desenvolvidos dos 5-14 anos

após acidentes ...

sem órgão

atraso de diagnóstico  
agrava prognóstico  
agrava morbilidade

10 Leading Causes of Death by Age Group, United States – 2007											
Rank	Age Groups										Total
	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	
1	Congenital Anomalias 5,785	Unintentional Injury 1,588	Unintentional Injury 965	Unintentional Injury 1,229	Unintentional Injury 15,897	Unintentional Injury 14,977	Unintentional Injury 16,931	Malignant Neoplasms 50,167	Malignant Neoplasms 103,171	Heart Disease 496,095	Heart Disease 616,067
2	Short Gestation 4,857	Congenital Anomalias 545	Malignant Neoplasms 480	Malignant Neoplasms 479	Homicide 5,551	Suicide 5,278	Malignant Neoplasms 13,288	Heart Disease 37,434	Heart Disease 65,527	Malignant Neoplasms 389,730	Malignant Neoplasms 562,875
3	SIDS 2,453	Homicide 396	Congenital Anomalias 196	Homicide 213	Suicide 4,140	Homicide 4,758	Heart Disease 11,839	Unintentional Injury 20,315	Chronic Low Respiratory Disease 12,777	Cerebrovascular 115,961	Cerebrovascular 135,952
4	Maternal Pregnancy Comp. 1,769	Malignant Neoplasms 364	Homicide 133	Suicide 180	Malignant Neoplasms 1,653	Malignant Neoplasms 3,463	Suicide 6,722	Liver Disease 8,212	Unintentional Injury 12,193	Chronic Low Respiratory Disease 109,562	Chronic Low Respiratory Disease 127,924
5	Unintentional Injury 1,285	Heart Disease 173	Heart Disease 110	Congenital Anomalias 178	Heart Disease 1,084	Heart Disease 3,223	HIV 3,572	Suicide 7,778	Diabetes Mellitus 11,304	Alzheimer's Disease 73,797	Unintentional Injury 123,706
6	Placenta Cord Membranes 1,135	Influenza & Pneumonia 109	Chronic Low Respiratory Disease 54	Heart Disease 131	Congenital Anomalias 402	HIV 1,091	Homicide 3,052	Cerebrovascular 6,385	Cerebrovascular 10,500	Diabetes Mellitus 51,528	Alzheimer's Disease 74,632
7	Bacterial Sepsis 820	Septicemia 78	Influenza & Pneumonia 48	Chronic Low Respiratory Disease 64	Cerebrovascular 195	Diabetes Mellitus 610	Liver Disease 2,570	Diabetes Mellitus 5,753	Liver Disease 8,004	Influenza & Pneumonia 45,941	Diabetes Mellitus 71,382
8	Respiratory Distress 789	Perinatal Period 70	Benign Neoplasms 41	Influenza & Pneumonia 55	Diabetes Mellitus 168	Cerebrovascular 505	Cerebrovascular 2,133	HIV 4,156	Suicide 5,069	Nephritis 38,484	Influenza & Pneumonia 52,717
9	Circulatory System Disease 624	Benign Neoplasms 59	Cerebrovascular 38	Cerebrovascular 45	Influenza & Pneumonia 163	Congenital Anomalias 417	Diabetes Mellitus 1,984	Chronic Low Respiratory Disease 4,153	Nephritis 4,440	Unintentional Injury 38,292	Nephritis 46,448
10	Neonatal Hemorrhage 597	Chronic Low Respiratory Disease 57	Septicemia 36	Benign Neoplasms 43	Three Tied* 160	Liver Disease 384	Septicemia 910	Viral Hepatitis 2,815	Septicemia 4,231	Septicemia 26,362	Septicemia 34,828

**HP 1991 -2010**

**50 doentes / ano**

**Leucemias HP 1991 - 2012**

### LLA e LMA - clínica

<b>Febre</b>	HP 100 crianças	51
<b>Astenia</b>		63
<b>Anorexia</b>		62
<b>Emagrecimento</b>		23
<b>Palidez</b>		71
<b>Hemorragias</b>		62
<b>Dores ósseas</b>		38
<b>Hepatomegália</b>		69
<b>Esplenomegália</b>		61
<b>Adenopatias</b>		49

LLA – Demora média – 27 dias (1-100)  
mediana 16 dias

LMA – Demora média – 29 dias (1-120)  
mediana 14,5 dias

### **LLA e LMA - clínica**

- ▶ Massa Testicular
- ▶ Hipertrofia gengival (LMA)
- ▶ Nódulos cutâneos (sub-cutâneos, cor vinosa indolores)
- ▶ Cloromas (LMA)
- ▶ **Clínica Respiratória**





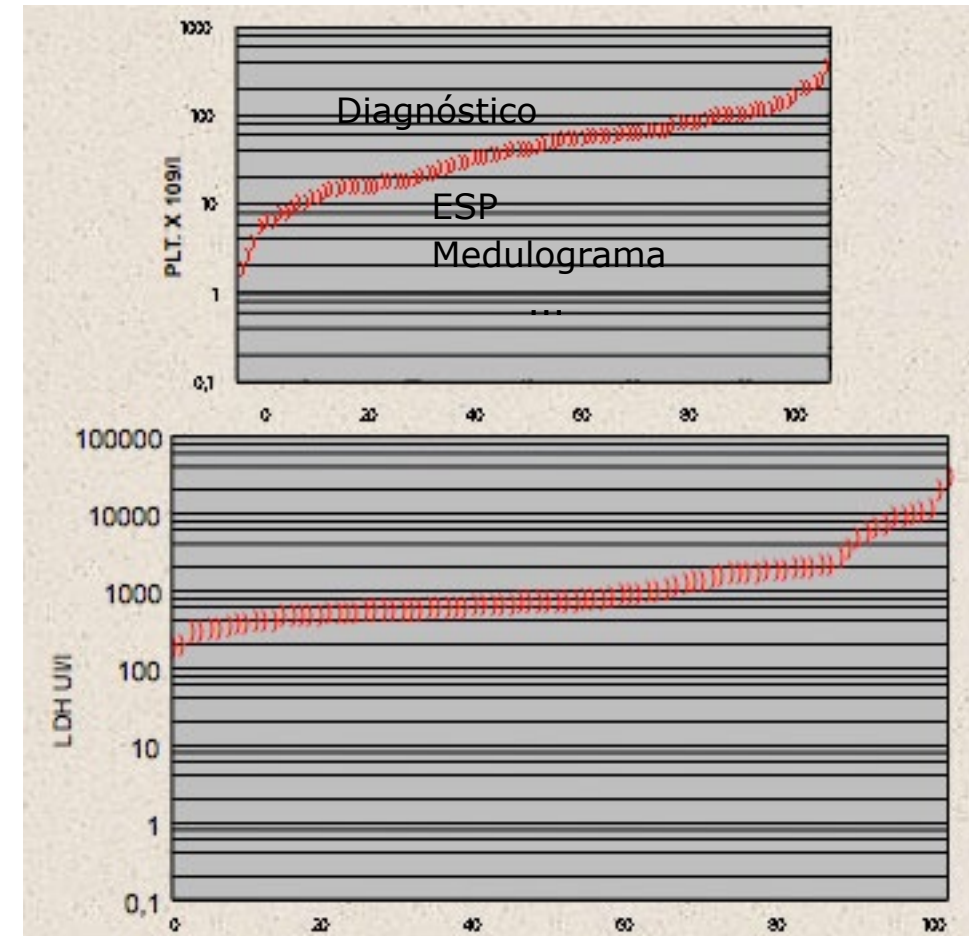






### LLA e LMA - laboratório

- ▶ Hemograma
  - ▶ Anemia
  - ▶ Trombocitopenia
  - ▶ Leucocitose / Leucopenia
- ▶ LDH, Ác. Úrico
- ▶ Ca, P, K
- ▶ TP, TPT (LMA)
- ▶ Rx Tórax
  - ▶ Eco abdominal ... L3, ou alt. Função renal



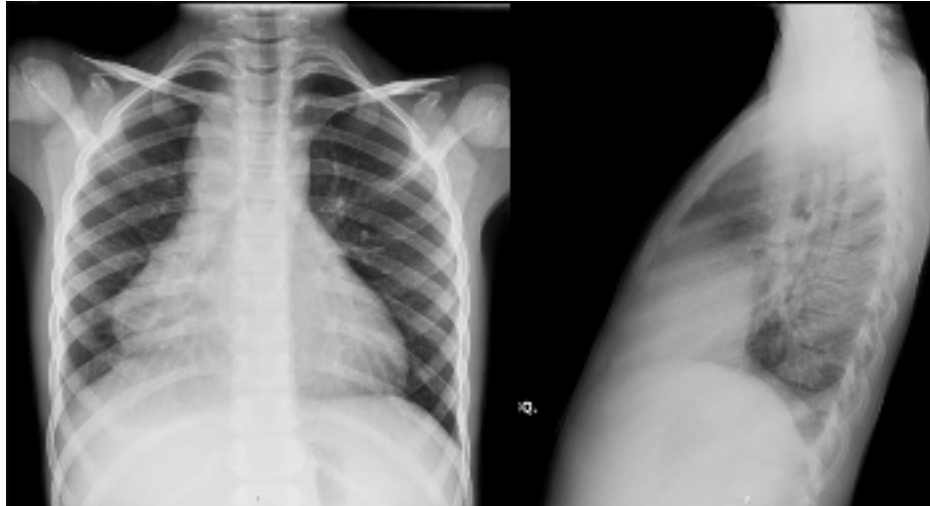
LLA distribuição etária



### Caso clínico

anorexia, astenia e febrícula - 1 mês  
ressonar nocturno

Adenopatias cervicais  
Hepato e esplenomegália



Hb 8 g/dl  
Leuc 16,5x10<sup>9</sup>/L  
Pla<sub>q</sub> 64x10<sup>9</sup>/L  
Ácido úrico 500μ/L  
LDH 9765 UI/L



### Caso clínico

15 dias antes ... dores abdominais e torácicas – queda? medicado para obstipação

7 dias antes – febre 3 dias dores abdominais

notado palidez e cansaço fácil  
obs conglomerado de adenomegalias cervical

Hgb 4 gr/dl  
Leuc  $2,9 \times 10^9/l$  (0,5 neutrófilos)  
PLT  $85 \times 10^9/l$

Blastos no ESP.

### LMA distribuição etária







**Linfomas HP 1991 - 2012**

### Linfoma Linfoblástico

Clínica típica > 75% dos casos

Sexo masculino > 3 anos, pico 6 a 9 anos

Sudorese

Adenopatias supra-claviculares

#### **Massa mediastínica**

Compromisso respiratório

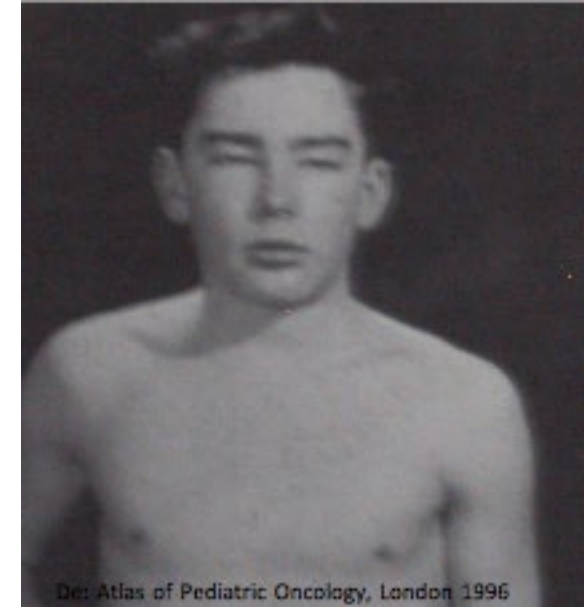
Rapidamente progressivo

Derrame pleural

Síndrome da veia cava superior

Demora média < 8 dias mas ...

2 casos corticoterapia prévia

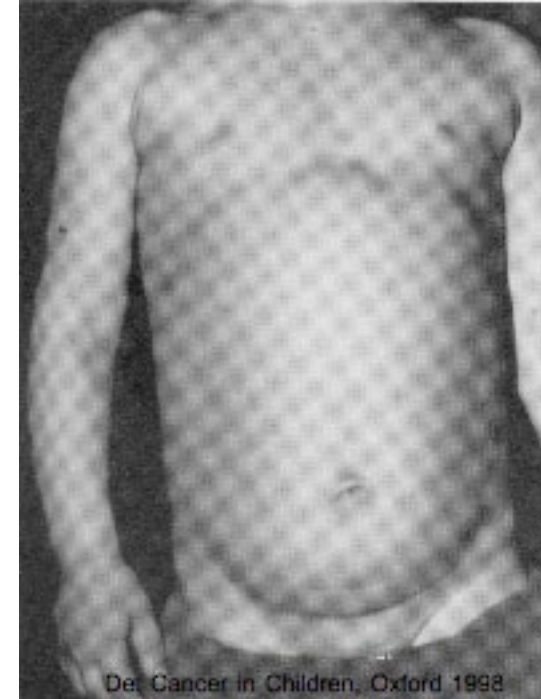


De: Atlas of Pediatric Oncology, London 1996



### Linfoma de Burkitt

- ▶ Quadro clínico típico 90% (HP – 75 %)
- ▶ Linfoma abdominal, rapidamente progressivo
  - ▶ 4 dias – 2 meses, média 23 – 60% <16 dias
- ▶ Dor abdominal, invaginação
- ▶ Massa Fossa ilíaca dta
- ▶ Distensão abdominal, ascite
- ▶ Derrame pleural
  
- ▶ Sudorese



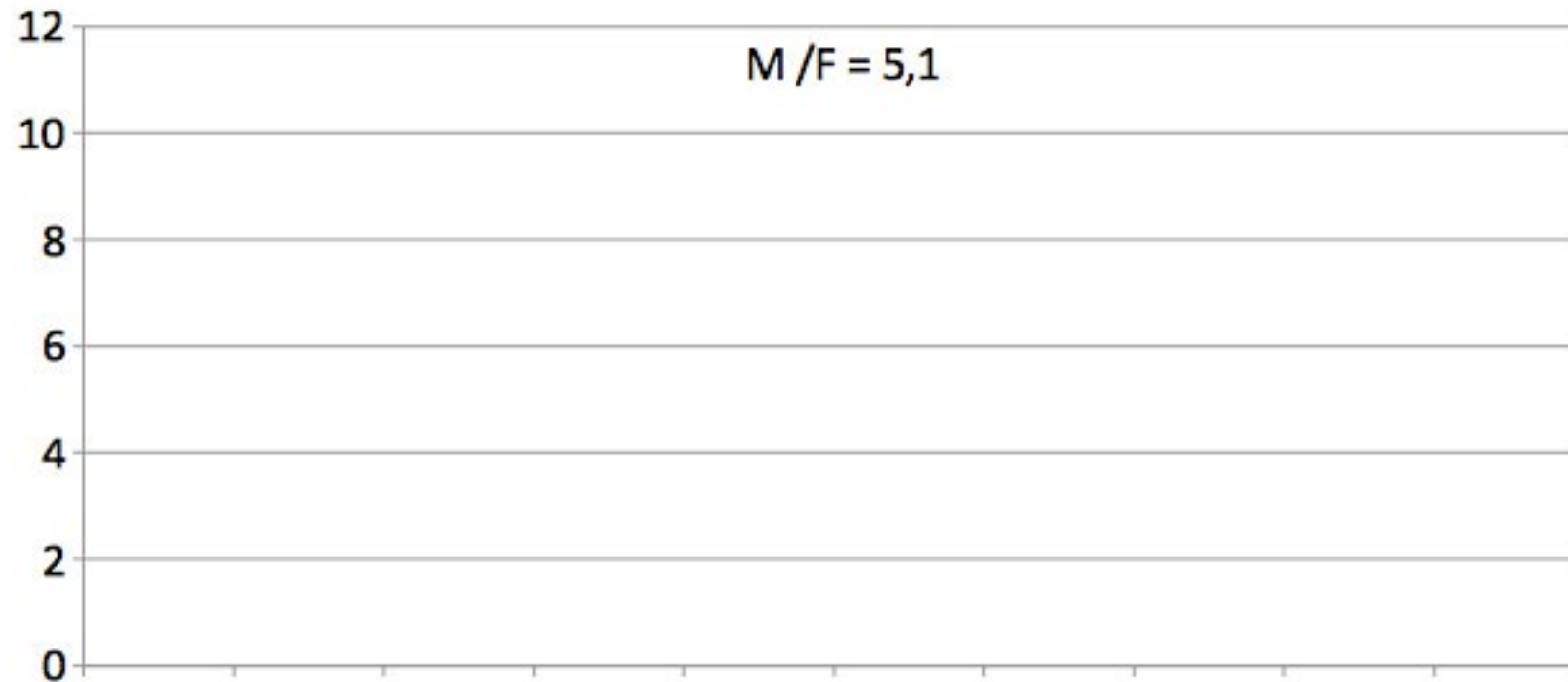
### **Linfoma de Burkitt**

Ecografia Abdominal – confirmação diagnóstica de massa abdominal ... Ascite

Rx Tórax

- ▶ Hemograma
- ▶ LDH, Ác. Úrico, Na, K, P
- ▶ Ureia e Creatinina
- ▶ Função hepática

### Burkitt distribuição etária



### Caso clínico

D -5 náuseas, disúria, dor abdominal

D - 3 nauseada, mais parada, dor abdominal, obstipação

D - 2 polaquíuria + disúria, Dor lombar direita

- rx torax elevação da hemicúpula diafragmática drta

- rx de abdomen: "muito preenchido por fezes"

D - 1 melhora das náuseas, redução do apetite. dores abdominais

D 02 diminuição do MV à drta e defesa nos quadrantes inferiores do abdomen.

eco abdominal:

- derrame pleural drto (fundo de saco post)

- derrame peritoneal livre

- "rim drto com aumento da reflectividade do parênquima

- ovários globosos (drto: 69mm; esq: 53mm) com folículos à periferia.

- apêndice com calibre aumentado (10mm) rodeado de derrame.

## Leucemias e Linfomas

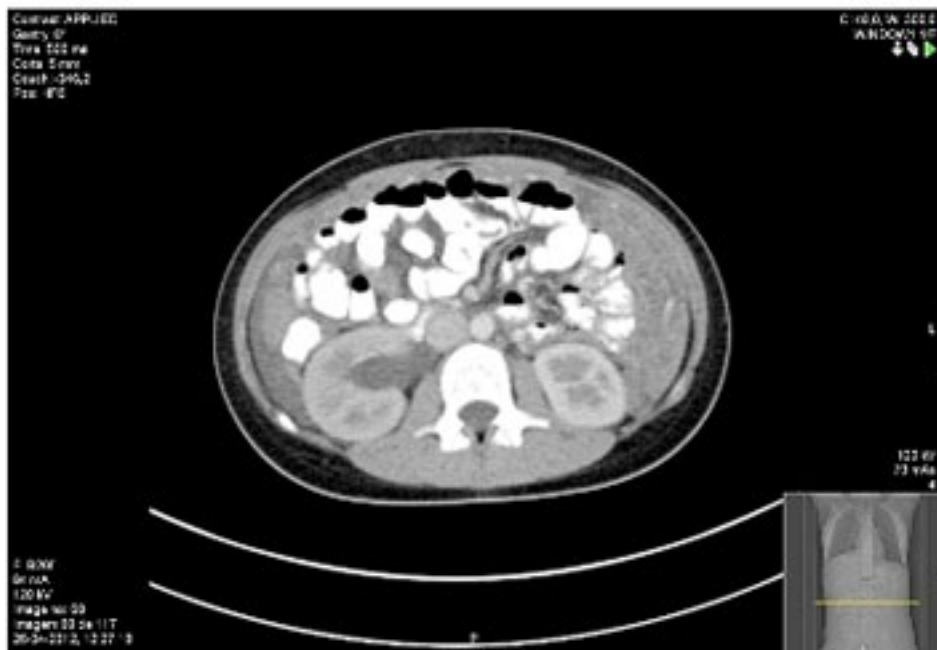
Hb 13,3 g/dl

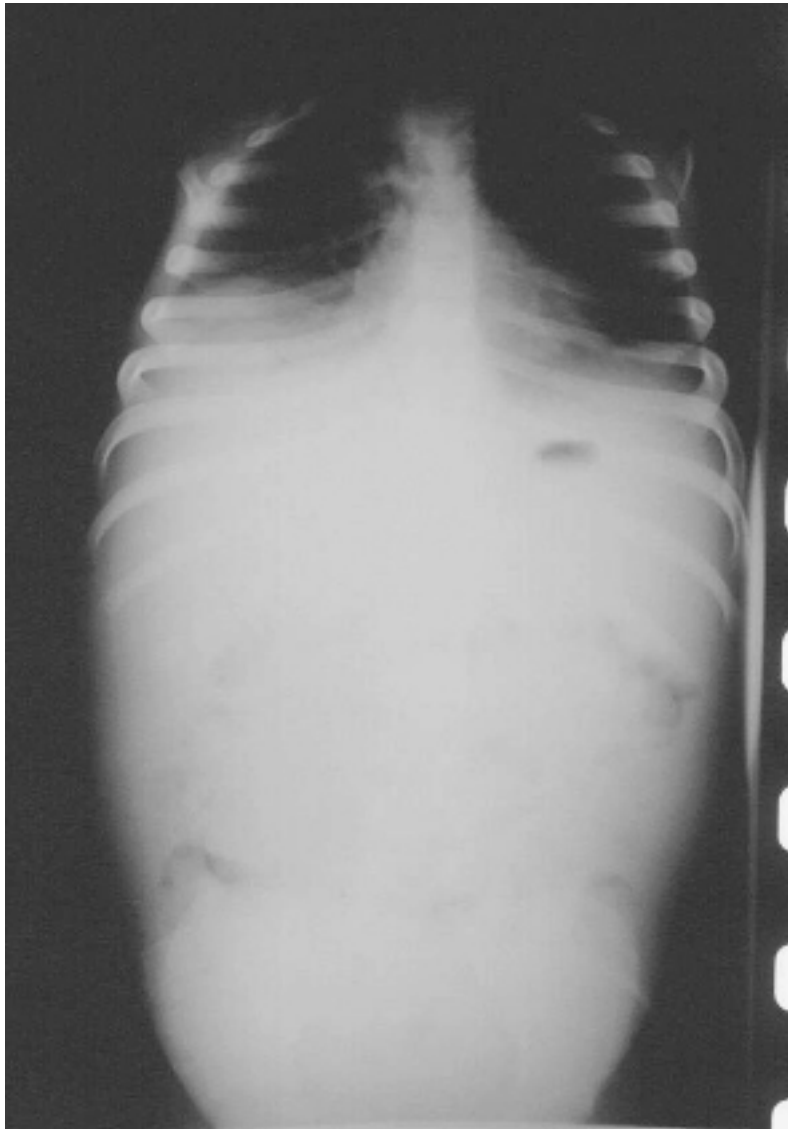
Leuc 6,15x10<sup>9</sup>/L

Plaq 254x10<sup>9</sup>/L

Ácido úrico 804μ/L

LDH 4439UI/L





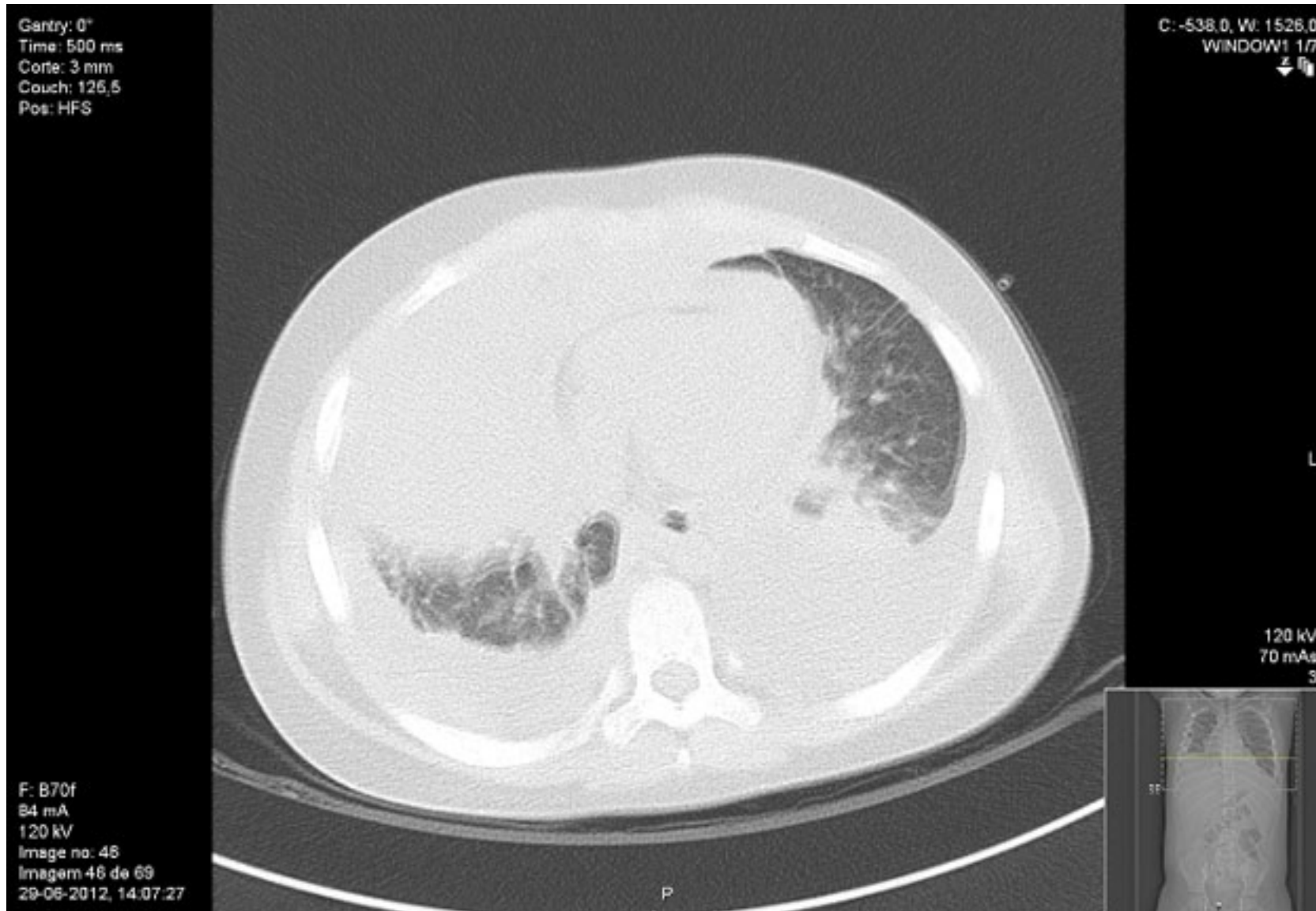






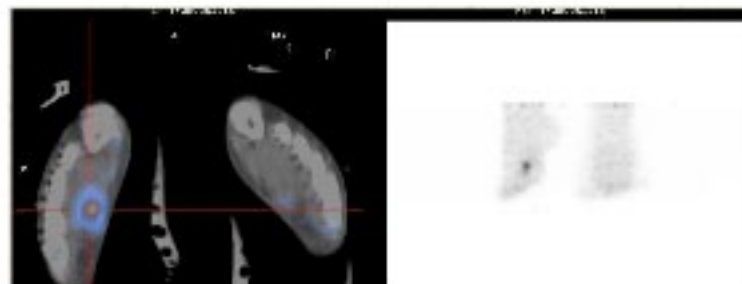
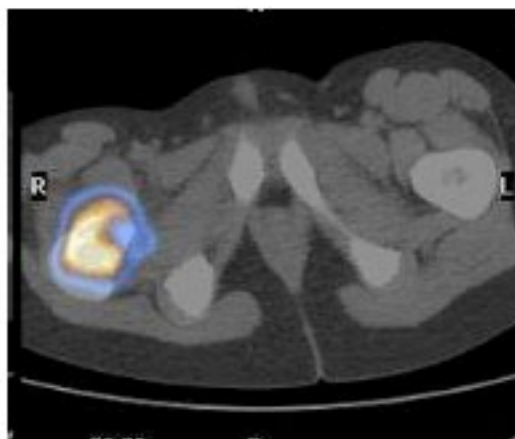
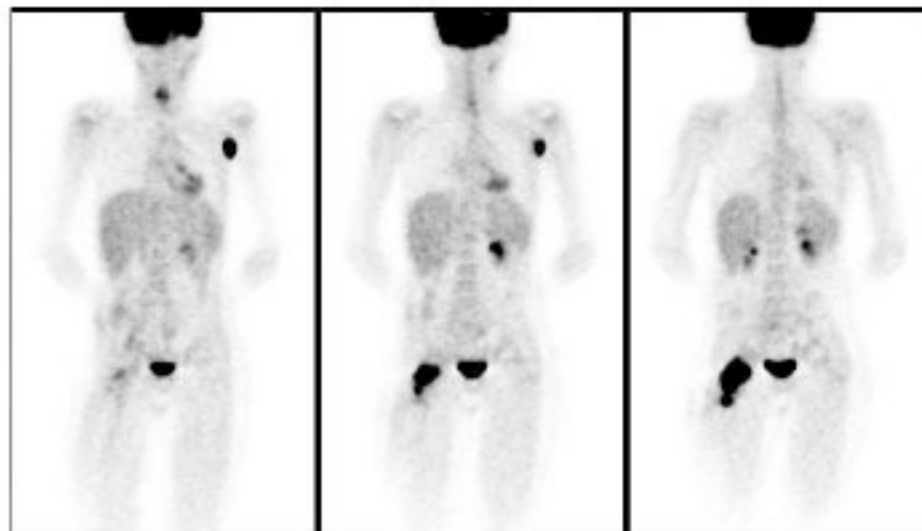
### **Linfoma de Grandes Células**

- ▶ Clínica variável
- ▶ Doença a nível ganglionar
  - ▶ Cervical, axilar, mediastínico, abdominal
- ▶ S. Febril, anorexia, perda ponderal
- ▶ Hemograma, Bioquímica, VS, Rx Tórax
- ▶ Ecografia, TAC, PET











### Doença de Hodgkin

- ▶ Adenopatias (duro-elásticas, aderentes)
  - ▶ cervical ou supraclavicular (dtª)
  - ▶ 2/3 com envolvimento mediastínico
    - esplenomegália ou hepatomegália
- ▶ < 5% unicamente adenopatias infra-diafragmáticas
- ▶ Envolvimento de órgãos

Sintomas B - 1/3 dos doentes  
(sudorese, febre, emagrecimento)

- ▶ Prurido
- ▶ Palidez, anergia

Demora média 4,3 meses

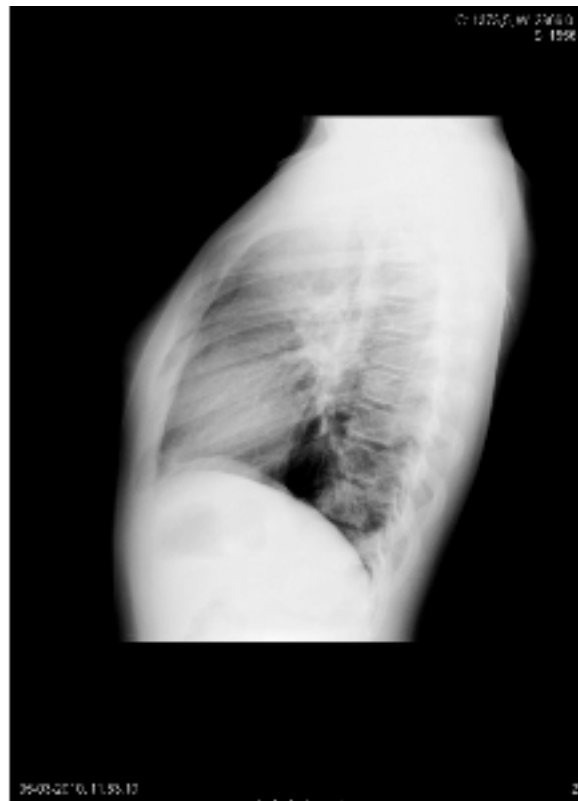
### **Doença de Hodgkin**

- ▶ Hemograma – anemia, linfopenia, eosinofilia
- ▶ VS - (nem sempre elevada)
- ▶ Provas hepáticas
- ▶ Rx Tórax,
  
- ▶ Ecografia
- ▶ TAC, PET - CT
  
- ▶ Biópsia

### Hodgkin distribuição etária





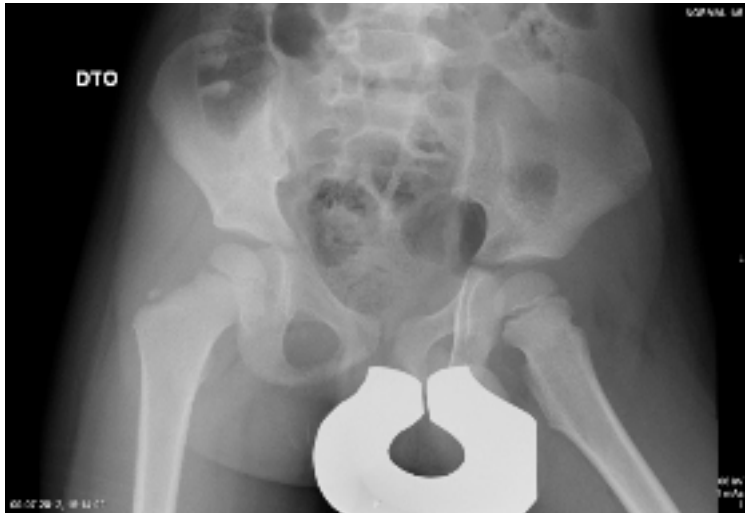




## Caso clínico

suspeita de artrite séptica da anca esquerda  
dor no membro inferior direito  
dor abdominal

Hb 12,5 g/dl  
Leuc 12,63x10<sup>9</sup>/L  
Plaq 225x10<sup>9</sup>/L

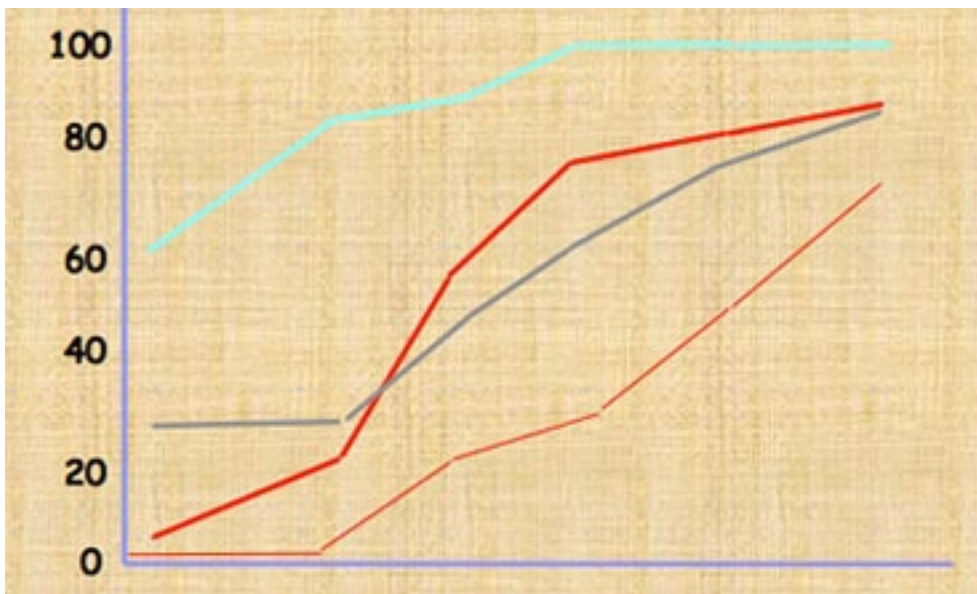


D Artrite Séptica

Drenagem  
Ab ev

E  
S Blastos  
P

## **A terapêutica e o prognóstico**



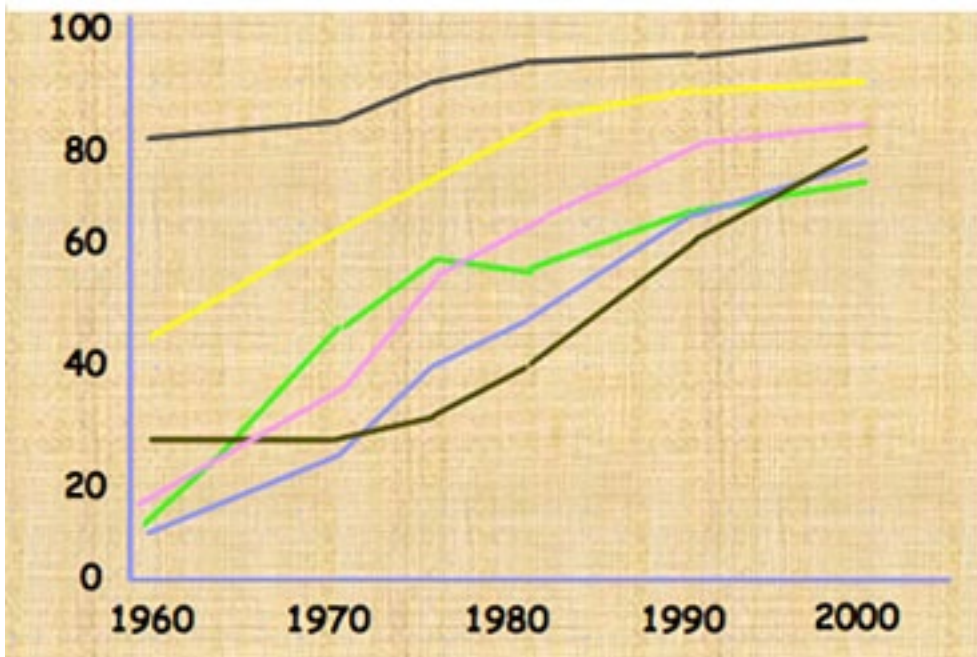
Hodgkin

LLA

Linfoma não Hodgkin

LMA

## Sobrevida aos 5 anos



Retinoblastoma

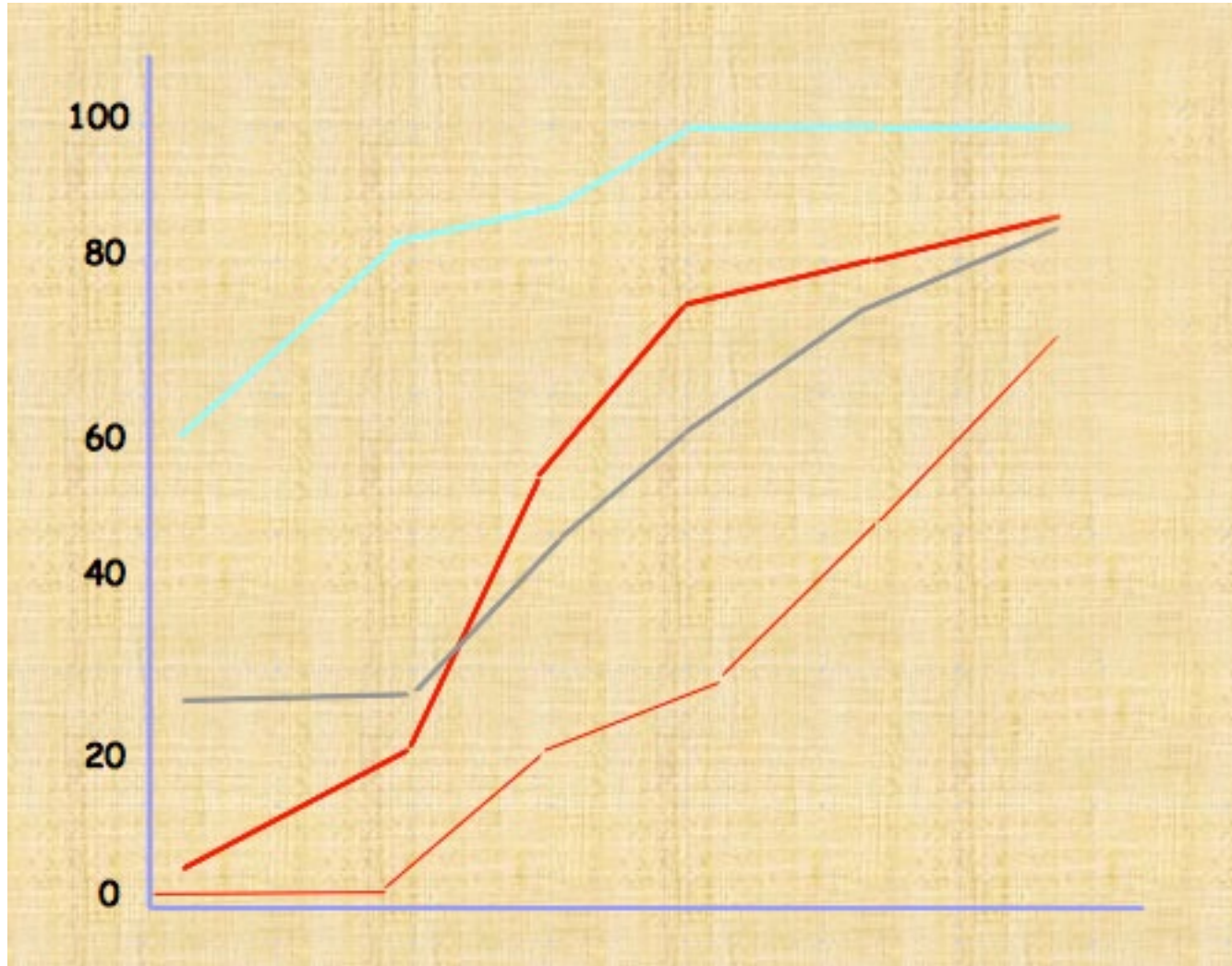
Wilms

Rabdomiosarcoma

Osteosarcoma

Ewing

T SNC



Hodgkin

LLA

Linfoma não Hodgkin

LMA

**Sobrevida aos 5 anos**

### Grupos Terapêuticos

- ▶ Leucemia Linfoblástica Aguda (linhagem B e célula T)
  - ▶ Linfoma Linfoblástico (linhagem B)
- ▶ Linfoma Linfoblástico (T)
- ▶ LMA
  - ▶ LMA M3
- ▶ Linfoma de Burkitt / Leucemia de Células Burkitt
  - ▶ Linfomas B
- ▶ Linfoma Anaplásico
- ▶ Doença de Hodgkin

### Modalidades Terapêuticas

#### Quimioterapia

Base terapêutica  
das hemopatias malignas

#### Radioterapia

- ▶ Profilaxia de doença do S. N. C.
- ▶ Terapêutica Dça. de Hodgkin

#### Cirurgia

- ▶ Biópsia (linfomas)
- ▶ Excisão de massas residuais (L. Burkitt)

Estratificação segundo grupos de risco

### Leucemia Linfoblástica Aguda (linhagem B) Factores de Prognóstico

- ▶ Sexo ♂
  - ▶ Idade <2, >9 A
  - ▶ N° de Leucócitos > 50.000
  - ▶ Doença extra-medular
  - ▶ Hiperdiploidia
  - ▶ Hipodiploidia
  - ▶ Trisomias (4, 10, 17)
- ▶ t(12;21)
  - ▶ t(9;22)
  - ▶ t(4;11)
  - ▶ t(11;19)
  - ▶ t(1;19)

Resposta à terapêutica

### Leucemia Linfoblástica Aguda (linhagem B) Terapêutica

Pré-fase Indução

Consolidação

Terapêutica SNC

Consolidação II

7 meses

Manutenção

até 2 anos

Intensidade da quimioterapia dependente de grupos de risco

Linhas terapêuticas

Células T

T(4;11)

Protocolos á parte  
< 1 ano de idade

Philadelphia + (Imatinib)



**Candidiase**

**Insuficiência cardíaca**

**Hipertrigliceridémia**

**Trombose Venosa Profunda**

**Infecção de cateter**

**Aspergilose Invasiva**

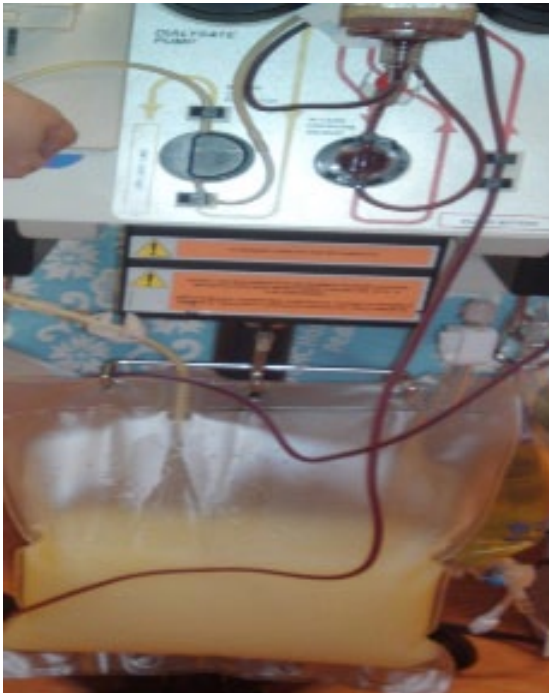
**Sépsis**

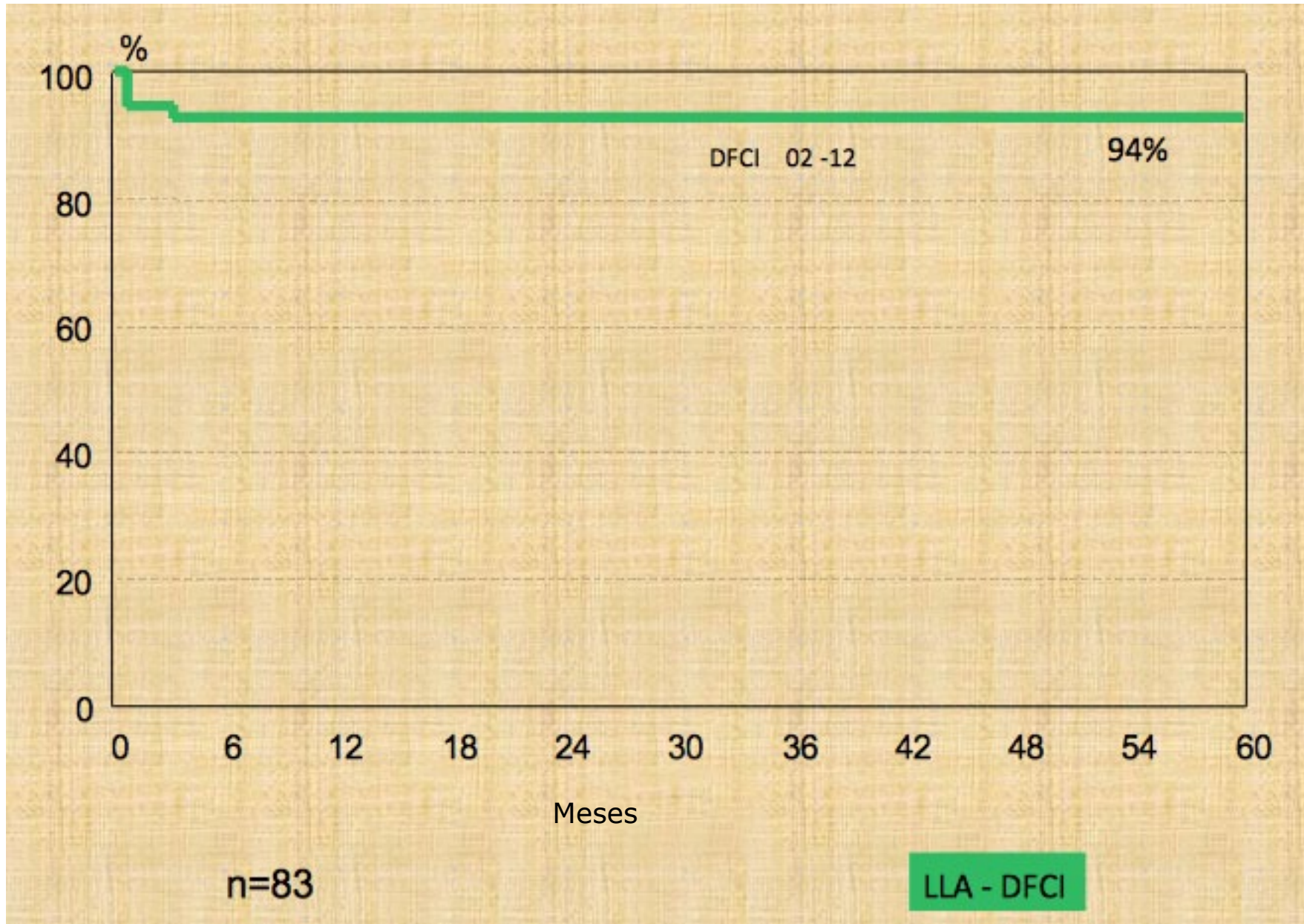
**Hiperglicémia**

**Éctima a pseudomonas**

**Pneumonia a Criptococcus**

**Intensidade da quimioterapia dependente de grupos de risco**

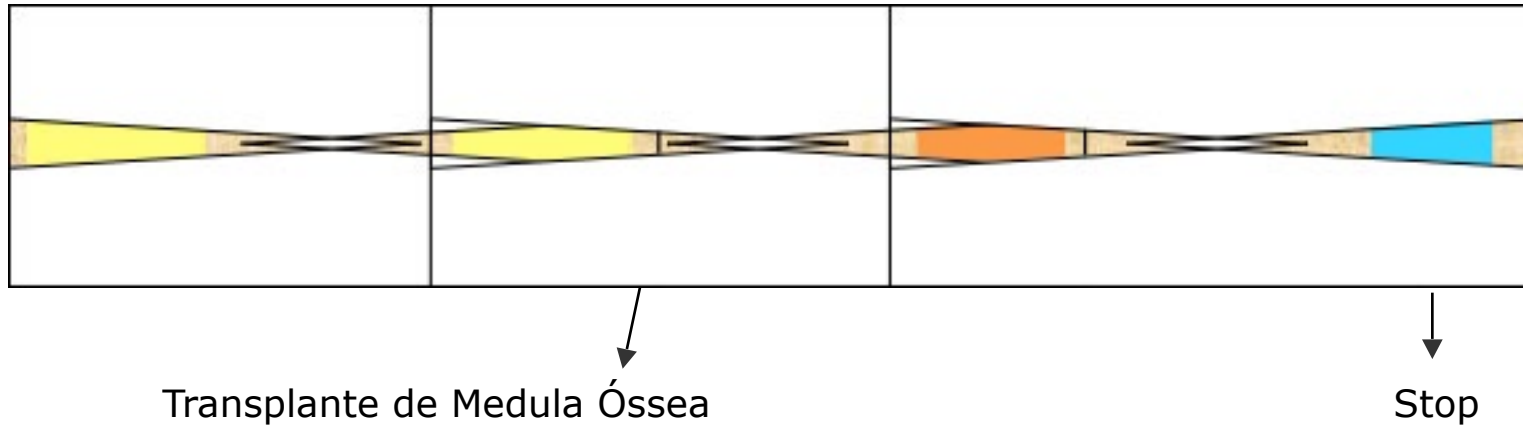




### Leucemia Mieloblástica Aguda Factores Prognóstico

- ▶ > de 100.000 leucócitos
- ▶ Neoplasias secundárias
- ▶ SMD prévio
- ▶ Del5 -7
- ▶ 11q23
- ▶ Idade < 1 ano?
- ▶ t (15;17) - M3
- ▶ Inv 16 - M4eo
- ▶ t (8; 21) - M1 ou M2
- ▶ Trisomia 21 constitucional - M7

## Leucemia Mieloblástica Aguda Terapêutica



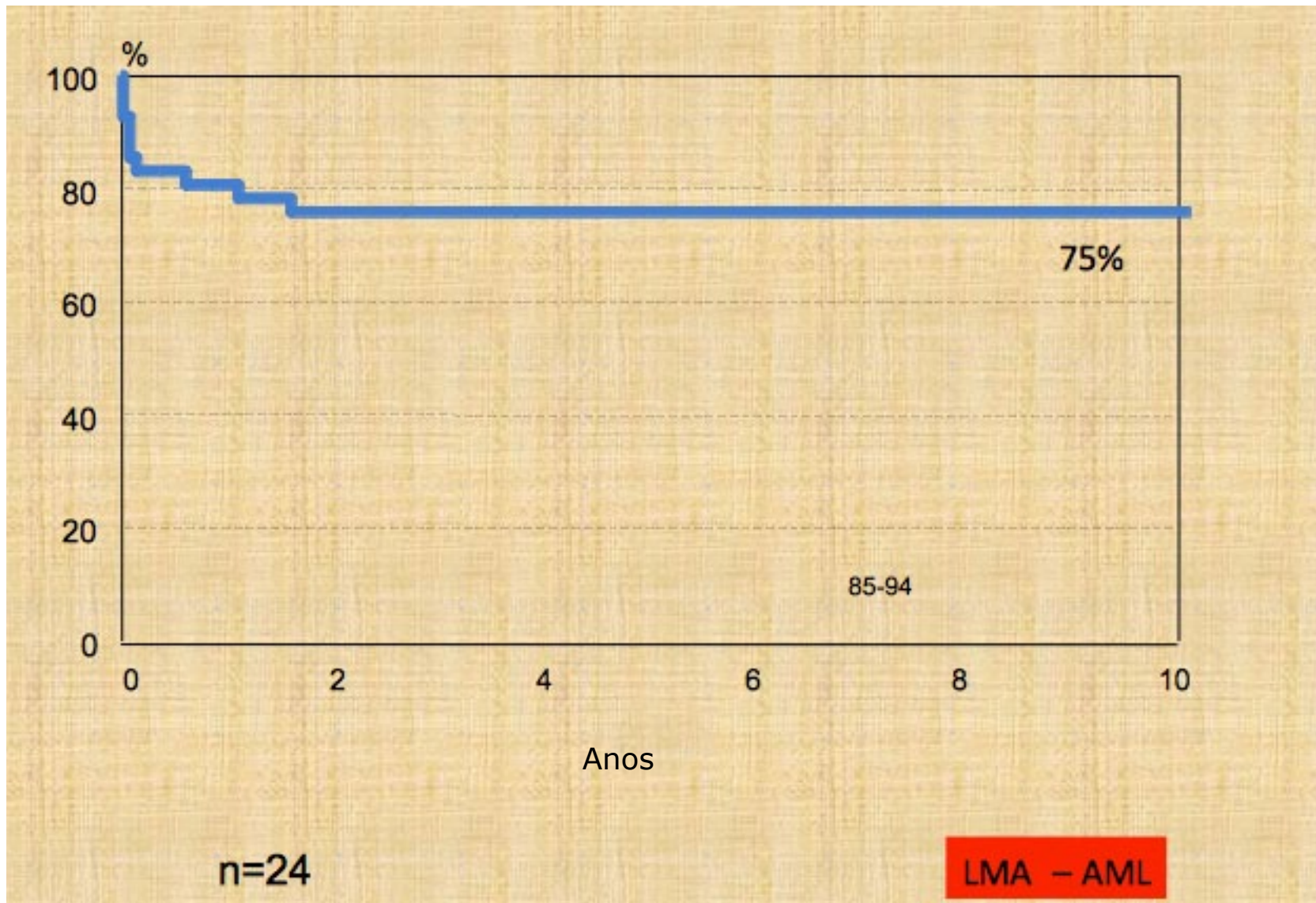
M3

Indução  
+ ATRA

Trisomia 21

Manutenção até 2 anos  
ATRA intermitente

LMA sobrevida (HP) 00 - 12



**Linfoma de Burkitt / Leucemia de Células B**  
**Linfomas B**  
**Factores de Prognóstico**

Invasão SNC  
Localização Para-meníngea

Invasão medular > 25%  
LLA - B

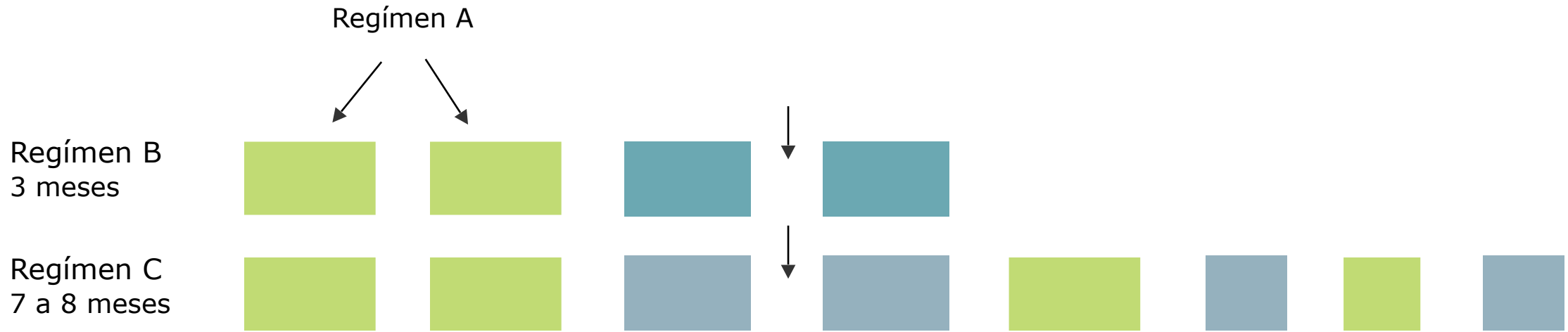
Pequeno tumor totalmente excisado

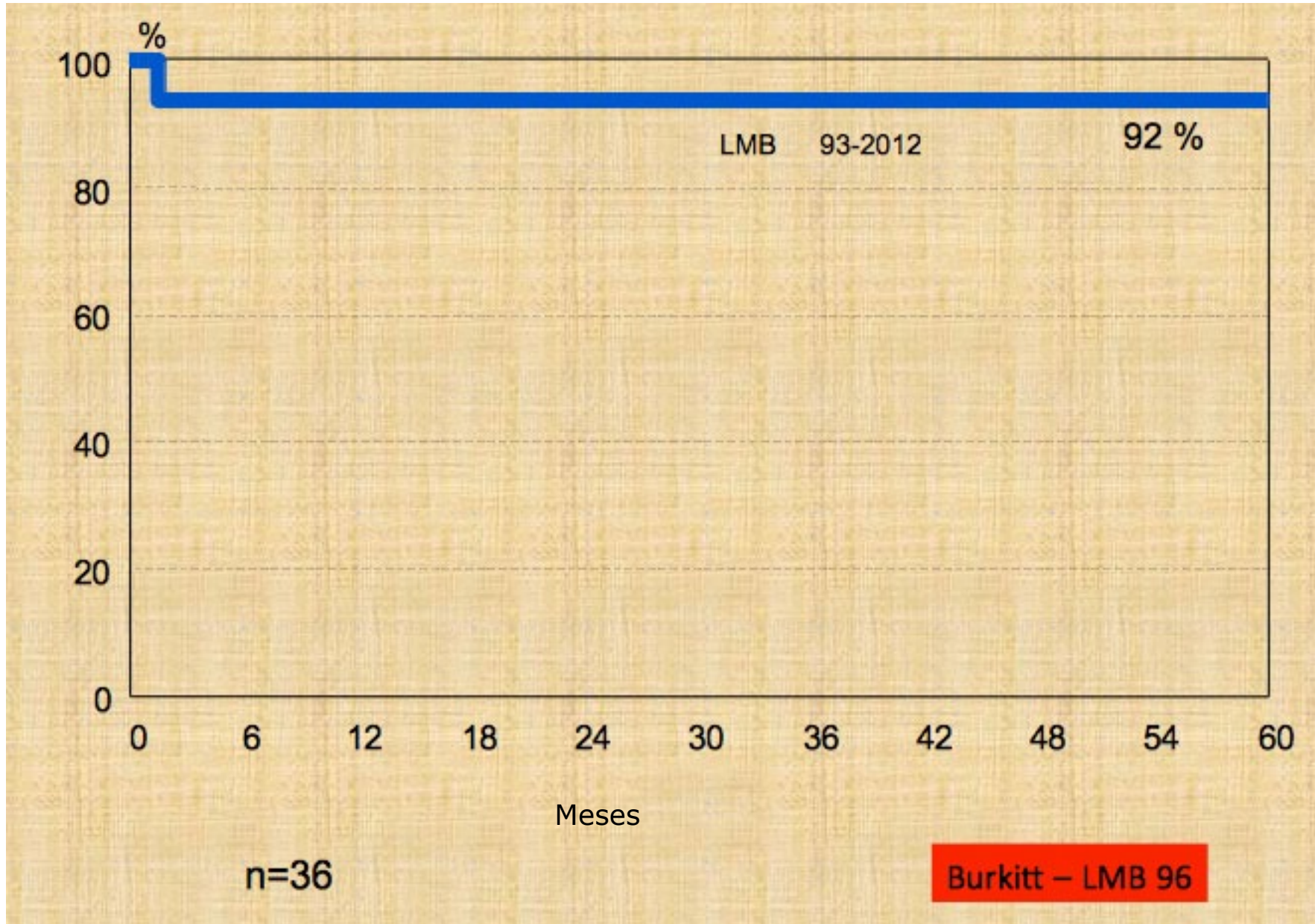
Resposta à terapêutica

## Linfoma de Burkitt / Leucemia de Células B Terapêutica

► Pré-indução

Melhoria Prognóstica (SLT)



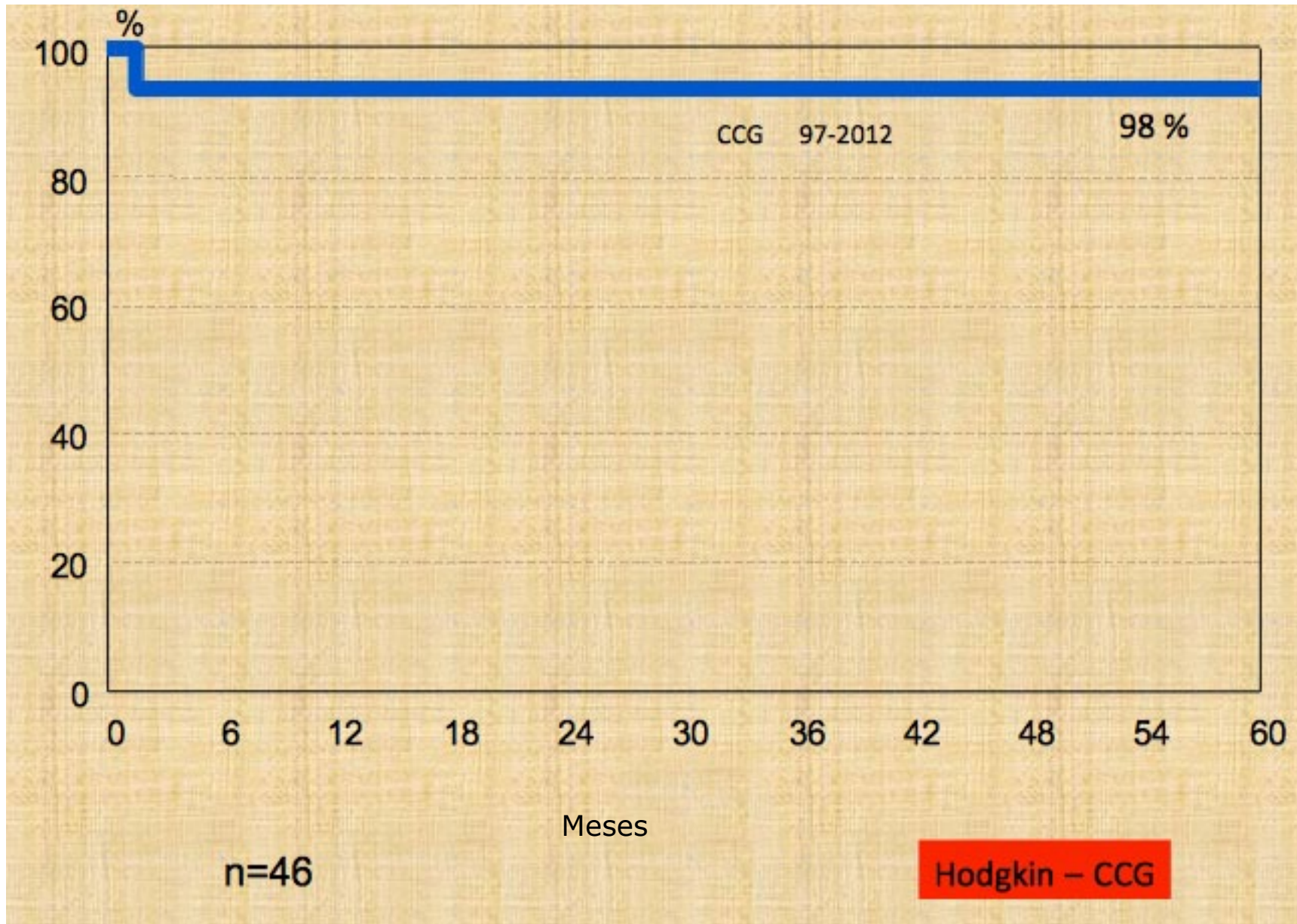


### **Linfoma Anaplásico de Grandes Células**

- ▶ Prognóstico – Estadiamento, Imunofenotipagem
  
- ▶ Terapêutica: Quimioterapia
- ▶ Tratados segundo protocolos similares a Linfoma B
- ▶ 6 ciclos
  
- ▶ Prognóstico > 75% (dependente do estadio)
  
- ▶ HP - 8 crianças – todas vivas e fora de tratamento

### Linfoma de Hodgkin

- ▶ F. Prognóstico – Estadiamento, Sintomas B, sub-tipo histológico,
- ▶ Terapêutica Quimioterapia = ou  $\approx$  Quimioterapia + Radioterapia  
HP – Rt em casos seleccionados  
Recidivas
- ▶ Prognóstico > 90% sobrevida a longo prazo, (>95% estadio Ia)
- ▶ HP COPP/ABV, estadio IV Qt intensiva
  - ▶ Redução da Qt estadios mais favoráveis
  - ▶ Intensificação estadio IV



## Interpretação do hemograma

Manuela Benedito



### **O QUE É?**

Fruta descascada

Cobra

Ovo de borboleta

Cacto

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Francisco  
Henrique  
Moura George

Digitally signed by Francisco  
Henrique Moura George  
DN: cn=FC, o=Ministério da  
Saúde, ou=Direção-Geral da  
Saúde, ou=111 anos  
Henrique Moura George  
Date: 2011.12.30 14:48:12 Z



NÚMERO: 063/2011

DATA: 30/12/2011

ASSUNTO: Prescrição e Determinação do Hemograma

O hemograma é prescrito tendo em conta o contexto clínico em que ocorre no momento de observação do doente, nomeadamente a patologia de base ou terapêutica instituída, exceto nas condições definidas no ponto 3.

### 2. As indicações clínicas para prescrição do hemograma

- a) suspeita de doença hematológica;
- d) síndrome febril Indeterminado;
- f) monitorização terapêutica das anemias carenciais.

### 3. Indicações para hemograma, independentemente da situação clínica,

- a) grávida
- b) crianças dos 6-12 meses em condições socioeconómicas desfavorecidas
- c) admissão hospitalar: internamento ou urgência
- d) idosos institucionalizados
- e) pré-operatório
- f) monitorização da neutropenia em doentes sob quimioterapia
- g) doentes com co-morbilidades

## Hemograma

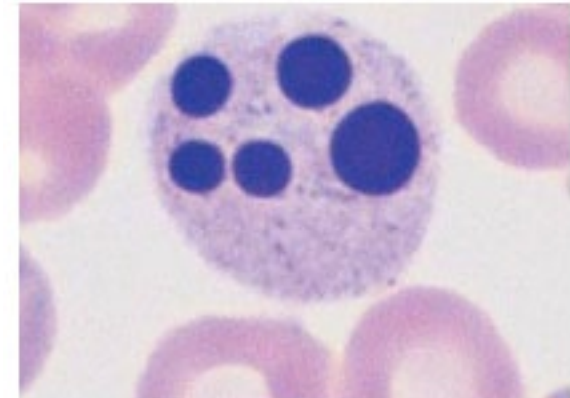
### Ferramentas no Laboratório



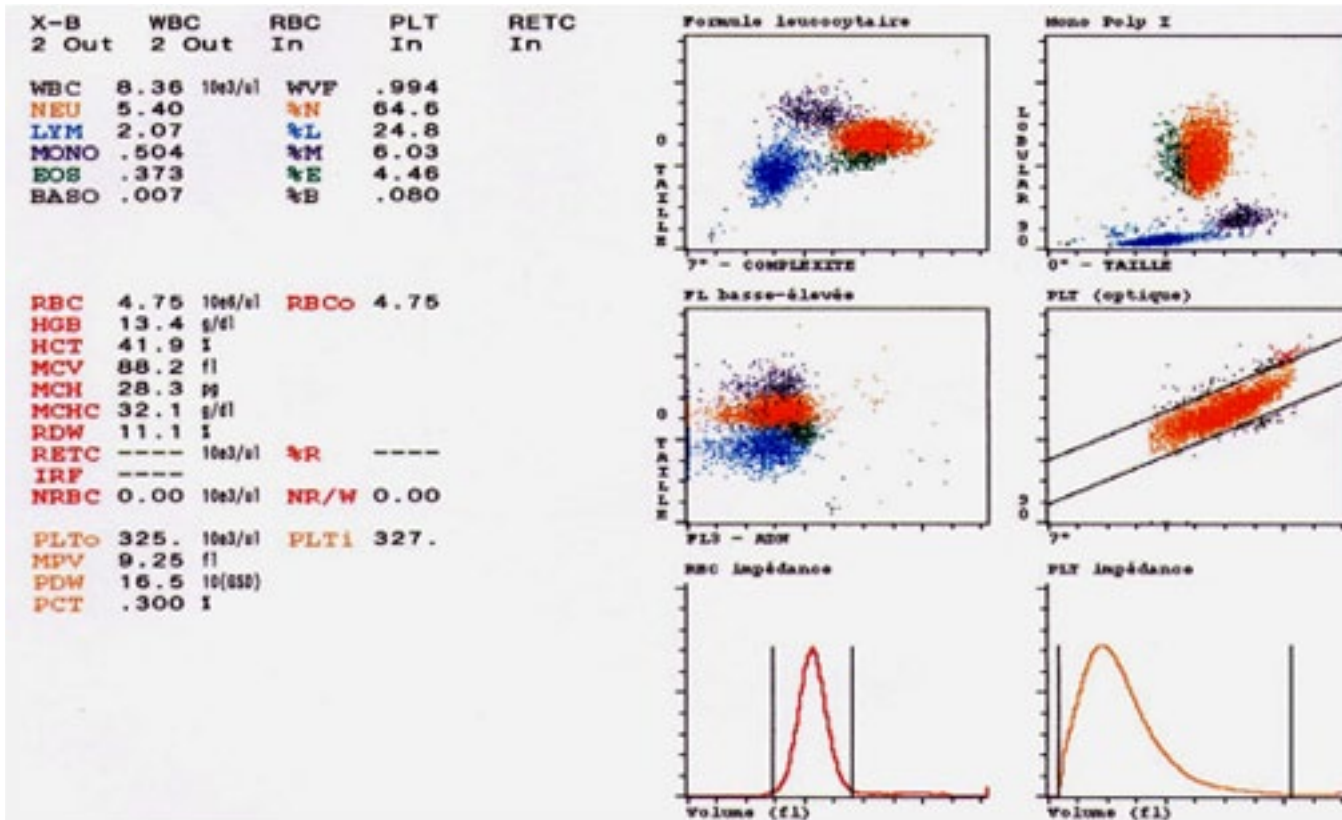
### Hemograma

Colheita em tubo de EDTA

- ▶ Volume adequado de amostra
- ▶ Rotulagem correta
- ▶ Processamento até 2h após a colheita
- ▶ Preferencialmente em agitação contínua

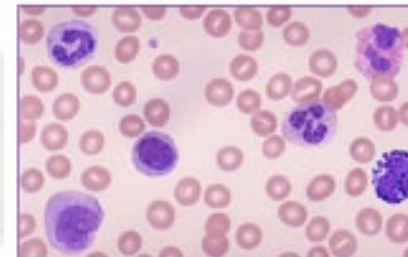


## Hemograma



+

Esfregaço de sangue periférico



### Hemograma

Contadores automáticos

### Impedância

Resistência ou mudança de corrente

(células passam entre dois elétrodos em solução salina)

(a altura dos pulsos mede o volume da célula)

### Citometria de fluxo

contagem das células por laser em várias incidências (permite avaliar tamanho e granularidade)

### Hemoglobina

– leitura após conversão em cianomethemoglobina

### Hemograma

Contadores automáticos

Hb g/dl

GV  $\times 10^9/l$

VGM fl

HGM – pg (quantidade de Hb por GV)

CHGM – g/dl (concentração média de Hb/GV)

RDW % “Red cell distribution width” – anisocitose no ESP

HDW % - variação da hemoglobinação de cada GV

NRBC – eritroblastos

Ret - Reticulócitos

VPM  $\approx$  VGM

PDW  $\approx$  RDW



### Hemograma - Análise dos resultados

Valores de referência - idade, sexo, raça e altitude

Variações do volume plasmático

podem simular falsa normalidade, anemia ou policitemia:

↑ volume plasmático e ↓ Htc - gravidez, I.renal, I.cardiaca.

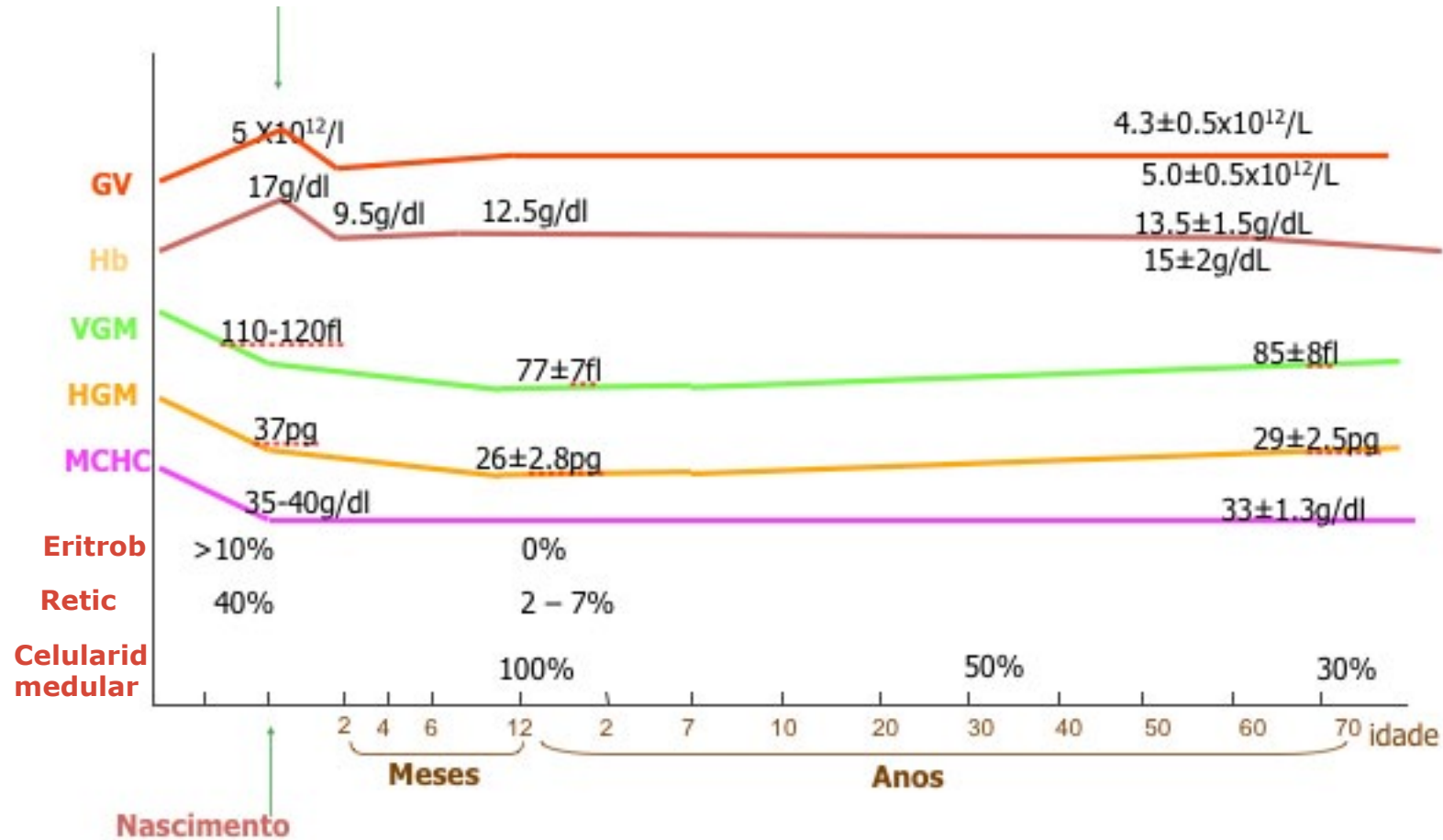
↓ volume plasmático e ↑ Htc - desidratação, diarreia.

Hemodiluição - colheita em doentes com soros

Alterações - aglutinados de eritrócitos ou plaquetas,  
leucocitose muito elevada

Amostra com microcoágulos

Variação de eritrócitos



### Hemograma nos 1ºs meses de vida

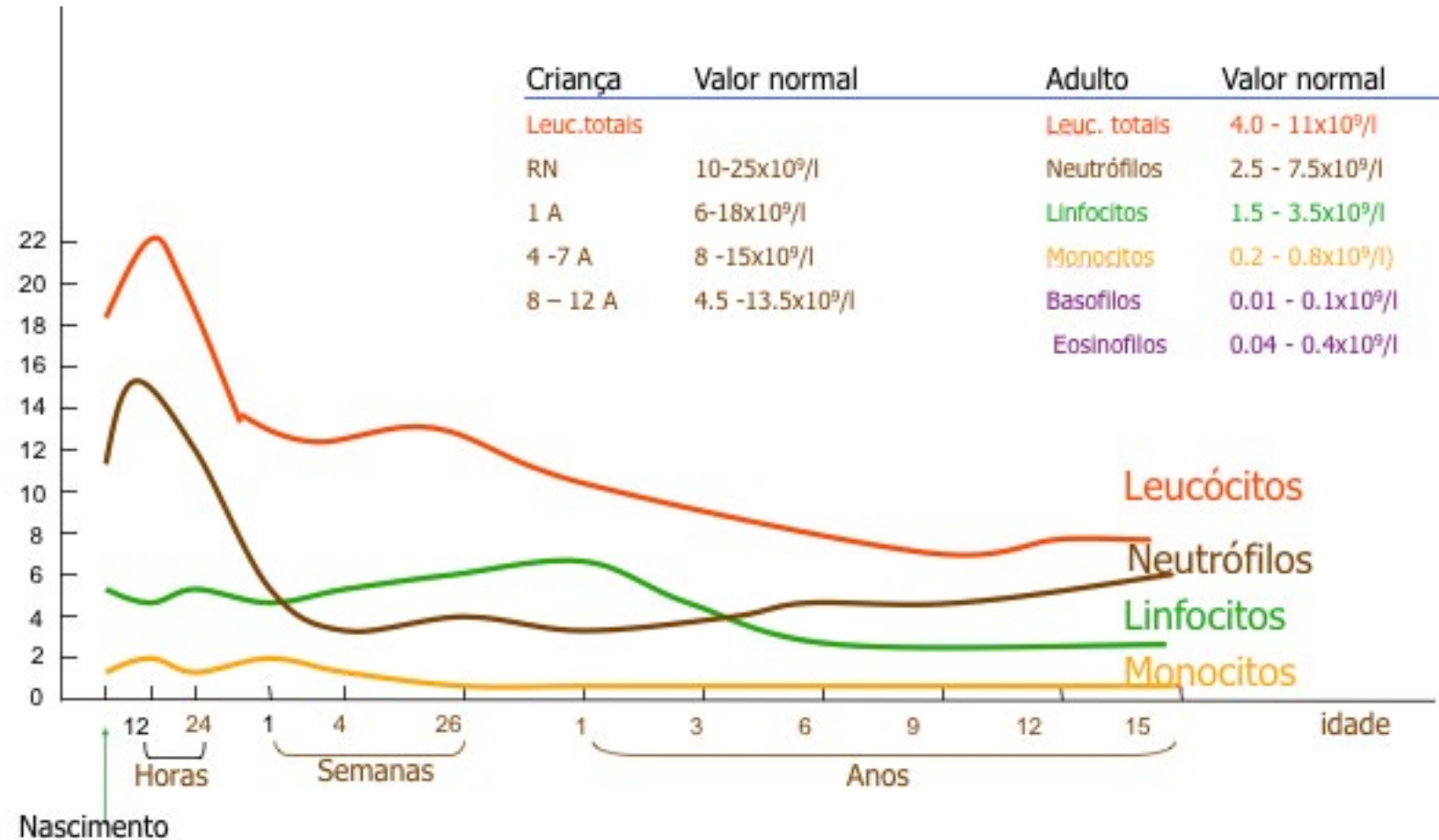
“Anemia Fisiológica”

- ▶ Descida da Hb, nos RN termo até  $\pm 10$  g/dl, aos 2 – 3 meses
  - ▶ Produção de Eritropoeitina ↓
  - ▶ Semi-vida dos GV (90/120)
  - ▶ Volume sanguíneo ↑
- ▶ RN pré termo

- ▶ Reticulócitos
  - ▶ Nascimento: 5% / 10%
  - ▶ 1-2 meses: ↓ até 0.3%
- ▶ Eritroblastos
  - ▶ Nascimento: 3-10/100 Leuc;
  - ▶ Desaparecimento na 1ª semana

Plaquetas – ao nascimento  $\approx$  ao adulto  
↑ entre 2º - 4º mês

## Variação de leucócitos



Nascimento: 20 x 10<sup>9</sup>/L  
 Lactente: 12 x 10<sup>9</sup>/L  
 Criança: 8.0 x 10<sup>9</sup>/L

## Causas de erro

Value altered	Condition that can result in an erroneous value				Other
	Auto-agglutination	Elevated WBC count (> 50,000/ $\mu$ l)	Hyperglycemia (> 600 mg/dl)	Hyperlipidemias	
↑ Hb		+		+	Monoclonal proteins Hyperbilirubinemias Cryoglobulins
↓ Hb					Clotted blood sample
↑ Hct		+	+		Cryoglobulins
↓ Hct	+				Clotted blood sample
↑ MCV	+	+	+		
↓ MCV					Cryoglobulins
↑ MCH		+			Spuriously high Hb Spuriously low RBC count
↓ MCH					Spuriously low Hb Spuriously high RBC count
↑ MCHC	+				Spuriously High Hb Spuriously low Hct Clotted blood sample
↓ MCHC		+	+		Spuriously low Hb Spuriously high Hct

Key: ↑, Erroneously elevated value.

↓, Erroneously decreased value.

+, Spurious value may be observed in the condition.

### Hemograma

#### Causas de erro

- ✓ Mistura inadequada da amostra
- ✓ Amostras hemolisadas
- ✓ Amostras lipêmicas
- ✓ Amostras diluídas
- ✓ Aglutininas
- ✓ Microagregados plaquetares
- ✓ Amostras coaguladas

## Causas de erro

Run Date/Time: 19/10/12 08:00

**Lab Worksheet**  
**FOR LAB USE ONLY**

WBC : 6.98* 10e3/uL	WVF : .986*
NEU : 5.86*	%N : 83.9*
LYM : .545*	%L : 7.82*
MONO: .498*	%M : 7.13*
EOS : .017*	%E : .250*
BASO: .060*	%B : .863*

RBC : 2.16* 10e6/uL	RBCo: 2.21*
HGB : 6.20* g/dL	%MIC: .172*
HCT : 26.8* %	%MAC: 59.5*
MCV : 124.* fL	%HPO:
MCH : 28.7* pg	%HPR:
MCHC: 23.2* g/dL	
RDW : 11.6* %	
HDW : %	
RETC: 38.4* 10e3/uL	%R : 1.78*
IRF : .169*	
NRBC: 0.00* 10e3/uL	NR/W: 0.00*
MCVr: fL	
MCHr: pg	
CHCr: g/dL	
PLTo: 148.* 10e3/uL	PLTi: 185.* 10e3/uL
MPV : 5.04* fL	CD61: ---- 10e3/uL
PDW : 15.6* 10(GSD)	PLTs: ---- 10e3/uL



Run Date/Time: 19/10/12 08:16

**Lab Worksheet**  
**FOR LAB USE ONLY**

WBC : 14.9 10e3/uL	WVF : .995
NEU : 12.1	%N : 80.9
LYM : 1.58	%L : 10.6
MONO: 1.18	%M : 7.93
EOS : .046	%E : .312
BASO: .028	%B : .189

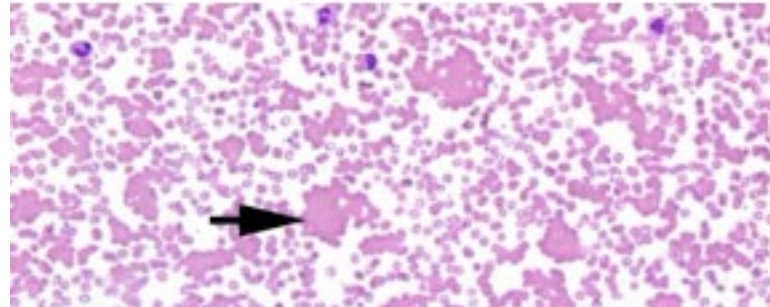
  

RBC : 4.35 10e6/uL	RBCo: 4.31
HGB : 13.1 g/dL	%MIC: .427
HCT : 40.3 %	%MAC: 3.65
MCV : 92.6 fL	%HPO: .389
MCH : 30.1 pg	%HPR: 0.00
MCHC: 32.5 g/dL	
RDW : 12.2 %	
HDW : 6.92 %	
RETC: 80.6 10e3/uL	%R : 1.85
IRF : .229	
NRBC: 0.00 10e3/uL	NR/W: 0.00
MCVr: 101. fL	
MCHr: 31.3 pg	
CHCr: 30.7 g/dL	
PLTo: 328. 10e3/uL	PLTi: 346. 10e3/uL
MPV : 6.16 fL	CD61: ---- 10e3/uL
PDW : 16.4 10(GSD)	PLTs: ---- 10e3/uL
PCT : .202 %	PLT1: ---- 10e3/uL
%rP : 2.27 %	

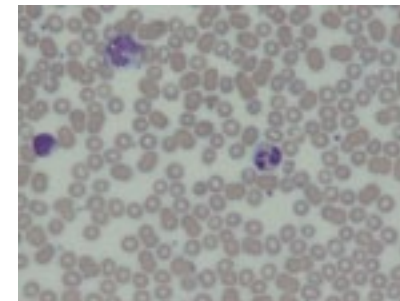
### Rapaz, 15 anos

Traumatismo ocular (limalha); saudável

Hb g/dl	10,1
Htc	22
VGM fl	110
RDW %	22
Retic. %	1,1
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	4,1
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	2,5
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	1,1
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	132



Hb g/dl	15,2
Htc	45
VGM fl	89
RDW %	14
Retic. %	1,1
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	6,2
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	3,5
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,5
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	210



P de compatibilidade – Incompatíveis

TAD neg

## Alterações do Hemograma nas D. sistémicas

Hematológicas

Tecido Conjuntivo

Gastrointestinais

Hepáticas

Renais

Endócrinas

Metabólicas

Coração

Anorexia Nervosa

Alt. Lipídicas –

Malnutrição - Anemia NN

Leucopenia e neutropenia

Hipoplasia medular (deg. gelatinosa)



Infeção

### Hemograma

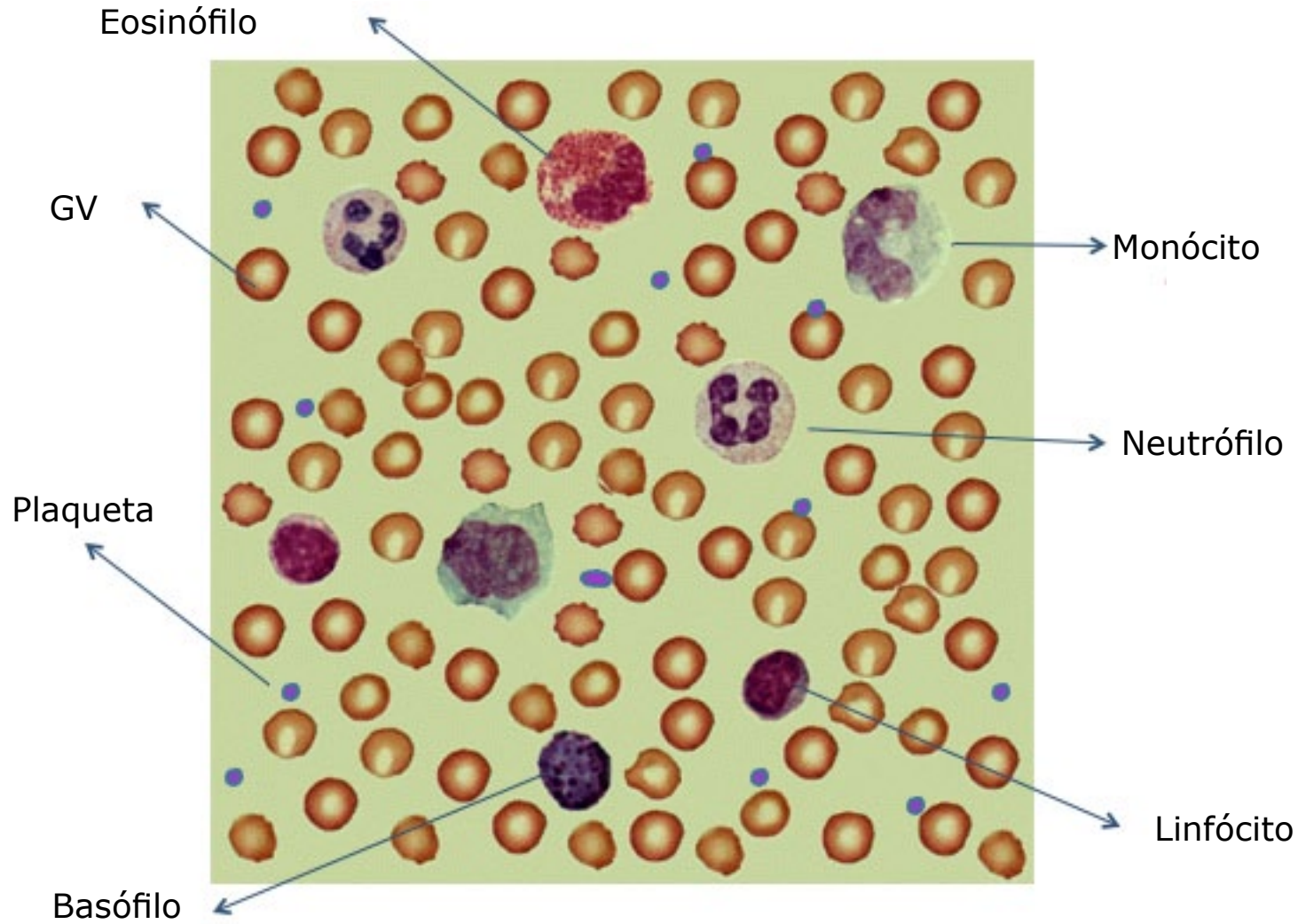
Esfregaço de sangue Periférico

Etapa fundamental do diagnóstico hematológico

Processo moroso

- ▶ Informação clínica
  - fundamental para interpretação
- ▶ alterações quantitativas
- ▶ “Flags”

### Células do Sangue Periférico

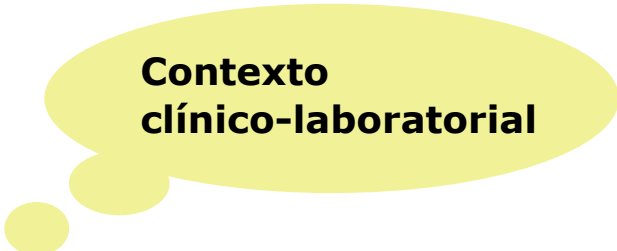


### Interpretação do hemograma

astenia, anorexia, febre, palidez, icterícia, diarreia  
Prurido, sudção nocturna, emagrecimento  
Adenopatias, hepaotesplenomegália  
Petéquias, equimoses

Doenças associadas  
Hemorragias /menstruações abundantes  
Cor da urina /fezes; hábitos intestinais; alimentação  
Ícterícia neonatal/ episódios de icterícia  
Medicação habitual/ Hábitos

Origem  
História anemia, icterícia ou cálculos vesiculares



**Contexto  
clínico-laboratorial**

### Alterações do Hemograma

#### Infeção

##### ANEMIA

- mesmo nas infecções comuns, Hb ↓ ( $\approx 15\%$ ) na 1ª semana
- hemolítica – Sepsis, Mycoplasma, EBV e outras inf virais
- Malária
  - RN – CMV, HSV, TOX
- perdas - parasitoses intestinais

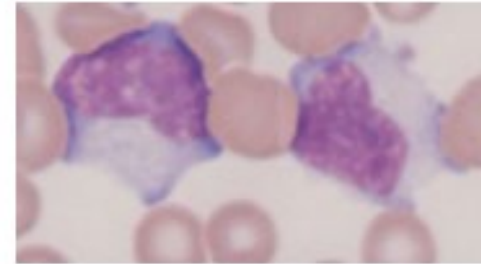
## Alterações do Hemograma

Infeção

LEUCÓCITOS

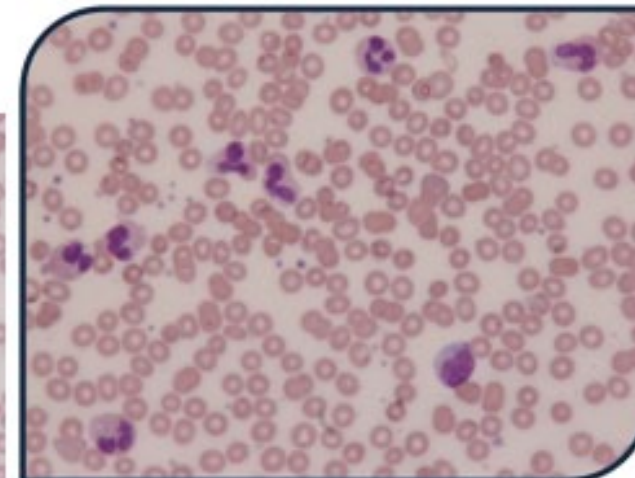
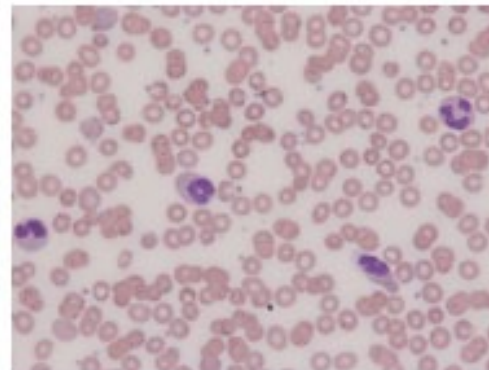
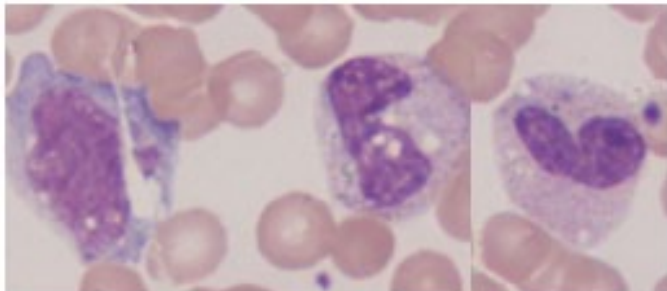


N ↑ ↓



Virais – Leucopenia,  
mas neutrofilia na fase inicial  
- Leucocitose c/Linfocitose

Inf.Bacterianas – Leucocitose, c/neutrofilia (reações leucemóides)  
vLeucopenia e neutropenia (salmoneloses, Rickettsioses)



### Alterações do Hemograma

Infeção

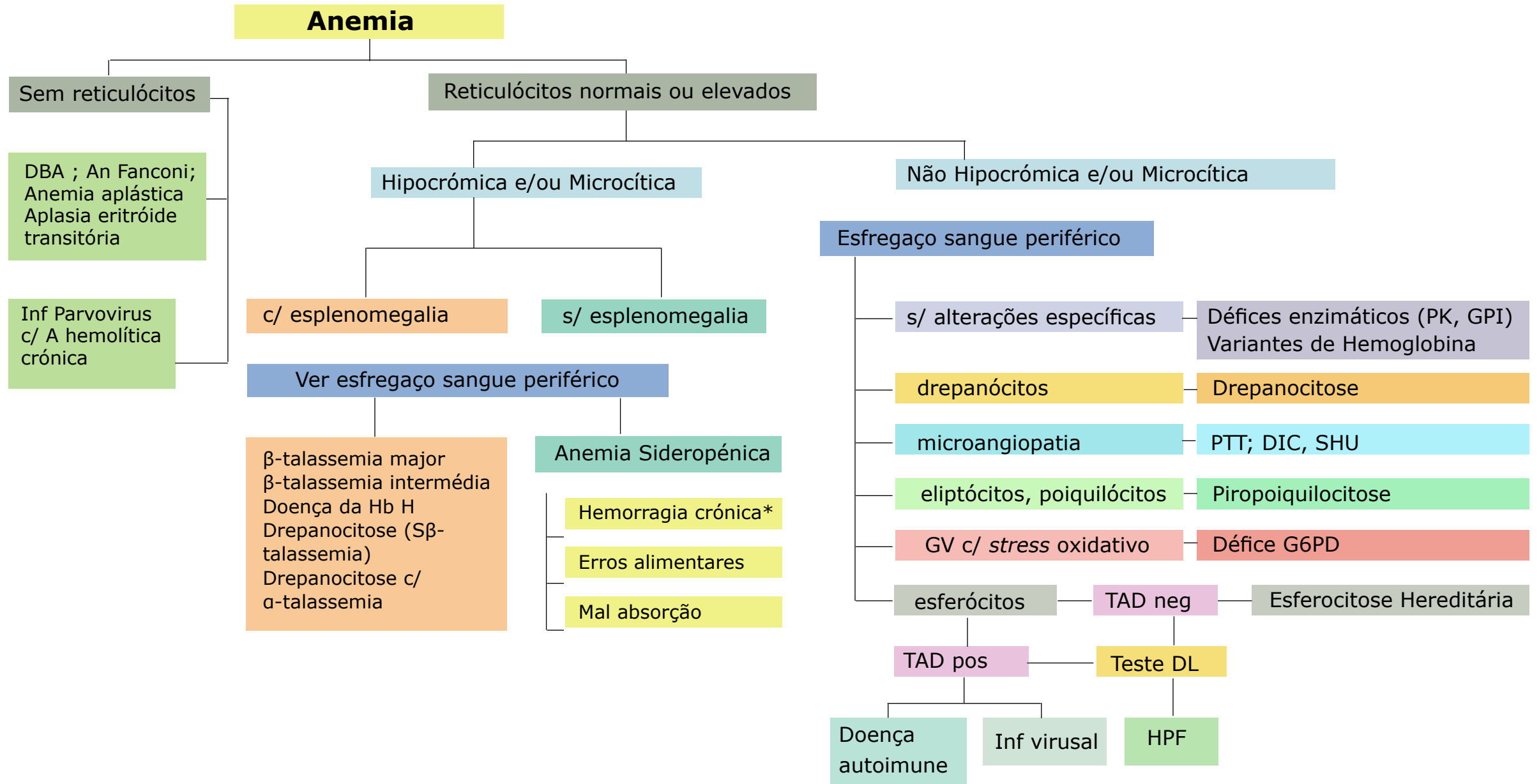
#### PLAQUETAS

- ▶ Trombocitopenia
  - Consumo – Imune
  - Coagulopatia
- ▶ Trombocitose

### Interpretando o hemograma

- ✓ Avaliar Hb, VGM, Leucócitos e Plaquetas.  
Se NORMAIS, é improvável haver doença hematológica
- ✓ Hb ↓↓ → VGM, HGM, RDW
- ✓ ESP

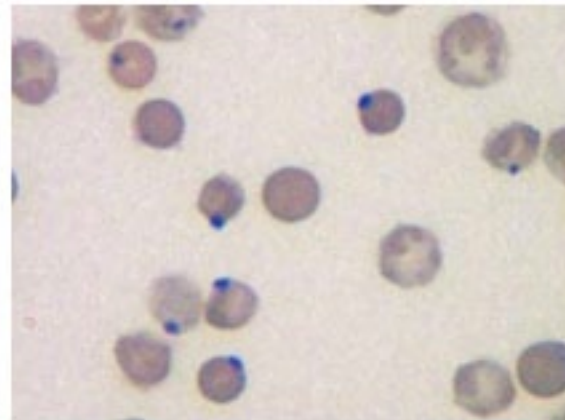
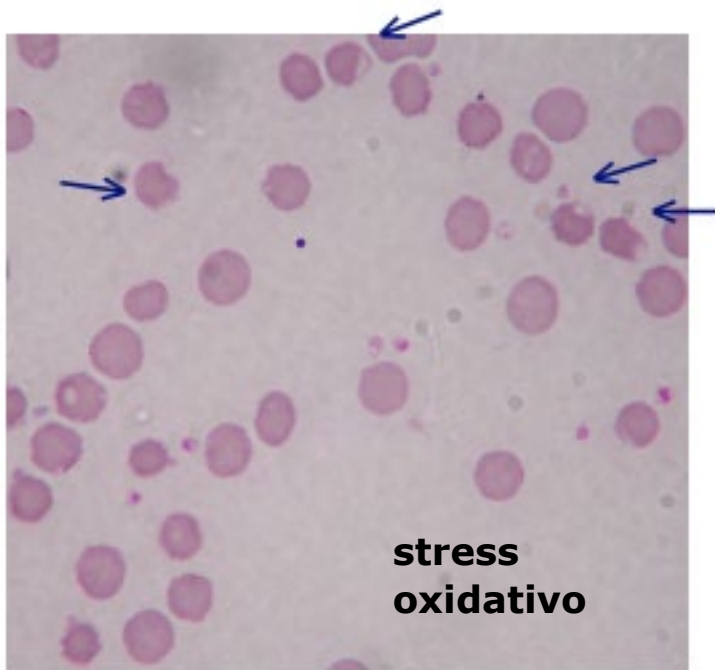
# Interpretação do hemograma



### Rapaz, 3 anos

- ▶ prostração, icterícia
- ▶ ingestão de favas há 2 dias
- ▶ previamente saudável

Hb g/dl	6
VGM fl	97
HGM pg	35
CHGM %	35
Retic %	2



- ▶ **Deficiência de G6PD**

### Rapariga

Caucasiana, 4 Anos

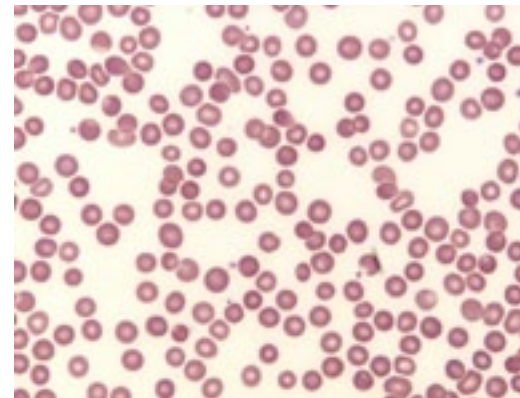
**SU** - Icterícia, urina escura  
Ponta de baço

**AP** - Icterícia neonatal, exsanguine-  
otransfusão

**AF** - Sem consanguinidade  
Sem hx anemia na família

Hb g/dl	8,8
VGM fl	82
HGM pg	27
CHGM g/dl	36
RDW %	17,3
Retic. %	13,9
Bil.L mmol/L	Bil.L mmol/L

Esferocitose hereditária



TAD neg

### Rapaz, 8 anos

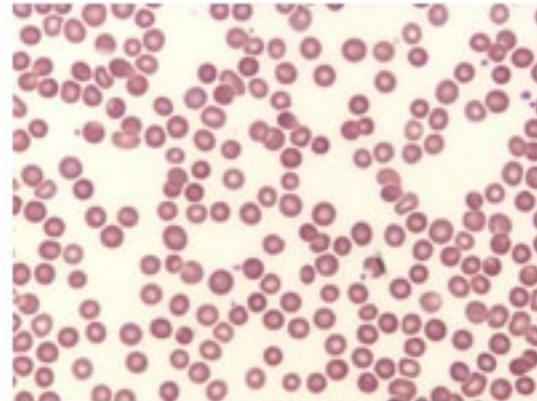
**SU** - Palidez, icterícia, notadas naquele dia

**AP e F** - irrelevantes

**AF** - Sem consanguinidade

Sem hx anemia na família

Hb g/dl	6,8
VGM fl	82
HGM pg	27
CHGM g/dl	36
RDW %	17,3
Retic. %	8
Bil.L mmol/L	54,8
TAD	Pos (IgG)



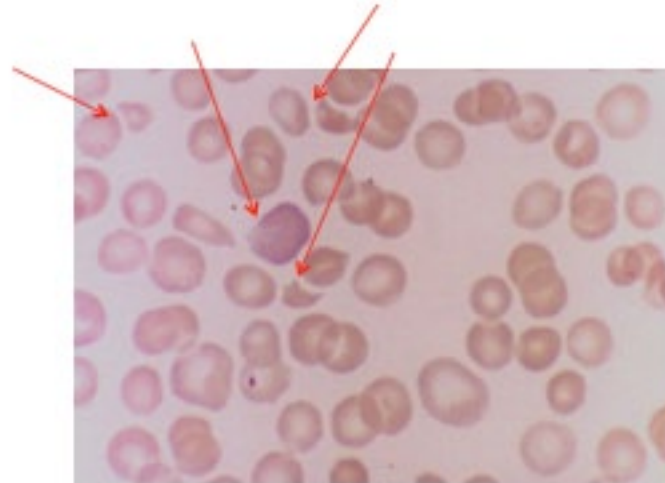
AHAI

### Rapaz

4 Anos

**SU** - Prostração, palidez, diarreia sanguinolenta  
subictérico, petéquias dispersas

Hb g/dl	8,2
VGM fl	89
HGM pg	27
Retic. %	4,9
Plaq	15
Bil.L mmol/L	27,8



policromasia, eritrócitos fragmentados

**SHU**

### Rapaz, 6 anos

Febre, arrepios, irritabilidade, dor abdominal e lombar  
Palidez acentuada; sem hepatoesplenomegália

Hb g/dl	5,4
VGM fl	89
HGM pg	27
CHGM g/dl	30
RDW %	15,2
Retic. %	6
Leucócitos e plaquetas N	
ESP – esferocitos ocasionais	
TAD	Pos fraco

CRS na semana anterior  
Urina escura

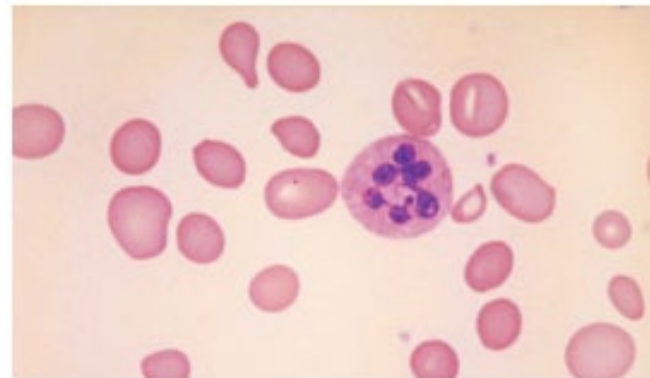
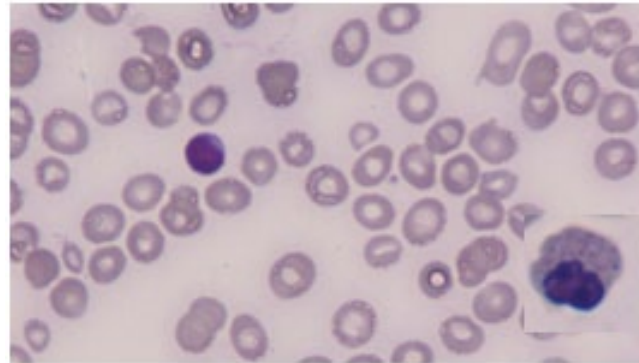
Teste Donath-Landsteiner pos

Hemoglobinúria Paroxística à Frigore

### Rapaz, 21 meses

SU – Febre e proteinúria

Hb g/dl	8,1
VGM fl	108
HGM pg	37,7
CHGM g/dl	34,8
RDW %	18
Retic. %	1,1
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	3,99
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	0,89
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,96
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	132



Síndrome de Imerslund-Grasbeck ?

**Vit B12 < 150 pg/ml (200-950)**

### Rapaz, 5 anos, búlgaro

9/7/2012

artrite séptica da anca

Ecografia - derrame articular da anca esq

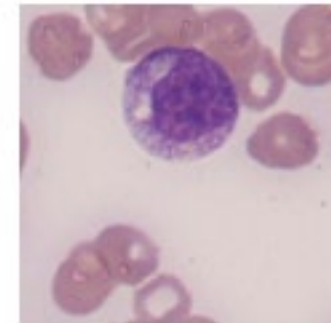
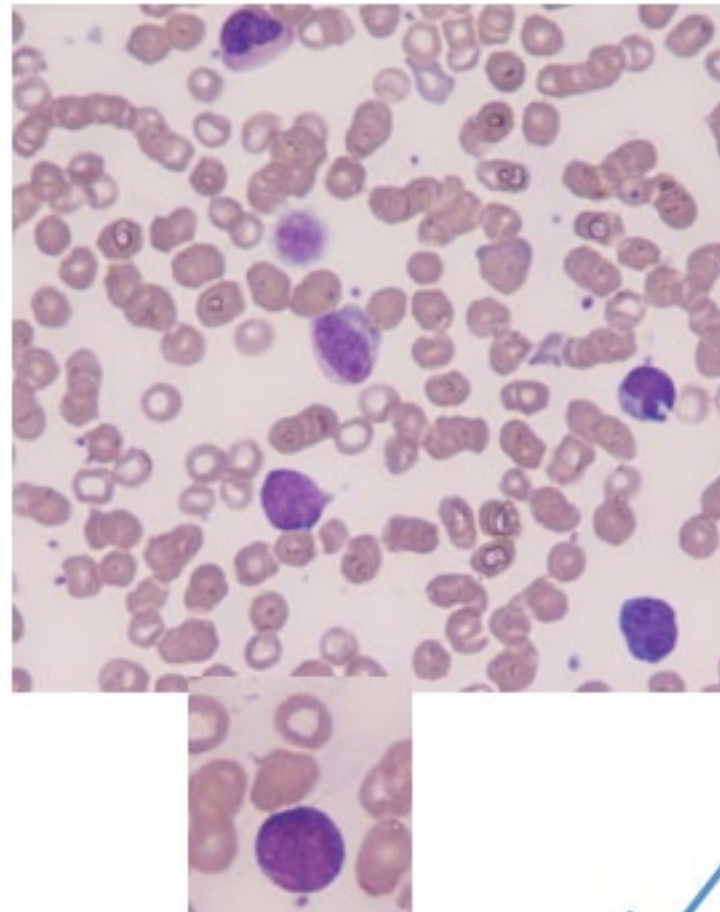
Hb g/dl	12,5
VGM fl	78
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	12,63
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	6,92
Linx 10 <sup>9</sup> /l	4,52
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	225

## Rapaz

13/7

Febre, dor abdominal e dificuldade de locomoção;  
dor no MID e tornozelo dto

Hb g/dl	12,5
VGM fl	78
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	12,63
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	6,92
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	4,52
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	225
<b>VS</b>	<b>32</b>
<b>PCR</b>	<b>3,1</b>

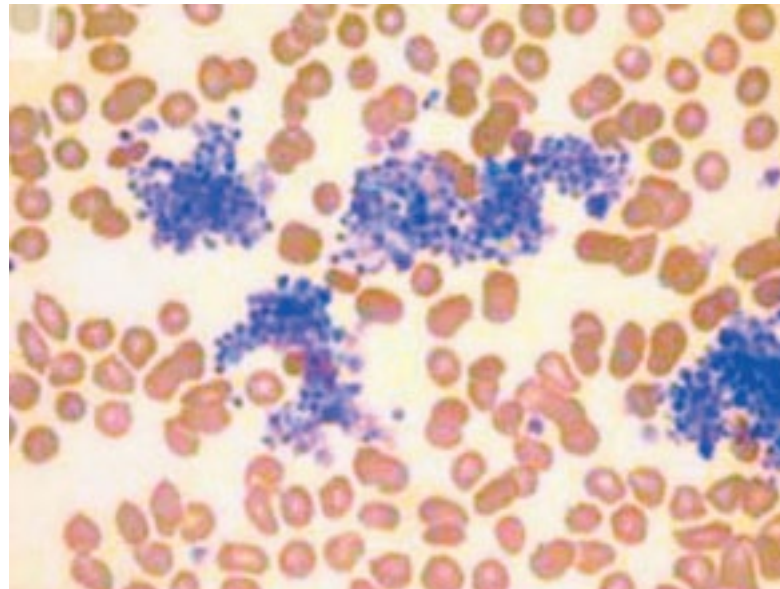


9/7

### Rapariga, 30 anos

SU - Transferida por Trombocitopenia severa

Hb g/dl	13
VGM fl	90
HGM pg	29
CHGM g/dl	32
RDW %	14
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	5,2
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	3,1
Linx 10 <sup>9</sup> /l	1,8
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	5



Hb g/dl	13,5
VGM fl	88
HGM pg	29
CHGM g/dl	32
RDW %	14
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	7,2
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	3,1
Linx 10 <sup>9</sup> /l	2,8
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	200

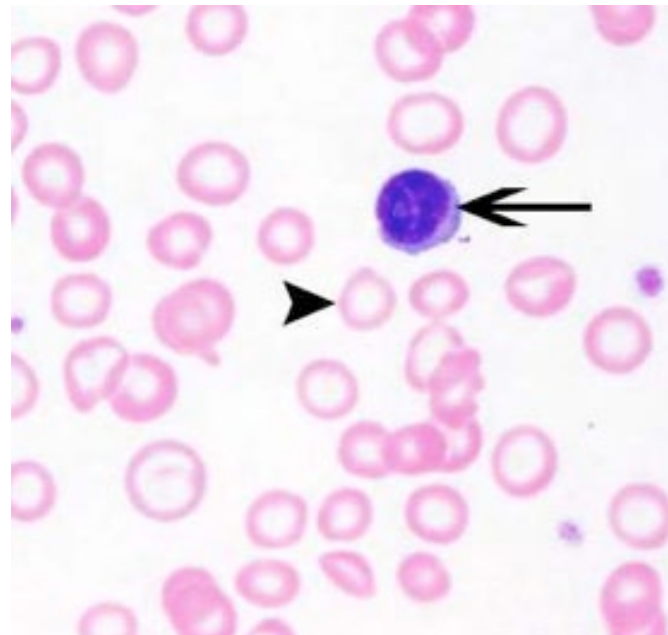
EDTA

Citrato

### Rapariga, 17 anos

anemia e trombocitopenia severa

Hb g/dl	8,1
VGM fl	66
HGM pg	22
CHGM g/dl	31
RDW %	17,5
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	6,38
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	3,3
Linx 10 <sup>9</sup> /l	2,03
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	16



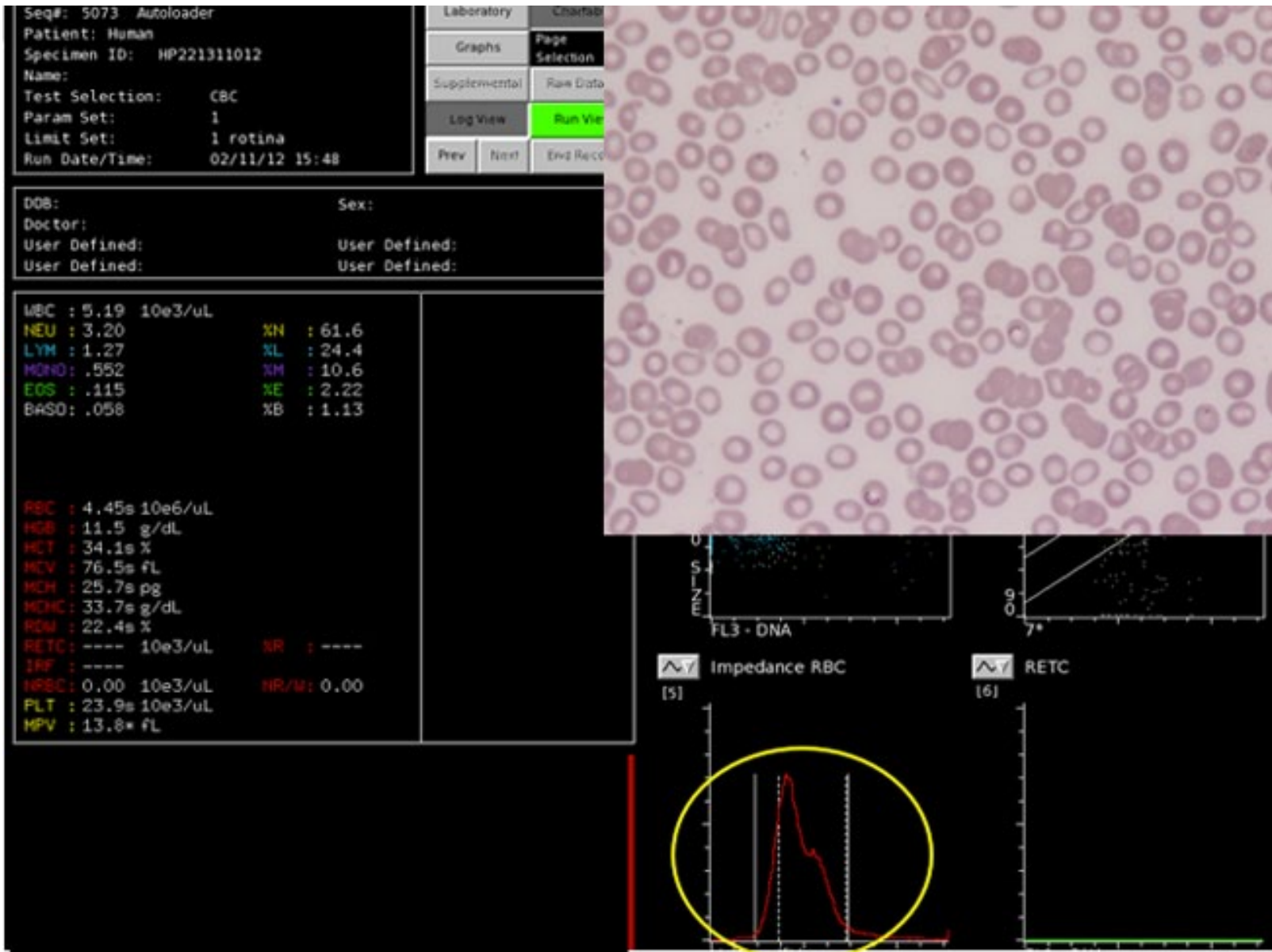
Palidez, astenia, com 2 meses de evolução  
Gengivorragias fáceis; menorragias início recente  
Equimoses com peq. traumatismos; petéquias nos membros

**PTI + Sideropenia**

Ferritina – 2.7 ng/ml

# Interpretação do hemograma

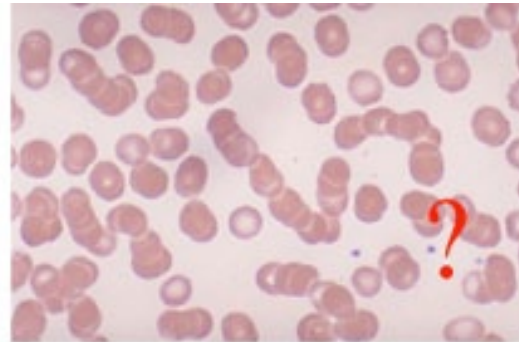
Rapáriga, 17 anos 3 semana depois



### Rapaz, 9 anos

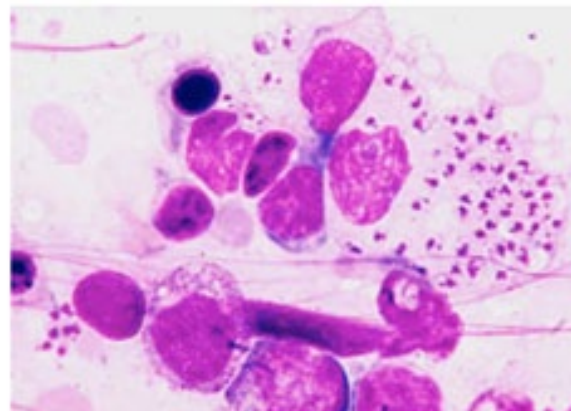
SU – Hepatopatia alcoólica?

Hb g/dl	9,5
VGM fl	68
RDW	15
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	2,5
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	1,1
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	1,2
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	85



Fígado e baço – 6 cm arc

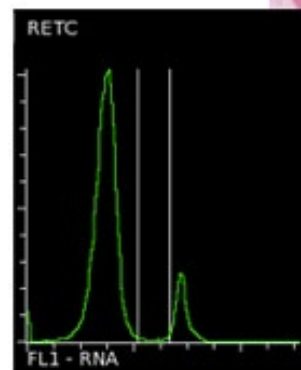
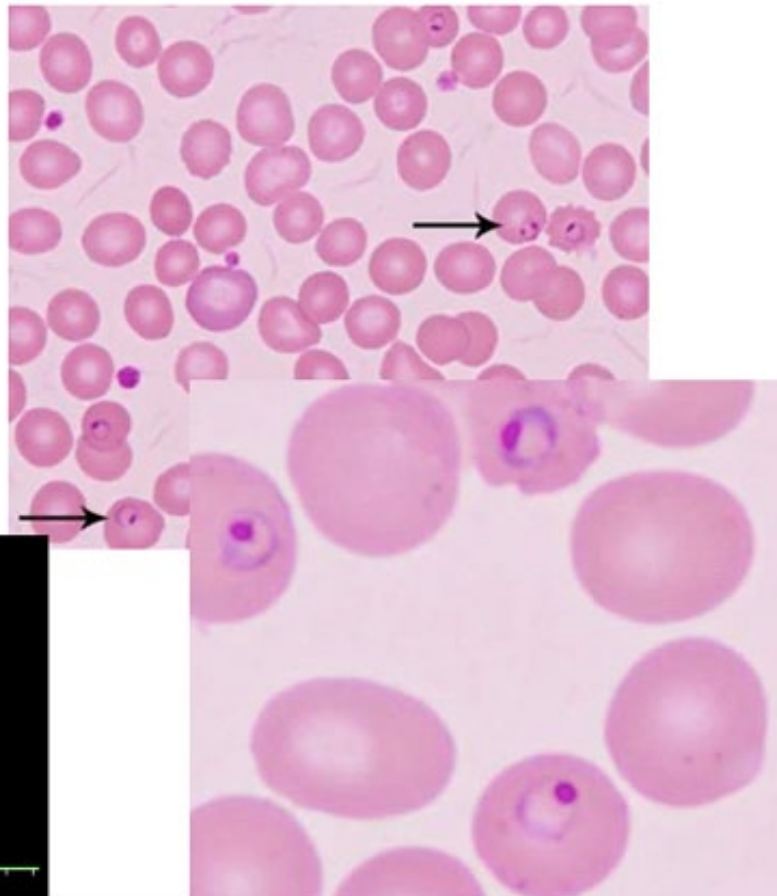
Medulograma



### Rapariga, 5 anos

Febre elevada, dor abdominal, palidez, prostração  
Estadia em Angola no mês anterior

Hb g/dl	9,5
VGM fl	68
Retic %	10%
RDW	18
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	11,2
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	10,1
Linx 10 <sup>9</sup> /l	0,9
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	35



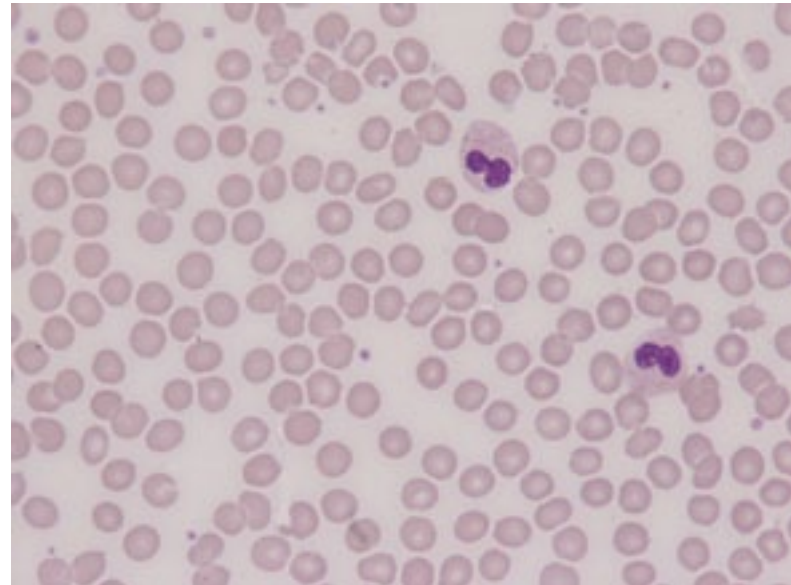
## Rapaz, 4 anos

Febre

Hb g/dl	12,1
VGM fl	80
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	9,63
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	6,52
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,52
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	225



Mãe

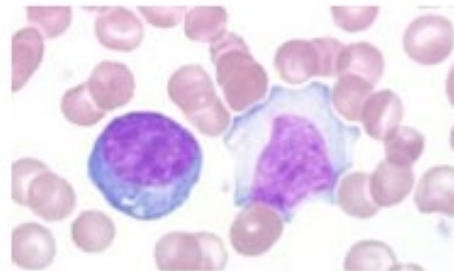
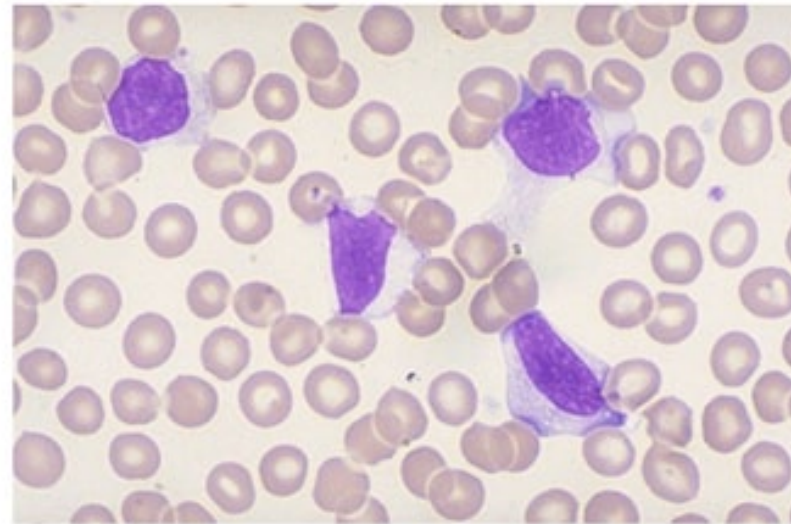


Pelger-Huet

### Rapaz, 4 anos

SU – Febre, adenopatias cervicais, hepatoesplenomegália

Hb g/dl	11
VGM fl	76
HGM pg	27
CHGM g/dl	32
RDW %	15
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	12,6
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	1,2
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	8,6
Mon x 10 <sup>9</sup> /l	2,05
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	95

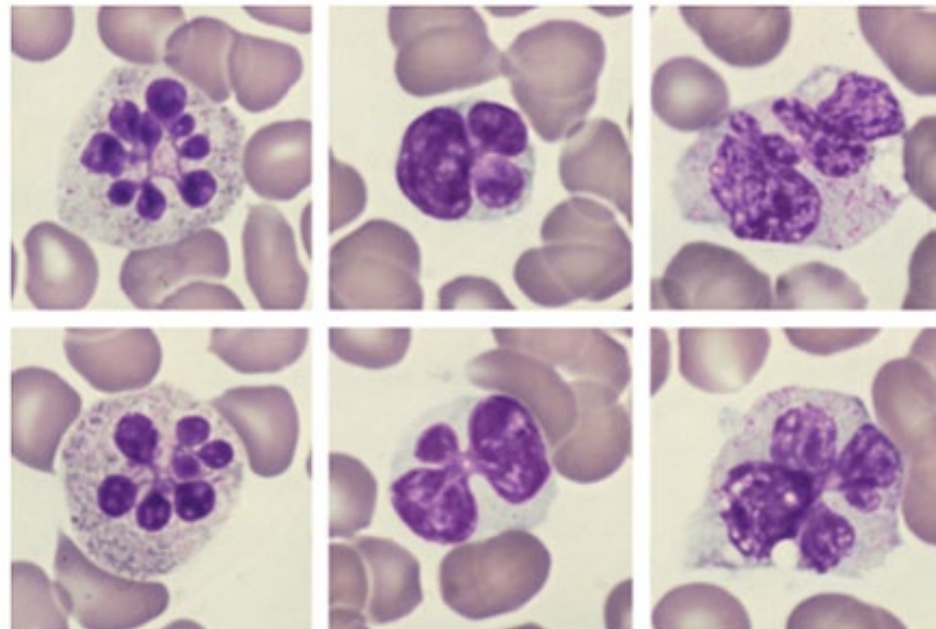
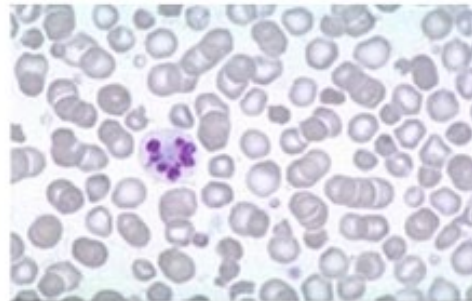


Mononucleose Infecciosa

## Rapaz, 2 anos

Febre elevada, convulsão

Hb g/dl	10,1
VGM fl	74
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	3,99
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	0,89
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,96
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	95



Golpe de calor

### Rapariga, 8 anos

Pré operatório (ortopedia)

Hb g/dl	10,1
VGM fl	92
HGM pg	26
CHGM g/dl	31
RDW %	16
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	3,99
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	0,89
Linx 10 <sup>9</sup> /l	2,96
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	95

Esplenomegália (4 cm arc)  
Sepsis neonatal (UCIN)

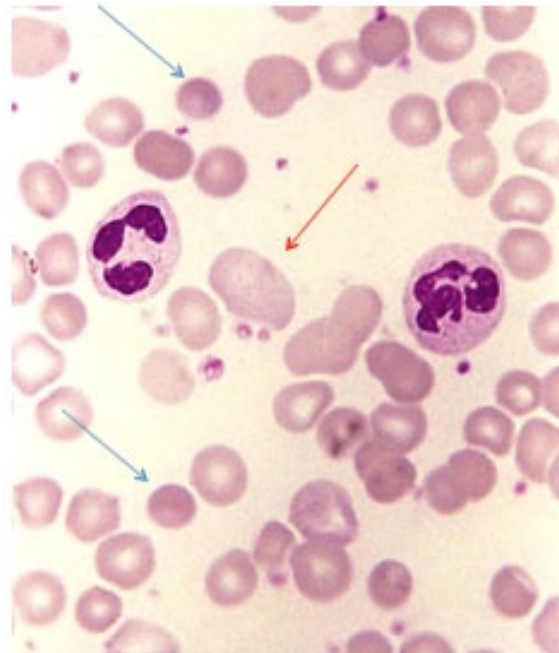
Doppler abdominal

Cavernoma da porta

### Rapariga, 8 anos

**SU** – controlo de PTI

Hb g/dl	8,1
VGM fl	89
HGM pg	7
CHGM g/dl	35
RDW %	17,5
Ret %	4,5
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	8,38
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	5,33
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,53
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	20



TAD – Pos

S. Evans (PTI + AHAI) ?

Residente nos EUA

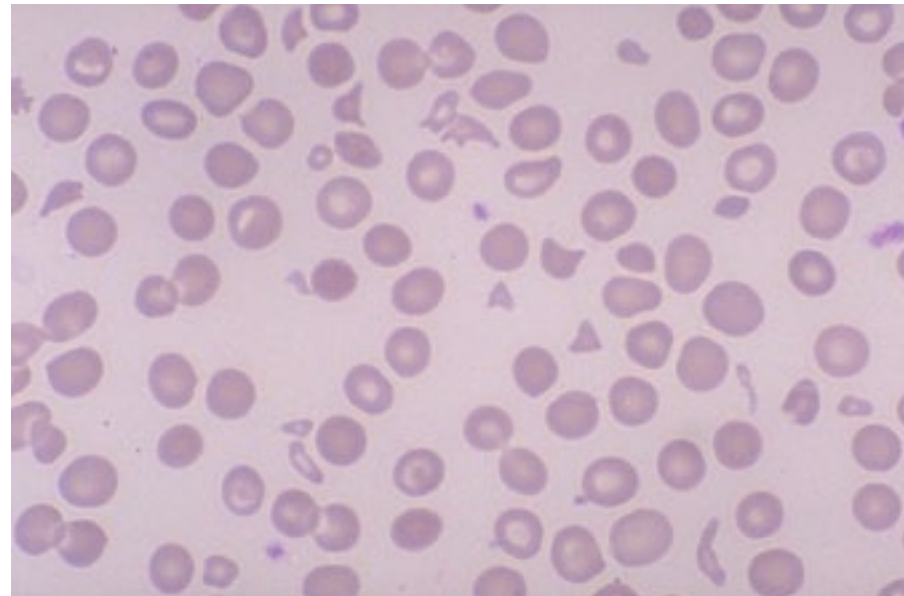
PTI refratária

Tratamento com Anti-D duas semanas antes

### Rapaz, 3 anos

Controlo de Trombocitopenia (França)

Hb g/dl	9,5
VGM fl	84
HGM pg	26
CHGM g/dl	32
RDW %	18
Ret %	6,38
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	3,33
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	2,03
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	15
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	20



PTT Congénita

Ret - 5%

Bil. L - 45  $\mu\text{mol/l}$

DHL - 1 500 UI/l

### Rapariga, 16 meses

Hb g/dl	10,1
VGM fl	78
HGM pg	26
CHGM g/dl	31
RDW %	17,5
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	3,38
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	0,87
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	2,33
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	5

Petéquias  
VASPR na semana anterior

### Gonçalo, 16 meses

Hb g/dl	11,1
VGM fl	75
HGM pg	28
CHGM g/dl	31
RDW %	15
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	6,9
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	1,2
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	5,5
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	8

### Rapariga, 16 meses

1 semana depois

Hb g/dl	8,1
VGM fl	85
HGM pg	25
CHGM g/dl	32
RDW %	16
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	1,75
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	0,23
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	1,35
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	5

Aplasia transitória

### Gonçalo, 16 meses

Hb g/dl	11,1
VGM fl	77
HGM pg	28
CHGM g/dl	32
RDW %	14
Leuc x 10 <sup>9</sup> /l	6,5
Neut x 10 <sup>9</sup> /l	2,2
Linf x 10 <sup>9</sup> /l	4,1
Plaq x 10 <sup>9</sup> /l	90

PTI



**Ovo de borboleta**

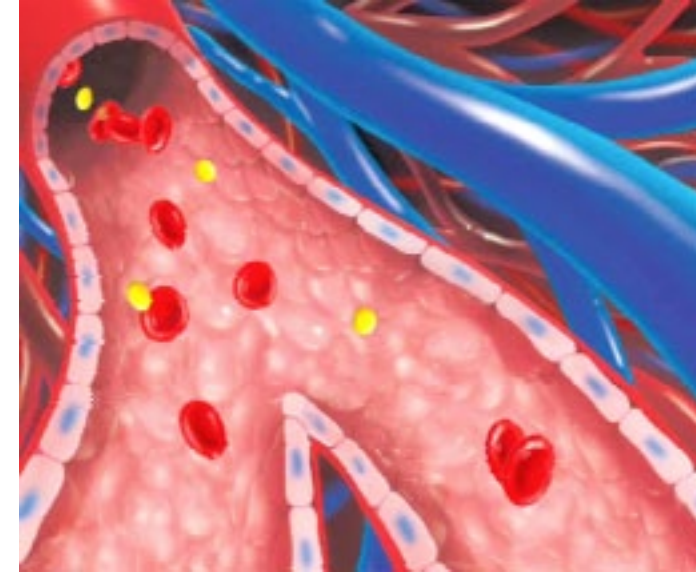
Dryas iulia (Julia Butterfly ou The Flame) protegido dos predadores pela gavinha de uma *Passiflora*

## Coagulação e trombocitopenias

Teresa Sevivas

### HEMOSTASE

- ▶ Processo fisiológico complexo que protege o sistema vascular quando de uma lesão
  - ▶ os tecidos são reparados
  - ▶ e as funções restabelecidas
- ▶ Mecanismo de defesa
  - ▶ preserva integridade da circulação e limita a perda de sangue
- ▶ Consiste em 3 componentes
  - ▶ Vasos sanguíneos e células endoteliais
  - ▶ Plaquetas
  - ▶ Proteínas plasmáticas



## HEMOSTASE

### HEMOSTASE PRIMÁRIA

- ▶ Vasoconstrição  
**IMEDIATA**
- ▶ Adesão Plaquetar  
**SEGUNDOS**
- ▶ Agregação plaquetar  
**MINUTOS**

### HEMOSTASE SECUNDÁRIA

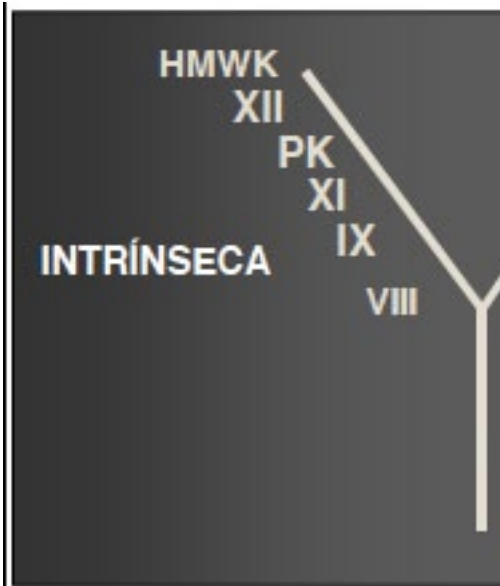
- ▶ Activação sistema procoagulante
- ▶ Formação de fibrina  
**MINUTOS**
- ▶ Activação do sistema inibidor

### FIBRINÓLISE

- ▶ Activação da fibrinólise  
**MINUTOS**
- ▶ Lise do coágulo  
**HORAS**

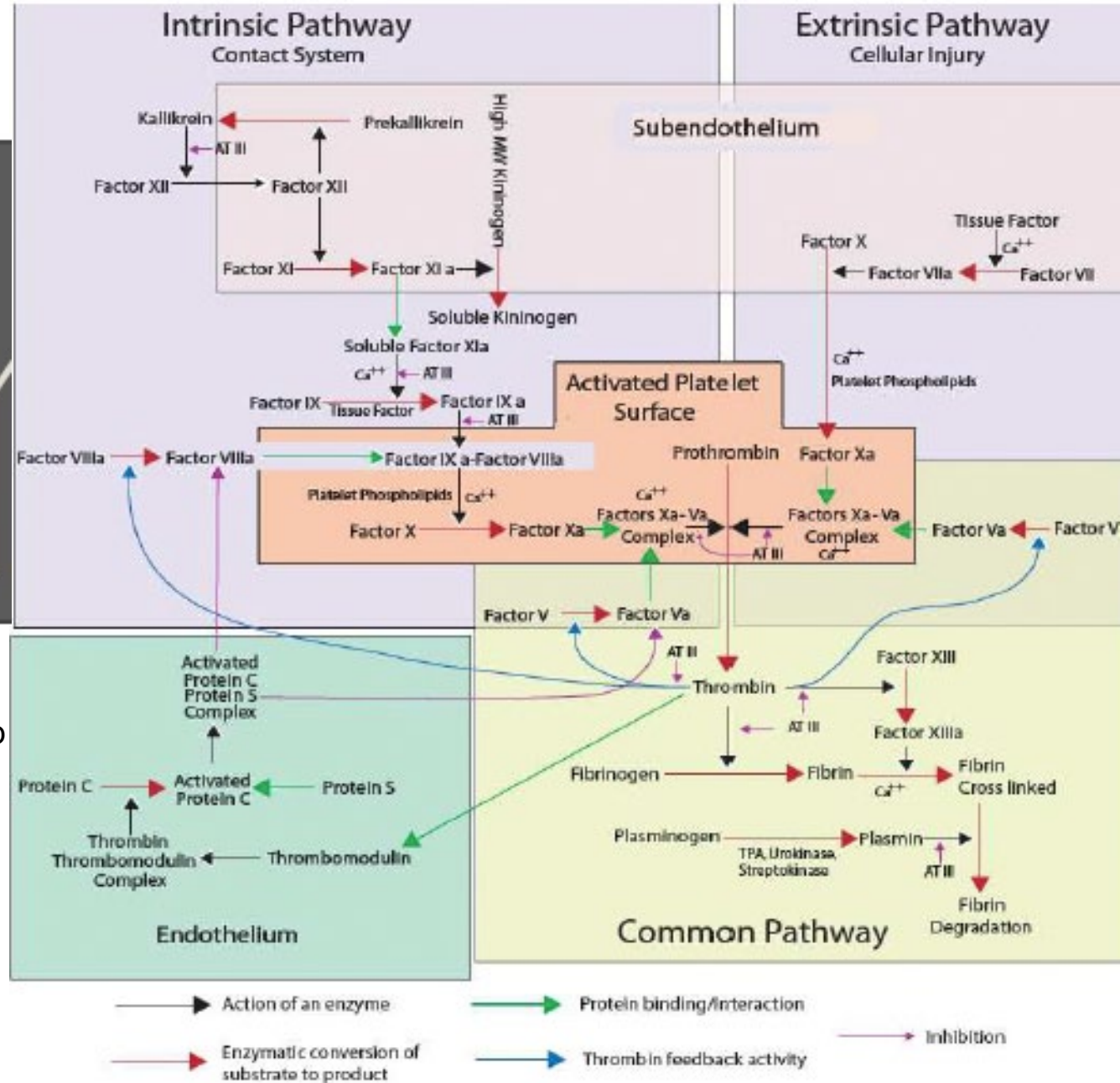


HEMOSTASE

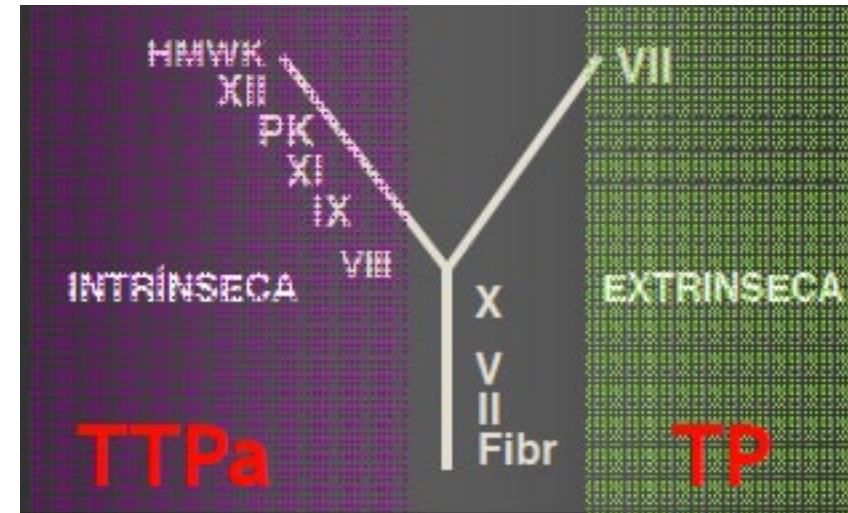
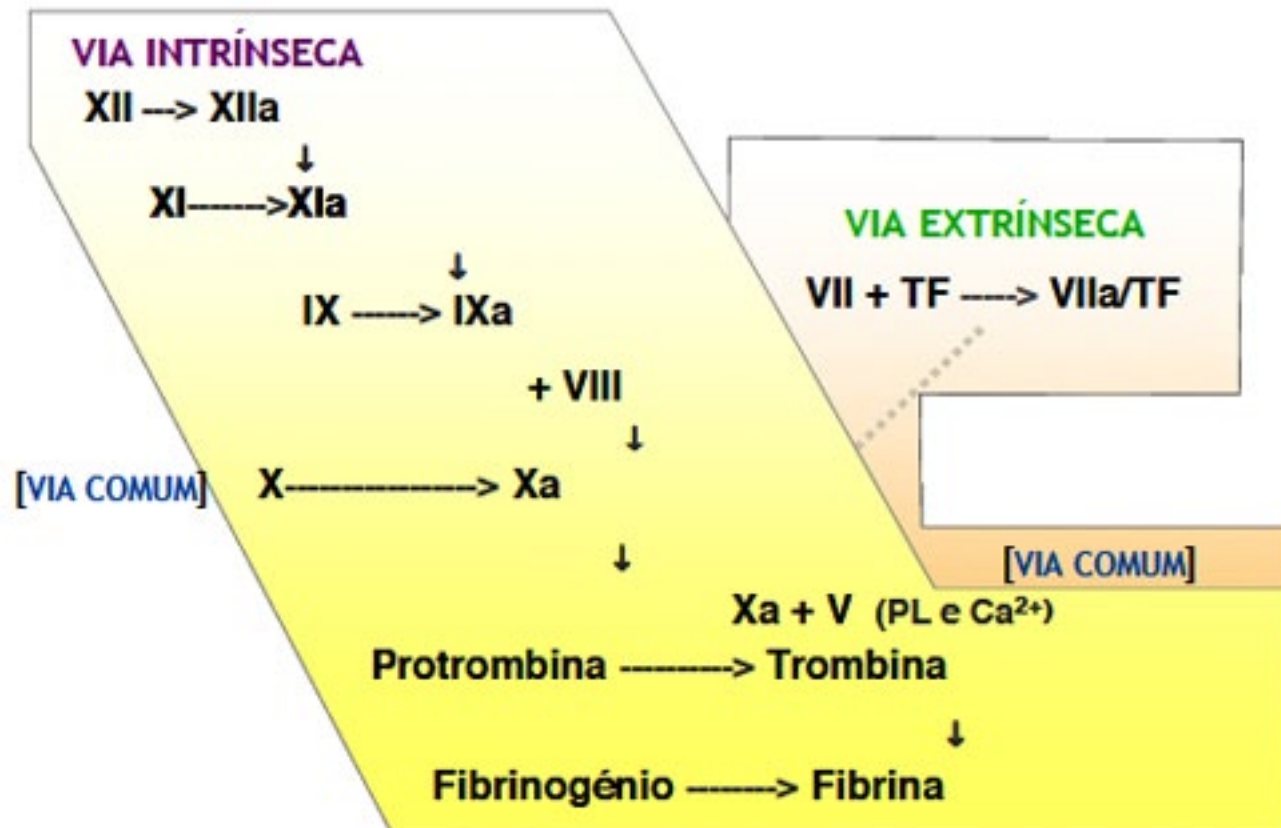


Y shaped mode

O modelo cascata não explica como se forma o coágulo *in vivo*



HEMOSTASE



### **INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL da COAGULAÇÃO**

- ▶ Não existe nenhum ensaio simples que permita uma avaliação global da hemostase
- ▶ Os testes laboratoriais de rotina podem reflectir níveis de factores mas não predizem hemorragia
- ▶ As determinações analíticas devem ser precedidas de uma **INFORMAÇÃO OU AVALIAÇÃO CLÍNICA**

### HEMORRAGIA EM PEDIATRIA

- ▶ Semelhante ao adulto
  - ▶ Doenças hemorrágicas congénitas
  - ▶ Coagulopatias adquiridas (DOENÇA HEPÁTICA, DIC, TRAUMA)
- ▶ EXCEPÇÕES
  - ▶ PERÍODO NEONATAL
    - Factores da coagulação mais baixos que no adulto
      - TP e TTP ↑
    - Inibidores fisiológicos ↓ (TAFI, AT)
    - Plasminogénio ↓
    - Função plaquetar ↓

### HEMORRAGIA EM PEDIATRIA

- ▶ Semelhante ao adulto
  - ▶ Doenças hemorrágicas congénitas
  - ▶ Coagulopatias adquiridas (DOENÇA HEPÁTICA, DIC, TRAUMA)
- ▶ EXCEPÇÕES
  - ▶ PERÍODO NEONATAL
    - Factores da coagulação mais baixos que no adulto
      - TP e TTP ↑
    - Inibidores fisiológicos ↓ (TAFI, AT)
    - Plasminogénio ↓
    - Função plaquetar ↓

HEMORRAGIA EM PEDIATRIA

TABLE 1. Pediatric Reference Values of Basic Coagulation and Natural Anticoagulants

Test	Children	
	Ages 1-5 (n = 19)	Ages 6-10 (n = 26)
PT (s)		
Mean	12.5*	13.4**
Range	(11.2-14.0)	(11.0-15.8)
aPTT (s)		
Mean	34.4	36.4
Range	(28.4-40.4)	(30.0-42.7)
Fibrinogen (mg/dL)		
Mean	364.6	377.3
Range	(252.7-476.5)	(216.8-538.6)
TAT (µg/L)		
Mean	3.4**	2.2
Range	(0.4-6.5)	(0.9-3.6)
PC: Ac (%)		
Mean	87.7*	101.8
Range	(50.3-125.0)	(69.9-133.7)

\*\*P < 0.001 and \*P < 0.05 compared with adults by analysis of variance test with additional

Table 6.4. Summary of Pediatric Reference Intervals

Age	7-9	10-11	12-13	14-15	16-17	Adult
N	245	164	164	164	150	120
PT (sec)	13.0-15.4	13.0-15.6	13.0-15.2	12.8-15.4	12.6-15.7	12.3-14.4
PTT (sec)	27-38	27-38	27-39	26-36	26-35	26-38
Factor II, %	78-125	78-120	72-123	75-135	77-130	86-150
Factor V, %	69-132	66-136	66-135	61-129	65-131	62-140
Factor VII, %	67-145	71-163	78-160	74-180	63-163	80-181
Factor VIII, %	76-199	80-209	72-198	69-237	63-221	56-191
Factor IX, %	70-133	72-149	73-152	80-161	86-176	78-184
Factor X, %	74-130	70-134	69-133	63-146	74-146	81-157
Factor XI, %	70-138	66-137	68-138	57-129	65-159	56-153
RCF, %	52-176	60-195	50-184	50-203	49-204	51-215
vWF Ag, %	62-180	63-189	60-189	57-199	50-205	52-214
Fibrinogen, %	198-413	197-410	215-378	204-392	208-438	211-441
Alpha <sub>2</sub> -antiplasmin, %	88-147	90-144	87-142	83-136	77-134	82-133
AT, %	90-135	90-134	90-132	90-131	87-131	76-128
Plasminogen, %	76-116	74-117	66-114	71-124	75-132	71-144
Protein C, %	70-142	68-143	66-162	69-170	70-171	83-168
Protein S, %	66-140	69-139	72-139	68-145	77-167	66-143
Male						
Protein S, %	62-151	65-142	70-140	55-145	51-147	57-131
Female						

PT and PTT results are expressed in seconds. All other analytes are expressed as percent of normal.

Abbreviations: PT = prothrombin time, PTT = partial thromboplastin time, RCF = ristocetin cofactor activity, vWF Ag = von Willebrand factor antigen, AT = antithrombin

Source: Flanders MM, et al. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. Clin Chem 2005; 51: 1738-1742 and Flanders MM, et al. Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders. J Pediatr 2006; 149: 275-277.

PEDIATRIC REFERENCE INTERVALS FOR UNCOMMON BLEEDING AND THROMBOTIC DISORDERS

IDADE PEDIÁTRICA

- "range" de valores alargado
- Validar resultados sempre ajustados à idade do doente

### HEMORRAGIA EM PEDIATRIA

- ▶ PERÍODO NEONATAL
  - ▶ RN DE TERMO SAUDÁVEL
- ▶ Não há risco hemorrágico acrescido aquando de cirurgia
- ▶ Boa cicatrização
- ▶ FvW ↑ com grande quantidade multímeros de alto PM
- ▶ Tempo de Hemorragia/PFA < ao do adulto

### **HISTÓRIA CLÍNICA HEMORRÁGICA na CRIANÇA**

- ▶ Sexo
- ▶ Idade de Início
- ▶ Frequência
- ▶ Localização/ Tipo de hemorragia
- ▶ Duração da hemorragia
- ▶ Medicação
- ▶ Sintomas/sinais associados
- ▶ História familiar
- ▶ Ex Físico
  - ▶ Hepatoesplenomegalia
  - ▶ Adenomegalias
  - ▶ Quadro dismórfico
  - ▶ Hemangiomas...

**Epistaxis**

**Hemorragias cutâneo-mucosas**

**Gengivorragias**

**Hemorragia digestiva**

**Hematúria**

**Extracções dentárias**

**Hemorragia cirúrgica**

**Menorragia**

**Hemorragia pós-parto**

**Hematoma muscular**

**Hemartrose**

**Hemorragia do SNC**

## HISTÓRIA CLÍNICA HEMORRÁGICA na CRIANÇA

Symptoms	Assigned score
Epistaxis	0 = no or trivial 1 = present 2 = packing, cauterization, 3 = transfusion, replacement
Cutaneous symptoms	0 = no or trivial 1 = petechiae or bruises 2 = hematoma 3 = medical consultation
Minor trauma	0 = no or trivial 1 = present (1-5 episodes/year) 2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Oral cavity bleeding	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Gastrointestinal bleeding	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Post-partum hemorrhage	0 = no or trivial 1 = present, iron therapy 2 = blood transfusion, dilation-occlusion, suturing 3 = hysterectomy
Muscle hematomas or hemarthrosis	0 = no or trivial 1 = present 2 = medical attention 3 = transfusion, intervention
Tooth extraction (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present 2 = suturing or packing 3 = transfusion
Surgery (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present 2 = suturing or re-surgery 3 = transfusion
Menorrhagia	0 = no or trivial 1 = present 2 = consultation, pill use, iron therapy 3 = transfusion, hysterectomy, dilation-occlusion, replacement therapy

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 3963-3965

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x

### OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

## ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders

F. RODEGHIERO,\* A. TOSETTO,\* T. ABSHIRE,† D. M. ARNOLD,‡ B. COLLER,§ P. JAMES,¶ C. NEUNERT\*\* and D. LILlichap†† ON BEHALF OF THE ISTH/SSC JOINT VWF AND PERINATAL/ PEDIATRIC HEMOSTASIS SUBCOMMITTEES WORKING GROUP<sup>1</sup>  
 \*Department of Cell Therapy and Hematology, San Bartolomeo Hospital, Vicenza, Italy; †Blood Center of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ‡Michigan State University School of Medicine, Department of Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA; §DeGaulle School of Medicine, Department of Medicine, McMaster University and Canadian Blood Services, Hamilton, Canada; ¶Arlow and Frances Adler Laboratory of Blood and Vascular Diseases, The Rockefeller University, New York, NY, USA; \*\*Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Canada; ††Department of Pediatric Hematology/Oncology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; and ††Department of Pathology and Molecular Medicine, Richardson Laboratory Queen's University, Kingston, Canada

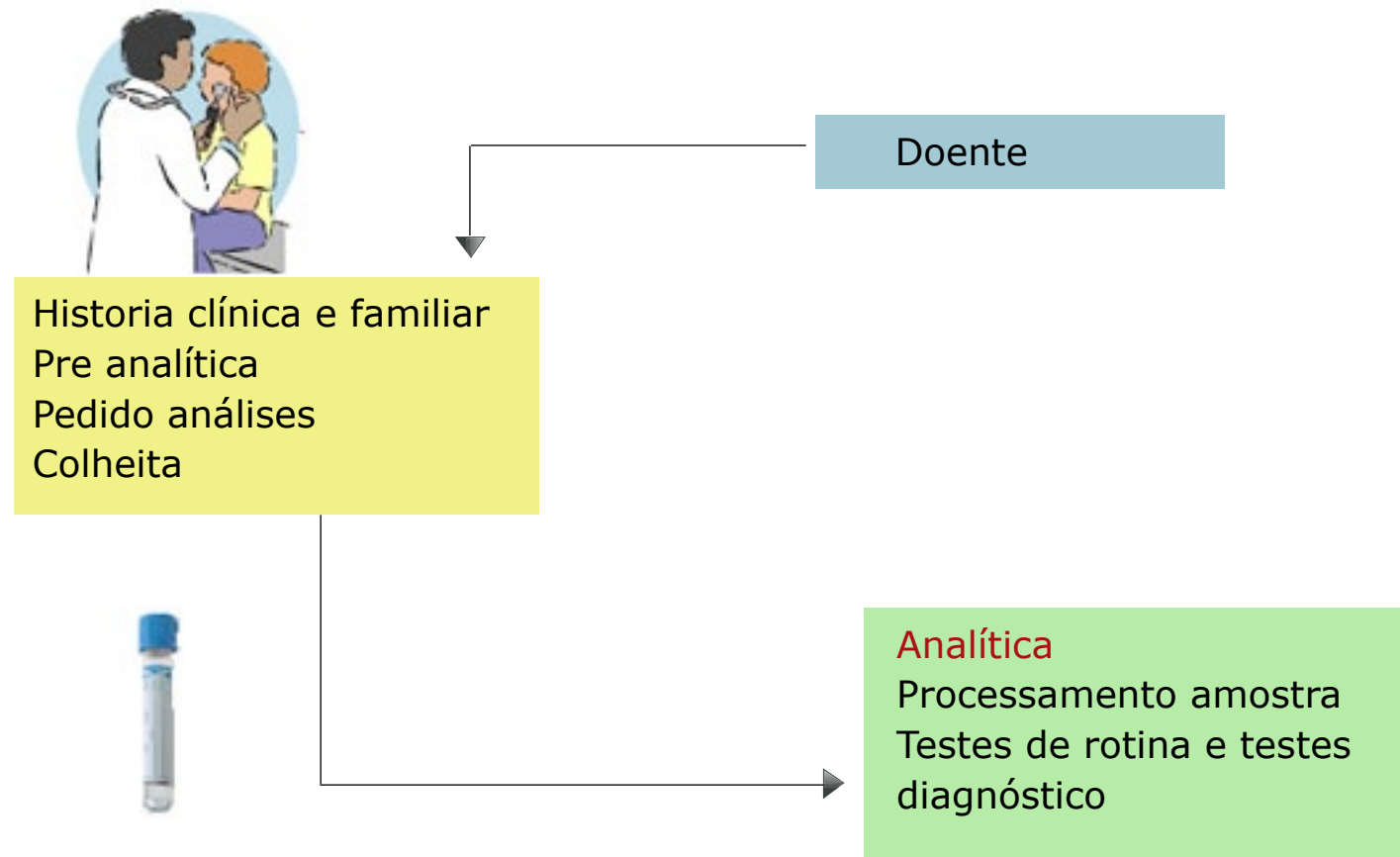
Epistaxis	0= Não ou trivial
	1= Presente
	2= Tamponamento, Cauterização
	3= Transfusão
Menorragia	0= Não ou trivial
	1= Presente
	2= Consulta médica, Tx Fe/ACO
	3= Transfusão

### **HISTÓRIA CLÍNICA HEMORRÁGICA na CRIANÇA**

#### **POR QUE RAZÃO SE DEVE EFECTUAR UMA BOA HISTÓRIA CLÍNICA?**

- ✓ O tipo de hemorragia pode indicar pistas na investigação da etiologia
- ✓ A história familiar pode indicar o modo de transmissão
- ✓ Direcção dos estudos para detectar deficiências ligeiras para as quais os testes de rastreio têm uma baixa sensibilidade

## ESTUDOS DE HEMOSTASE



## ESTUDOS DE HEMOSTASE

### ▶ ANTICOAGULANTE

▶ AMOSTRA CITRATO Na 3,2%

▶ 1 volume citrato : 9 volumes sangue

1 parte  
de citrato (0.5ml)

9 partes  
de sangue (4.5ml)

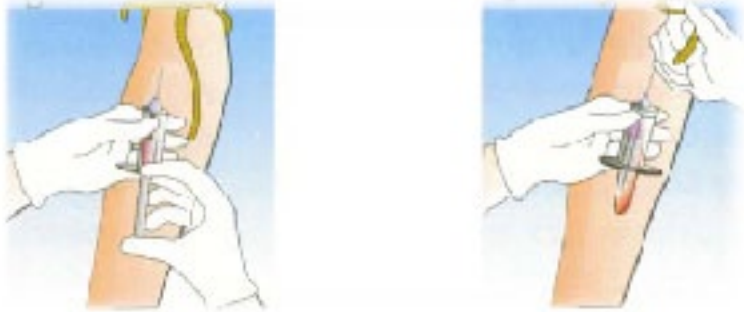
▶ [Citrato]

▶ Htc ↑ Hct ≥55 [Citrato] ↑

▶ Htc ↓ [Citrato] ↓



### ESTUDOS DE HEMOSTASE



- ▶ A punção venosa - flebotomia
  - ▶ colheita fácil
  - ▶ compressão venosa <60 Seg., Lutze 2000
  - ▶ desprezar o 1º ml para outra análise"
- ▶ agitação suave do tubo para misturar anticoagulante líquido - evitar "vigorous shaking"



### ESTUDOS DE HEMOSTASE

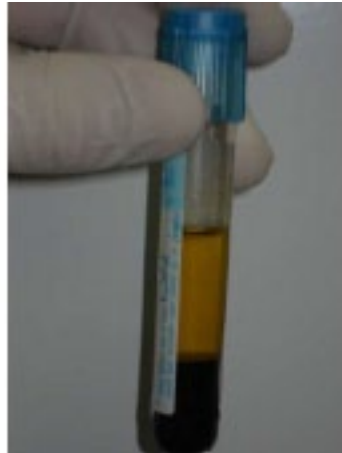
- ▶ Transportada
  - ▶ à temperatura ambiente
  - ▶ o mais rapidamente possível para o laboratório
- ▶ Pneumático
  - ▶ Desde que não tenha muita vibração p/ evitar:
    - Activação plaquetas
    - Desnaturação proteínas
  - ▶ *Estudos de função plaquetar* ⚡



### ESTUDOS DE HEMOSTASE

#### ▶ Amostras

- ▶ hemolisadas
- ▶ lipémicas
- ▶ com coágulo
- ▶ volume incorrecto



**NÃO PROCESSAR**

## ESTUDOS DE HEMOSTASE

Acondicionamento do tubo  
Rotulagem  
Colheita de catéter

Flebotomia  
Colheita difícil  
Compressão prolongada  
Agitação vigorosa

Transporte da amostra  
Temperatura  
Tempo  
Sistema pneumático



### Alterações Estudos Hemostase

TP ↑

TTPa ↑

PFA ↑

### ANTICOAGULANTE LÚPICO

- ▶ Associado a patologias autoimunes
  - ▶ LES
  - ▶ SAF
- ▶ Induzidos por infecções ou drogas (transitórios)
- ▶ Sem qualquer doença associada

- ▶ A maioria **NÃO PATOGENICOS**
- ▶ Quando patogénicos associados a
  - ▶ Trombose arterial e venosa, Trombocitopenia, Abortossecorrentes/morte fetal

EXCEPCIONALMENTE

Hemorragia

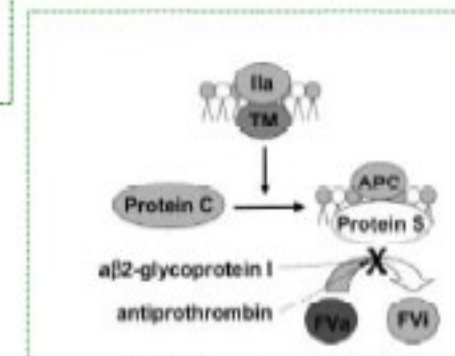
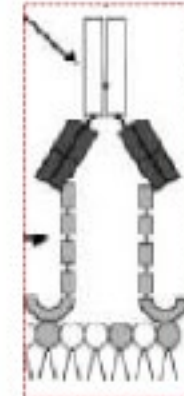
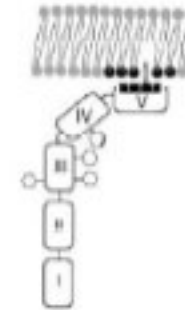
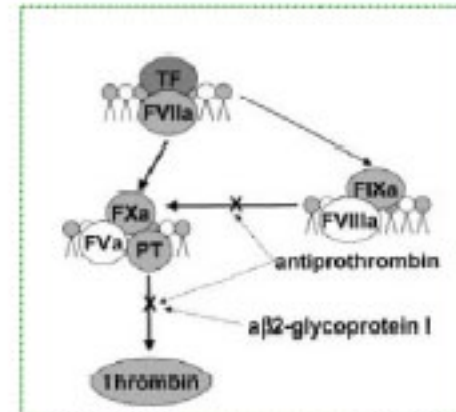
## ANTICOAGULANTE LÚPICO

### ANTICORPOS-ANTIFOSFOLÍPIDO

- ▶ prolongam os testes da coagulação *in vitro*
- ▶ Complexos competem com os factores da coagulação para as superfícies catalíticas
- ▶ sem tendência hemorrágica

1. ↑ TTPa

2. ↑ TP



### ESTUDOS DE HEMOSTASE

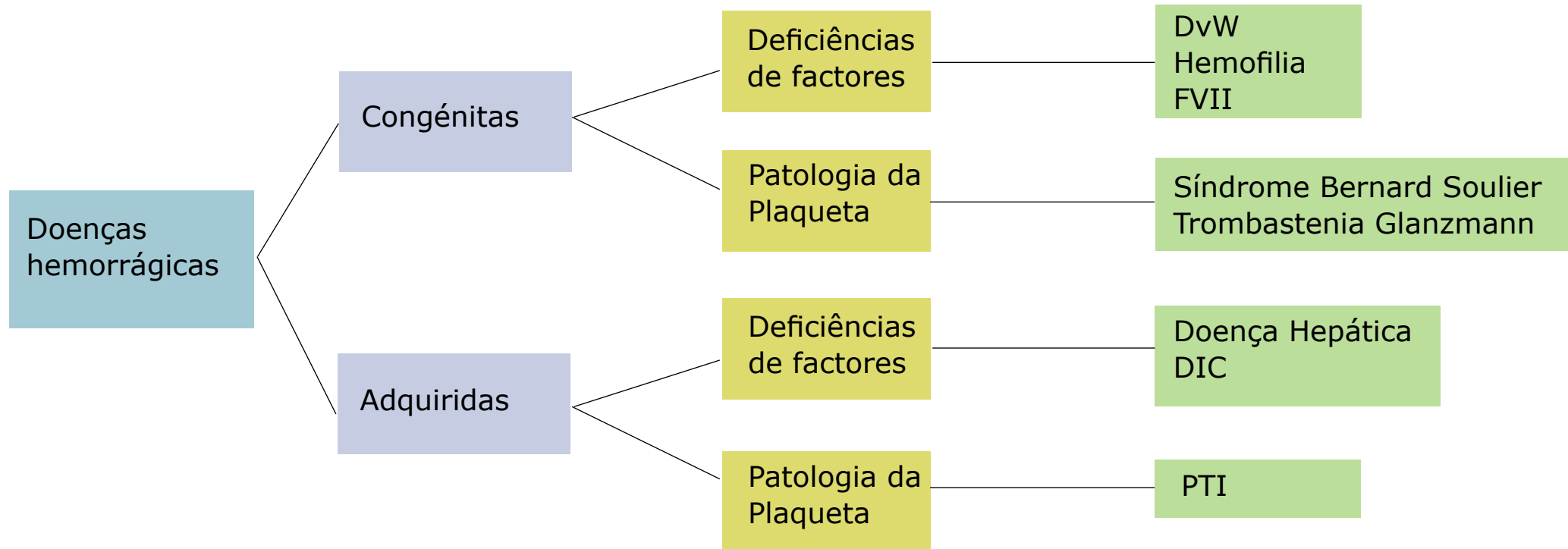
Dependentes da qualidade da colheita e da amostra, e da brevidade da realização dos estudos

*Coagulation tests*

#### **PANDORA'S BOX**

*The results are as good as the sample is*

**DOENÇAS HEMORRÁGICAS em PEDIATRIA**



## **DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS**

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS

TIPO DE HEMORRAGIA	ANOMALIA
Cutâneomucosa	Plaquetas ↑ Disfunção plaquetar DvW
Hemorragia cerebral, Hemartrose, Hemorragia muscular	Hemofilia Severa Deficiência Factor VII ou X DvW severa Afibrinogenemia
Após trauma	Défices ligeiros/moderados
Hemorragia cordão umbilical	Afibrinogenemia Deficiência de FXIII

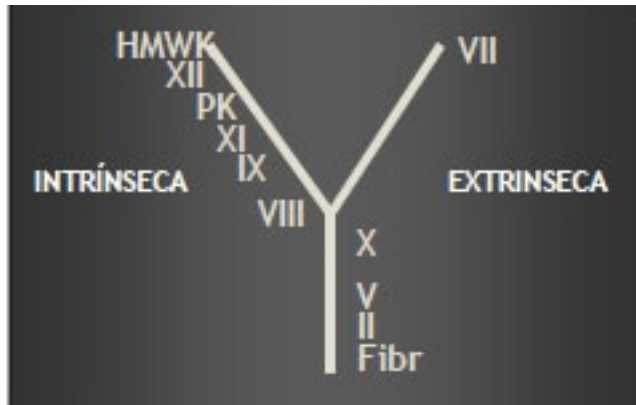
### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES

General features of inherited deficiencies of coagulation factor associated with bleeding disorders.

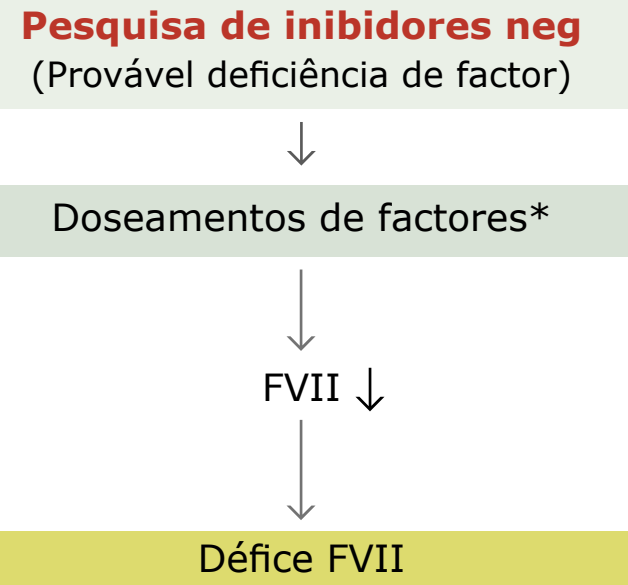
Deficiency	Incidence in General Population	Gene on Chromosome	Mode of Inheritance
Fibrinogen	1:1 million	4	AR
Prothrombin	1:2 million	11	AR
Factor V	1:1 million	1	AR
Factor VII	1:500,000	13	AR
Factor VIII	1:10,000	X	XLR
Factor IX	1:60,000	X	XLR
Factor X	1:1 million	13	AR
Factor XI	1:1 million	4	AR
Factor XIII	1:2 million	A subunit: 6 B subunit: 1	AR

Abbreviations: AR, autosomal recessive; XLR, X-linked recessive.

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES



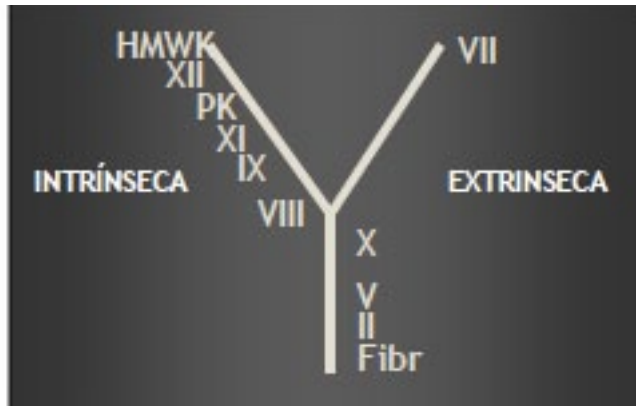
### TP PROLONGADO



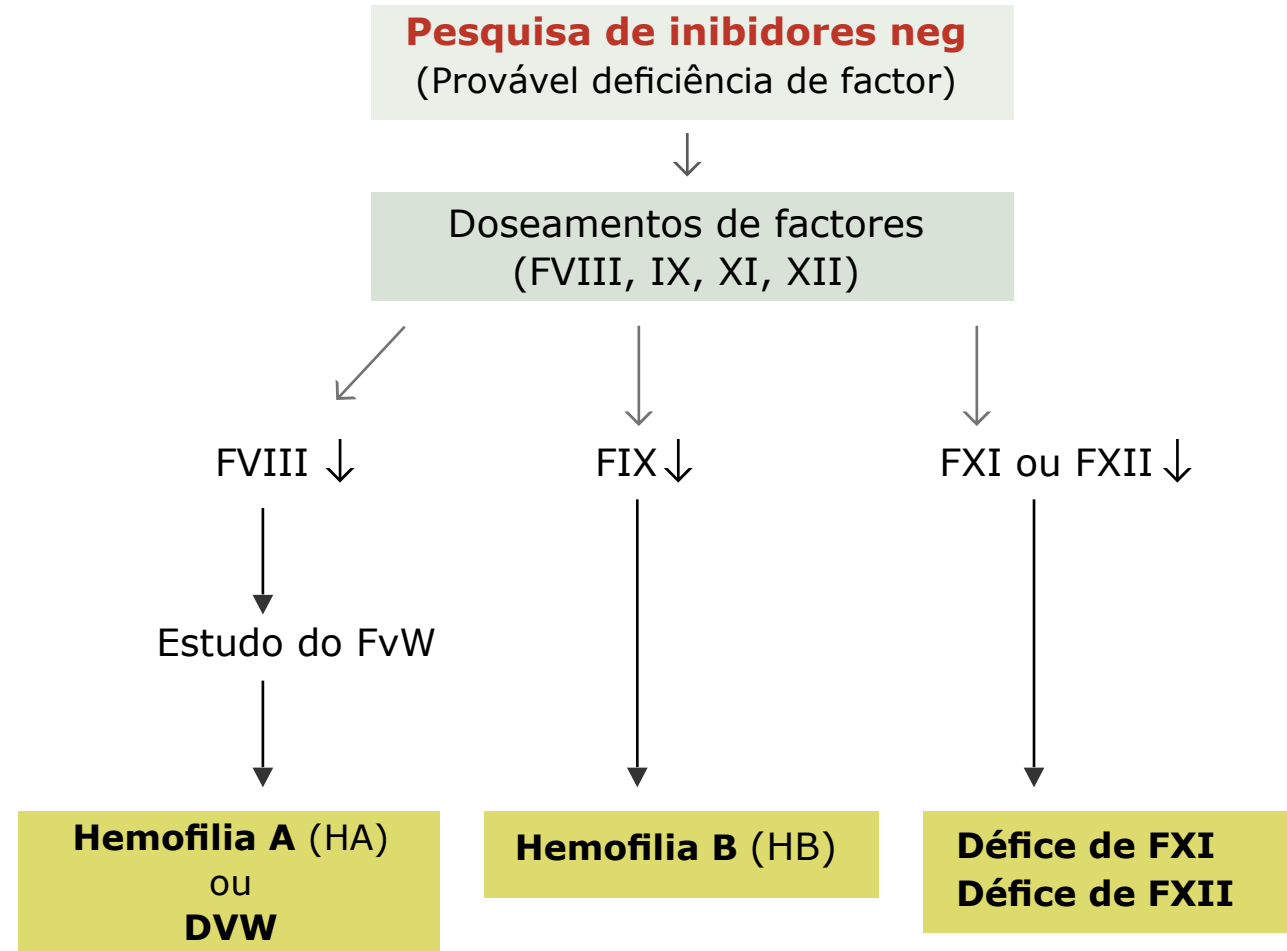
\* Deficiência de FX e deficiência FV (raro, algumas variantes)

(Requejo, 1992; Ian Peake, 1995; Triplett, 2000; Dacie et al., 2006; Sié et al, 2006 Bennett et al., 2007 e algoritmos)

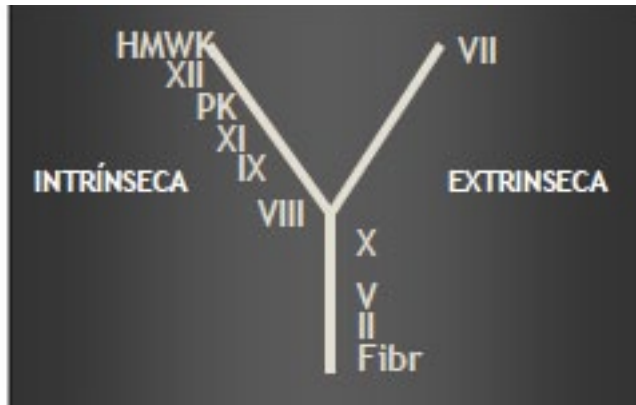
## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES



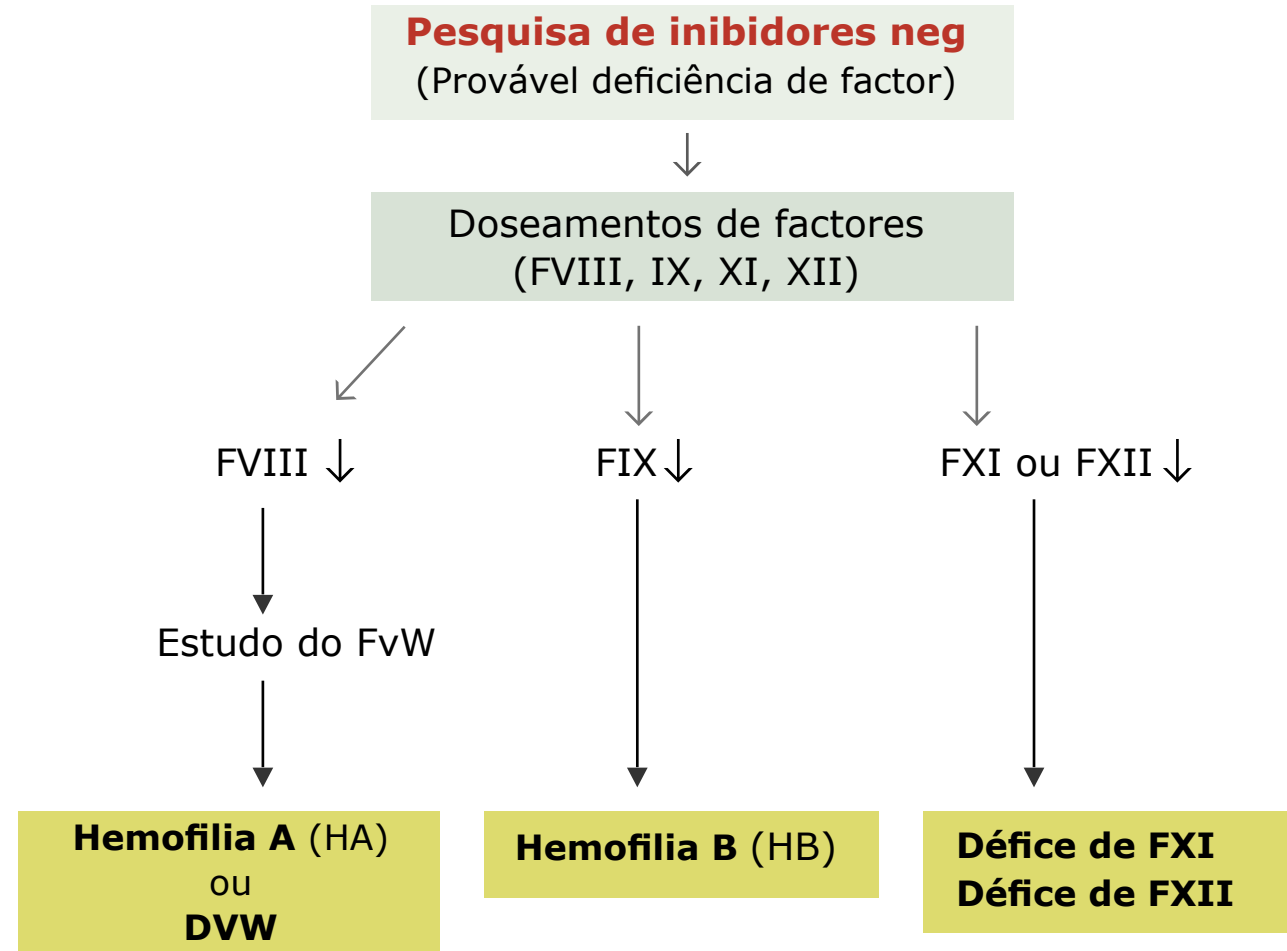
### TTP PROLONGADO



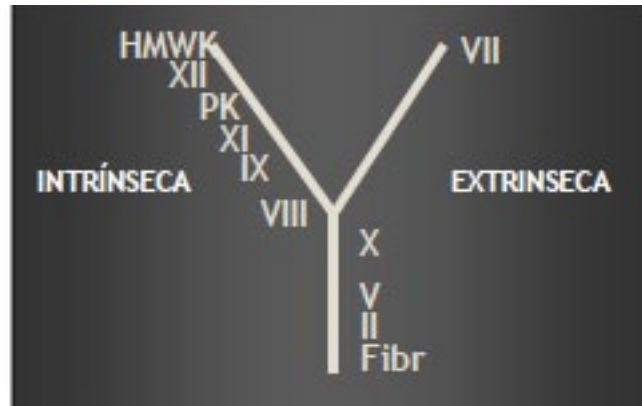
## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES



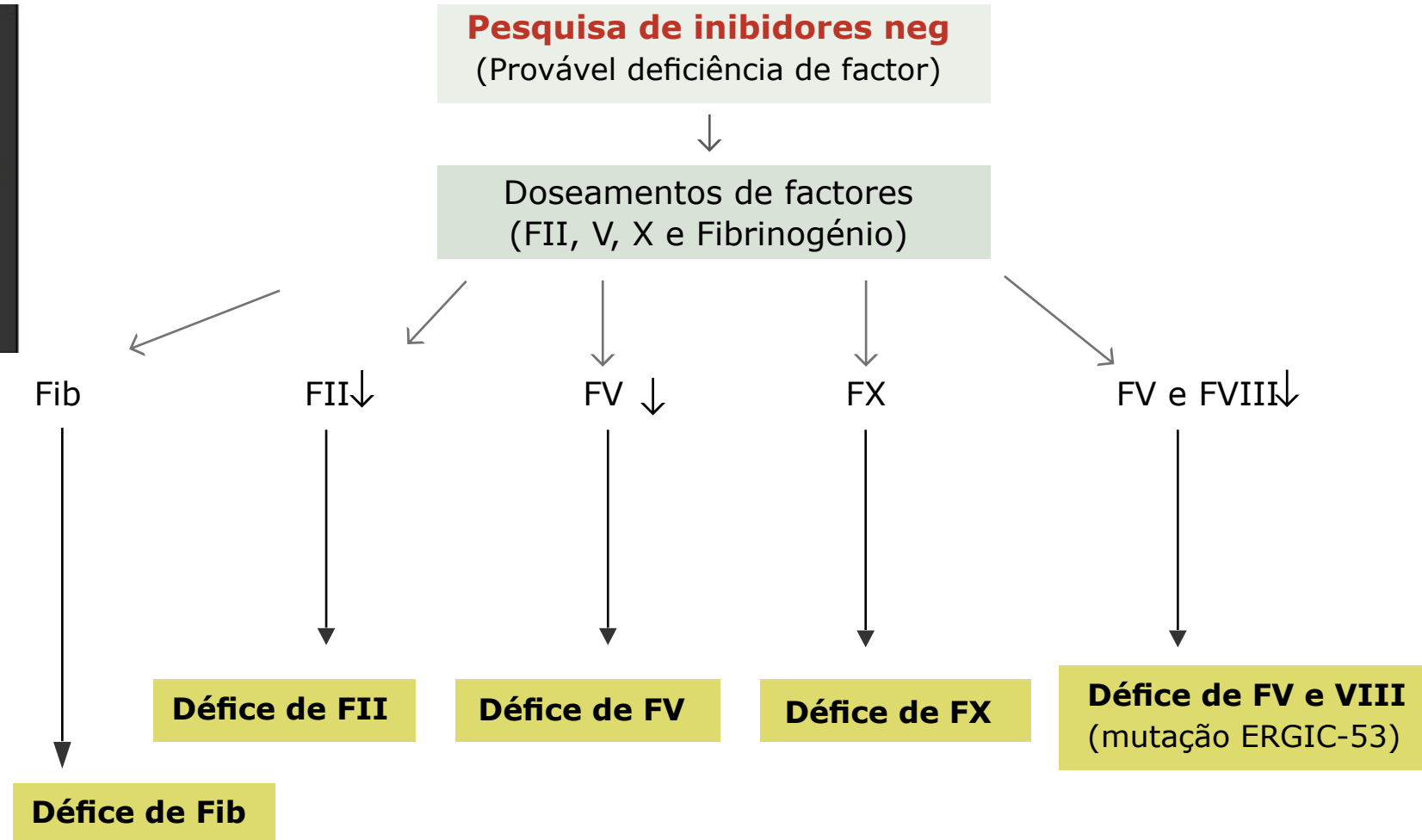
### TTP PROLONGADO



## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES



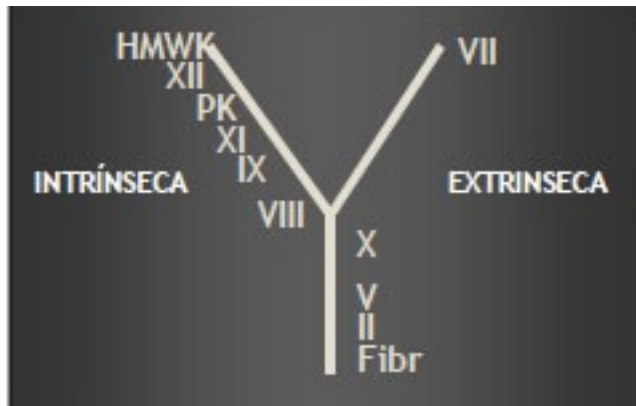
### TP e TTP PROLONGADO



## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES

## TP e TTP NORMAIS

### HISTÓRIA CLÍNICA HEMORRÁGICA



CBC, TP, TTP, TT, PFA<sup>®</sup> 100



Normal

Avaliar:

DvW

Anomalia plaquetar

**Deficiência de factor FXIII**

Fibrinólise anormal

**Deficiência de  $\alpha$ 2 anti-plasmina**

**Deficiência de PAI-1**

Anomalias vasculares

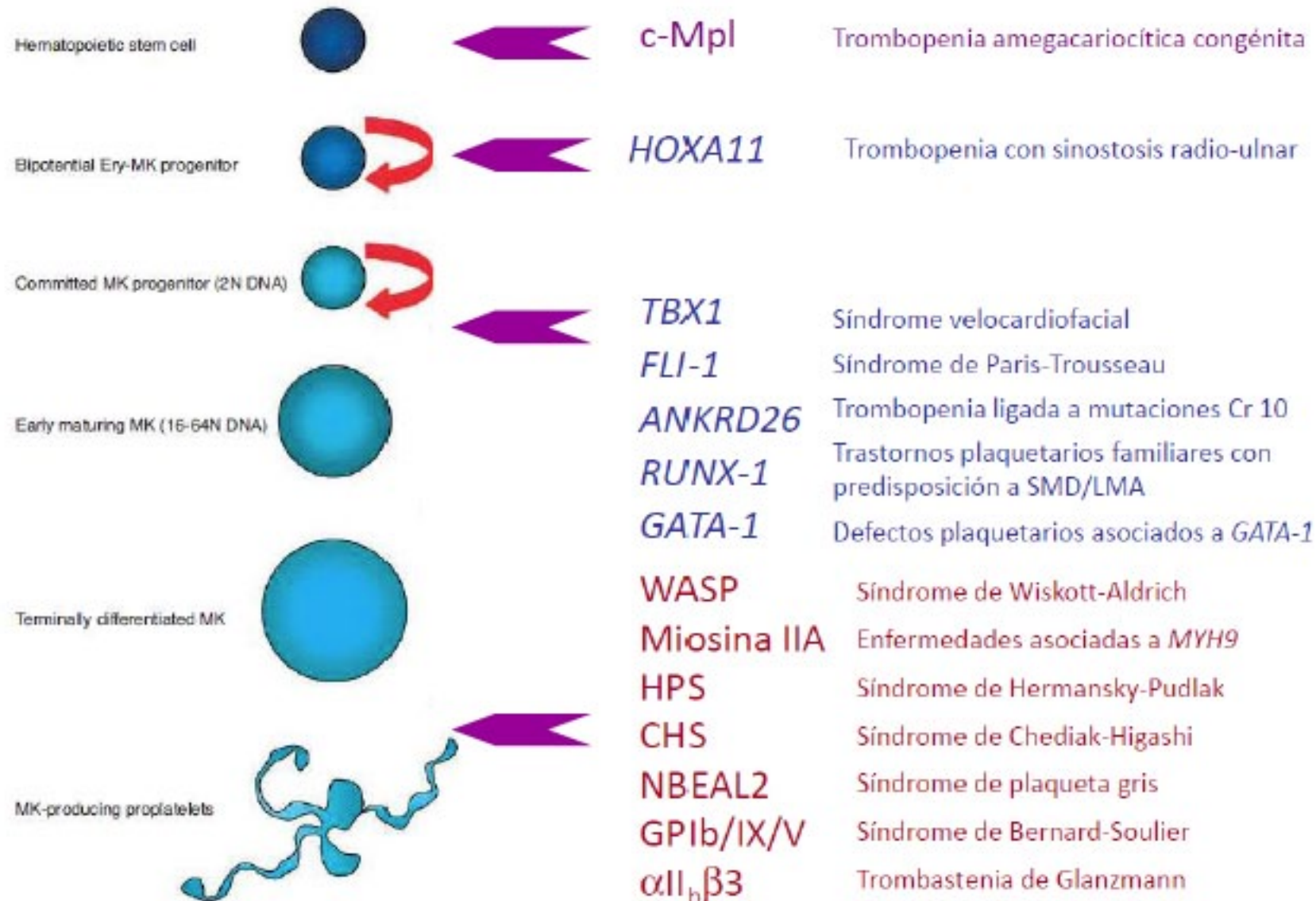
Disfibrinogenémia

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS DÉFICES DE FACTORES

## INVESTIGAÇÃO

Doenças Hereditárias	TP	aTTP	Fib	Plaq	Testes específicos
Hemofilia A	N	↑	N	N	Dos FVIII
Hemofilia B	N	↑	N	N	Dos FIX
DvW	N	N/↑	N	N/↓	FVIII/FvW
Def FXI	N	↑	N	N	Dos FXI
Def FXII	N	↑	N	N	Dos FXII
Def FVII	↑	N	N	N	Dos FVII
FV	↑	↑	N	N	Dos FV
FX	↑	↑	N	N	Dos FX
FXIII	N	N	N	N	Dos FXIII

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS PATOLOGIA da PLAQUETA



### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### Anomalias associadas com Trombocitopenia

##### **AUTOSSOMICAS RECESSIVAS**

Síndrome Bernard Soulier

Trombocitopenia amegacariocítica

Síndrome plaqueta cinzenta

Trombocitopenia com ausência radio

##### **AUTOSSOMICAS DOMINANTES**

Anomalia May-Hegglin,

Anomalia plaquetar Quebec,

Síndrome Epstein

Síndrome Fletcher,

Síndrome Sebastian,

Síndrome plaqueta Montreal

##### **LIGADAS CROMOSSOMA X**

Síndrome Wiskott-Aldrich

Trombocitopenia ligada Cr X

Mutação GATA-1

#### Anomalias qualitativas

##### **AUTOSSOMICAS RECESSIVAS**

Síndrome Bernard Soulier

Trombastenia de Glanzmann

Anomalia Storage pool

Síndrome plaqueta cinzenta

Deficiência da ciclooxygenase

Deficiência tromboxano sintetase

Síndrome Scott's

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS **PATOLOGIA da PLAQUETA**

#### ESTUDOS DA FUNÇÃO PLAQUETAR

##### TESTES DE *SCREENING*

Tempo de sangria

PFA-100®

Impact®

Verify-Now®

TEG-Rotem®

##### TESTES DIFERENCIADOS

Agregação plaquetar

Citometria de fluxo

Microscopia electrónica

Testes bioquímicos

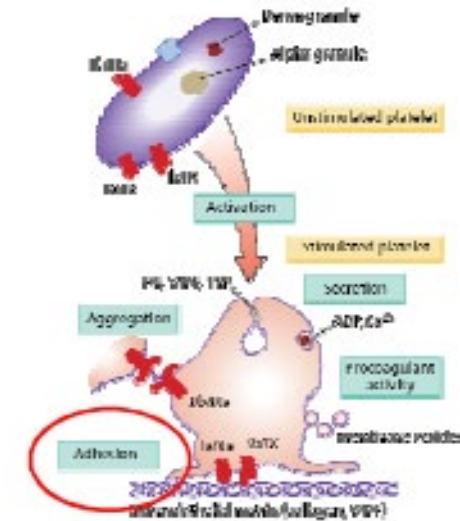
Estudos de perfusão

Biologia molecular

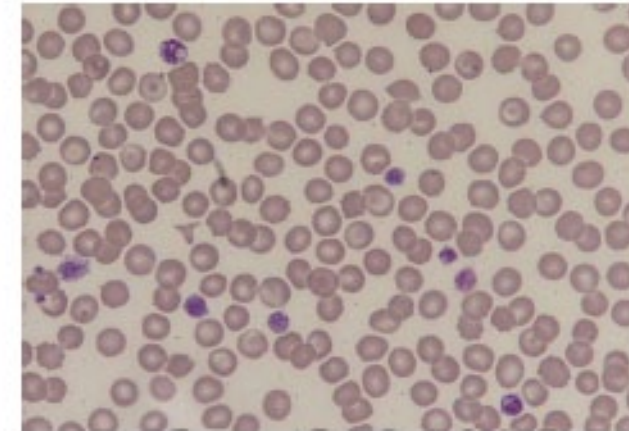
### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### SÍNDROME DE BERNARD SOULIER

- ▶ Autossômica recessiva
- ▶ Glicoproteína Ib – defeito na adesão
- ▶ Suspeita baseada em alterações morfológicas
  - ▶ Trombocitopenia moderada
  - ▶ Plaquetas gigantes
- ▶ Manifestações clínicas
  - ▶ Hemorragia cutâneo-mucosa



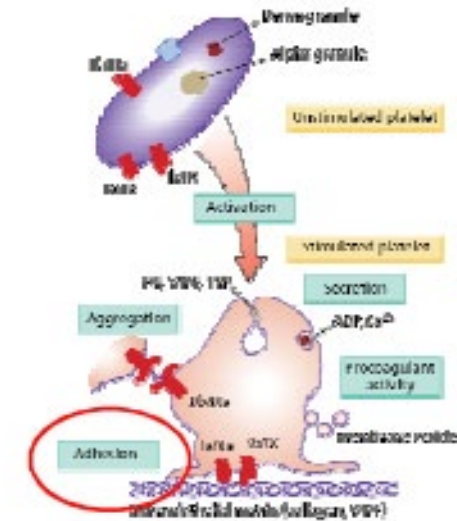
ASH Book of Hematology, chap 14 - Hemostasis and thrombosis, Fig 14-1, p 299, Mark Crowther, Thomas Stöckli and James H. George



### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### TROMBASTENIA DE GLANZMANN

- ▶ Autossômica recessiva
- ▶ Glicoproteína IIb/IIIa – defeito na AGREGAÇÃO
- ▶ Número e morfologia das plaquetas normal
- ▶ Manifestações clínicas
  - ▶ Hemorragia cutâneo-mucosa



ASH Book of Hematology, 4th ed - Hemostasis and Thrombosis, Fig 14-1, p 299, Mark Crowther, Thomas Stöckli and James H. George

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS CONGÊNITAS **PATOLOGIA da PLAQUETA**

	<b>TP TTPA</b>	<b>PFA</b>	<b>AGREGAÇÃO PLAQUETAR</b>	<b>CITOMETRIA de FLUXO</b>
<b>SÍNDROME BERNARD SOULIER</b>	<b>Ns</b>	<b>-</b>	<b>Presente com todos os agonistas excepto com Ristocetina</b>	<b>↓ n° de sites per cell da Gp Ib/IX/V</b>
<b>TROMBASTENIA DE GLANZMANN</b>	<b>Ns</b>	<b>↓↓↓</b>	<b>Ausente com todos os agonistas excepto com a Ristocetina</b>	<b>↓ n° de sites per cell da Gp IIb/IIIa</b>

## **DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS**

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS FACTORES DE COAGULAÇÃO

		[plasmática]	½ vida
Factor I	– Fibrinogénio	2500 mg/L	20h
Factor II	– Protrombina	100 mg/L	100h
Factor III	– Factor tecidual (tromboplastina)		
Factor IV	– Iões Cálcio		
Factor V	– Factor instável, proacelerina	5-12 mg/L	25h
Factor VII	– Factor estável, proconvertina	1 mg/L	5h
Factor VIII	– Factor anti-hemofílico	7 mg/L	10 h
Factor IX	– Factor Christmas	4 mg/L	20 h
Factor X	– Factor Stuart-Prower	5 mg/L	65 h
Factor XI	– Ant.Tromboplastina plasmática	5 mg/L	65 h
Factor XII	– Factor Hageman	29 mg/L	60 h
Factor XIII	– Factor estabilizante da fibrina		

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS FACTORES DE COAGULAÇÃO

#### COAGULAÇÃO

FII, VII, IX, X, XI, XII, PK,

FI, FXIII

FV, FVIII

FvW

Factor tecidual

#### ANTICOAGULAÇÃO

AT

PC

PS

TFPI

#### FIBRINÓLISE

Plasminogénio

t-PA

PAI-1

$\alpha$ 2-antiplasmina

TAFI

### LOCAIS de SÍNTESE

Fígado

Fígado

Fígado, megacariócito

Endotélio, megacariócito

Endotélio, monócitos

Fígado

Fígado, endotélio

Fígado, endotélio, megacariócito

Fígado, endotélio

Fígado

Endotélio

Fígado, endotélio, megacariócito

Fígado

Fígado

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS DOENÇA HEPÁTICA

### LOCAIS de SÍNTESE

#### Porquê a coagulopatia da doença hepática?

- ▶ Diminuição da síntese dos factores da coagulação
- ▶ Diminuição da absorção de Vitamina K ao nível do intestino (lipossolúvel, necessita de ácidos biliares) - *colestase*
- ▶ Diminuição da clearance dos factores activados e produtos da fibrinólise
- ▶ Necrose hepatocelular maciça (causada por toxinas, vírus, bactérias, etc → DIC)

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS DOENÇA HEPÁTICA

↓ plaquetas  
↓ função plaquetar

↓ Hemostase primária

↓ FII, V, VII, IX, X, XI, XIII  
Disfibrinogênemia

Formação de fibrina

↑ t-PA  
↓ α2-AP, TAFI

Hiperfibrinólise

↑ FVIII/FVW

Estímulo procoagulante

↓ AT, PC, PS

↓ Anticoagulação

↓ XII, PK, CAPM  
↑ PAI-1

↓ Fibrinólise

## QUAIS as ANOMALIAS HEMOSTÁTICAS?

**HEMORRAGIA**

**TROMBOSE**

**DIC**

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS **COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (DIC)**

- ▶ Síndrome caracterizada por **COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR SISTÊMICA**
- ▶ Ligação entre **INFLAMAÇÃO E COAGULAÇÃO**
- ▶ Morbilidade e mortalidade elevadas

O ÚNICO TRATAMENTO É A REVERSÃO OU CONTROLO DA CAUSA SUBJACENTE

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS DIC

ACTIVAÇÃO SIMULTÂNEA DE COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE  
DESENCADEADAS POR:

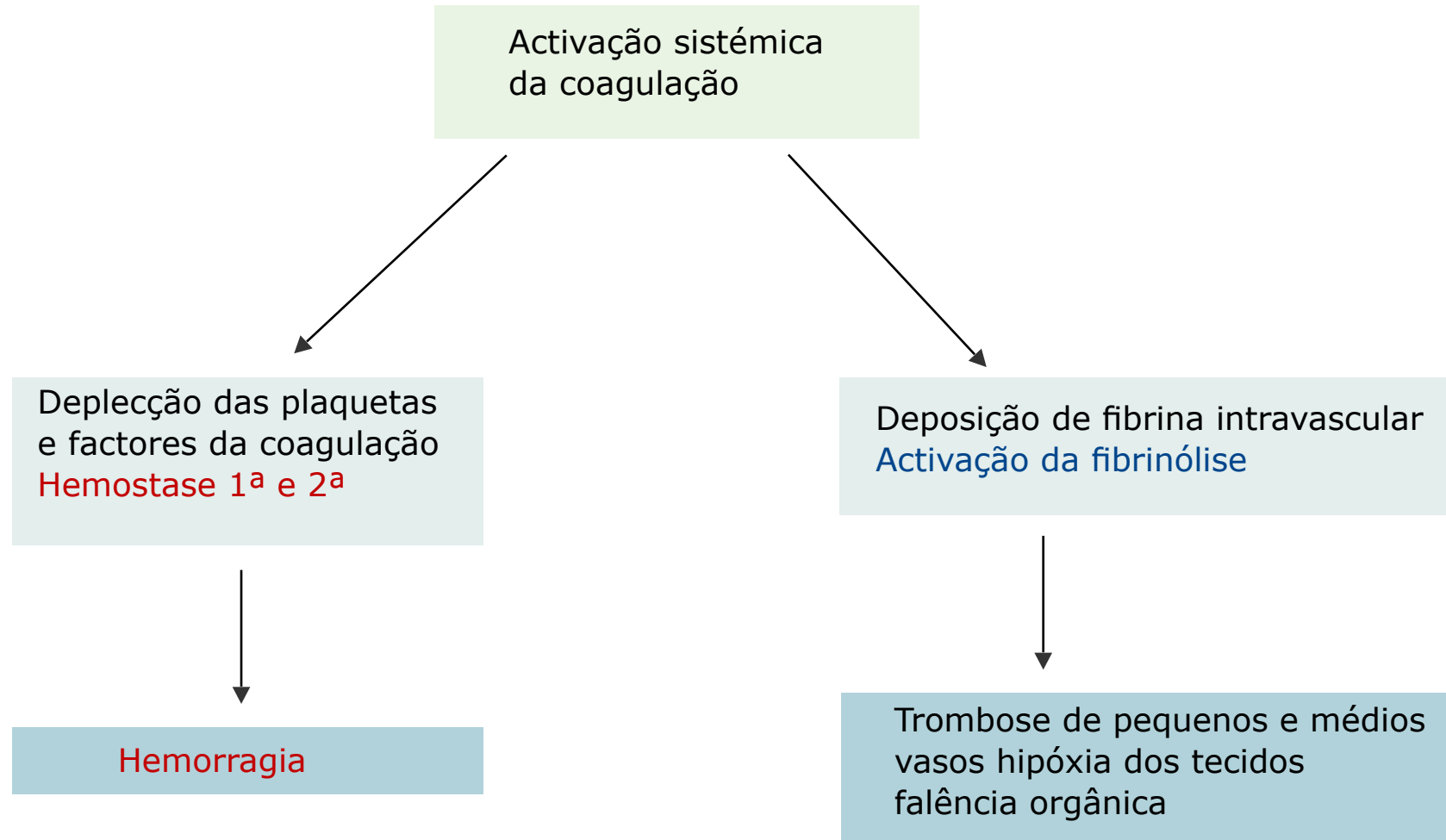
- ▶ Sepsis
- ▶ Trauma
  - ▶ Lesão cerebral
  - ▶ Embolia gorda
- ▶ Neoplasia
- ▶ Complicações obstétricas
  - ▶ Embolia de líquido amniótico
  - ▶ *Abruptio placentae*

- ▶ Anomalias vasculares
- ▶ Reacção a toxinas
  - ▶ veneno de cobra, drogas
- ▶ Doenças imunológicas
  - ▶ reacção alérgica severa
  - ▶ rejeição de transplante

### ETIOLOGIA

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS DIC

## MECANISMO



## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS DIC

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5: 604-608

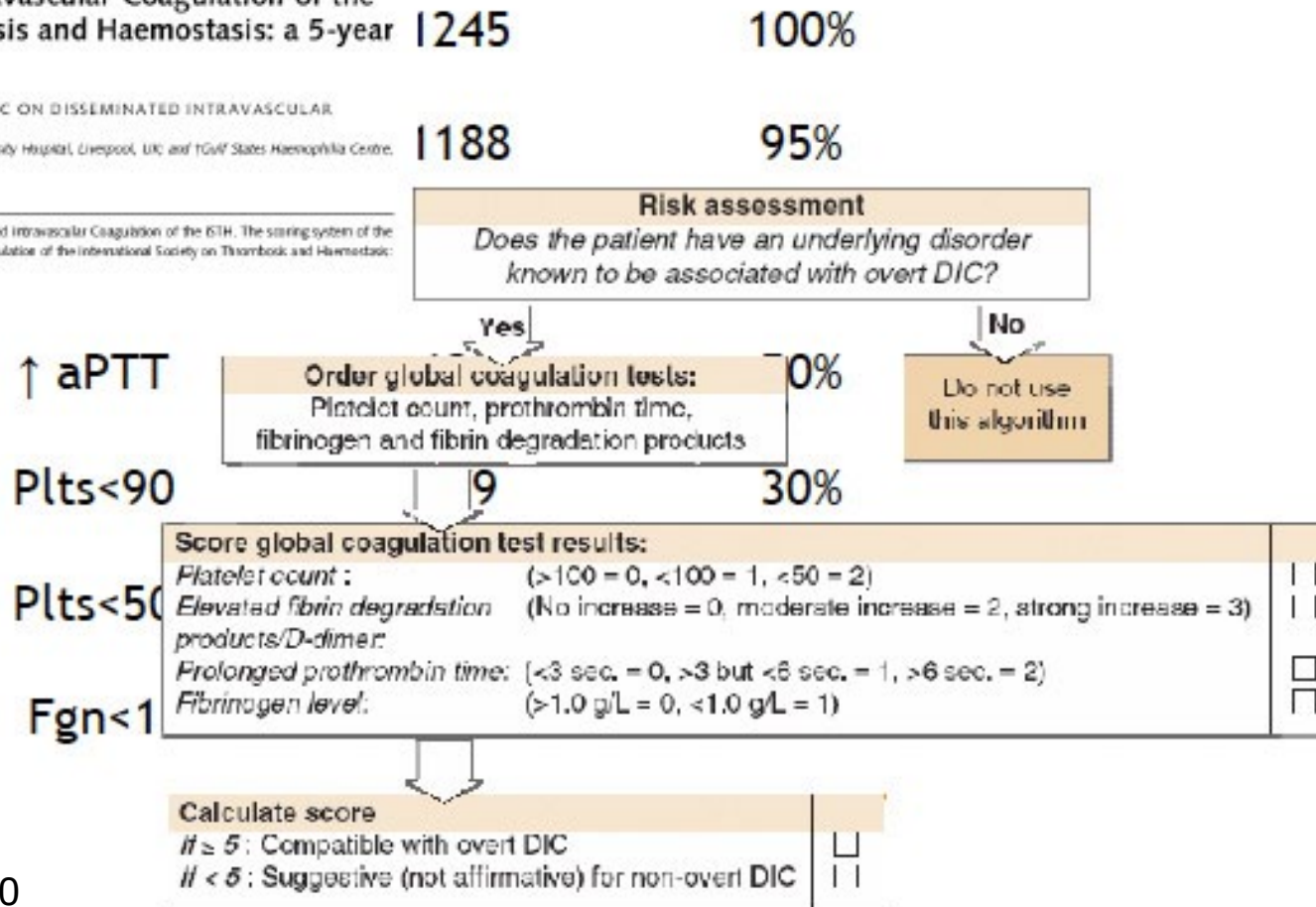
### OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview<sup>1</sup>

C. H. TOH\* and W. K. HOOTS† ON BEHALF OF THE SSC ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION OF THE ISTH  
The Roald Dahl Haemostasis & Thrombosis Centre, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK and †Gulf States Hemophilia Centre, University of Texas Medical School, Houston, TX, USA

To cite this article: Toh CH, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 604-6.

## QUAIS as ANOMALIAS HEMOSTÁTICAS?



Liverpool ICU 1998-2000

C H Toh, Roald Dahl Haemostasis & Thrombosis Centre Liverpool, UK

**DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS**

<b>DOENÇAS ADQUIRIDAS</b>	<b>TP</b>	<b>TTPa</b>	<b>Fib</b>	<b>FVIII</b>	<b>Plaq</b>	<b>Outros Testes</b>
<b>DOENÇA HEPÁTICA</b>	↑	↑	<b>N/ ↓</b>	<b>N/↑</b>	<b>N/ ↓</b>	<b>Procoagulantes Anticoagulantes</b>
<b>DIC</b>	↑	↑	↓	↓	↓	<b>D-Dímeros</b>

### **DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA**

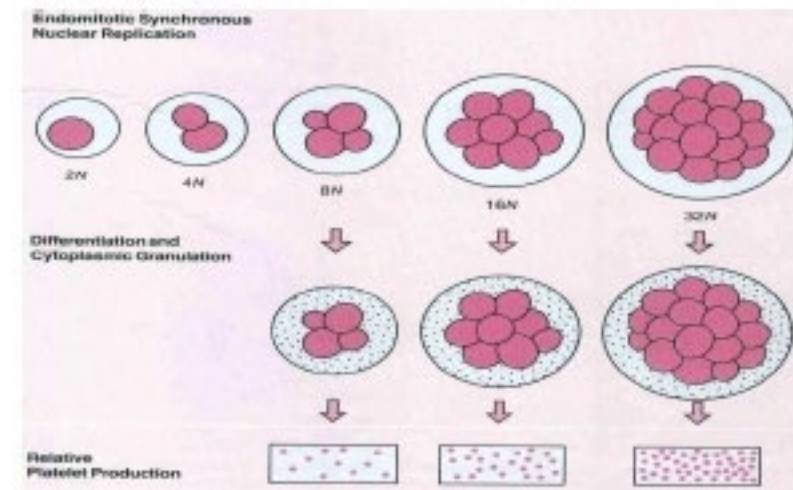
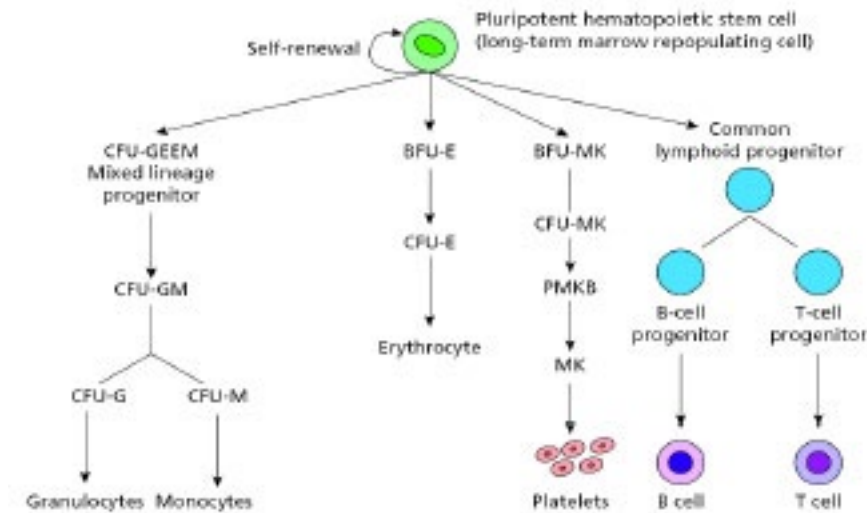
### **FUNÇÃO PLAQUETAR**

- ▶ Fármacos
- ▶ Urémia
- ▶ Cirrose/ hepatite crónica
- ▶ Anomalias de proteínas plasmáticas
- ▶ Bypass cardiopulmonar
  
- ▶ Leucemias e Síndromes mielodisplásicas
  
- ▶ Anomalias mieloproliferativas

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

- ▶ Diminuição da produção
- ▶ Aumento de destruição
- ▶ Hiperesplenismo
- ▶ Diluição

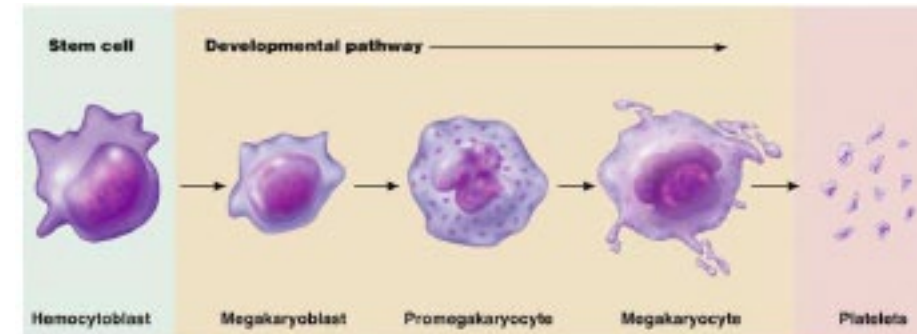
## TROMBOCITOPENIA



### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### DIMINUIÇÃO DA PRODUÇÃO

- ▶ Anemia aplástica
- ▶ Infiltração medular
- ▶ Quimioterapia/Radioterapia
- ▶ Álcool/Drogas
- ▶ Infecção vírica
- ▶ Défice Vit. B12 ou Ac. Fólico
- ▶ Púrpura amegacariocítica adquirida
- ▶ Trombocitopenia cíclica



### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### AUMENTO DA DESTRUIÇÃO

##### Imune

###### **Trombocitopenias auto-imunes**

PTI Idiopática

PTI Secundária

###### **Trombocitopenias allo-imunes**

P allo-imune neo-natal

Púrpura pós-tranfusão

###### **PTI mune Secundária a drogas**

##### Não imune

###### **Trombocitopenia associada a**

DIC

Septicémia

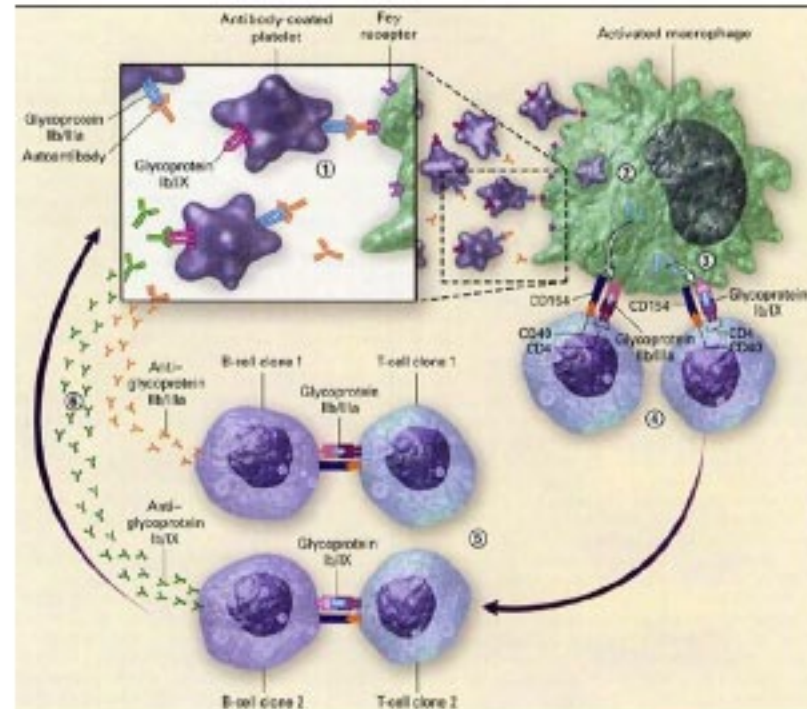
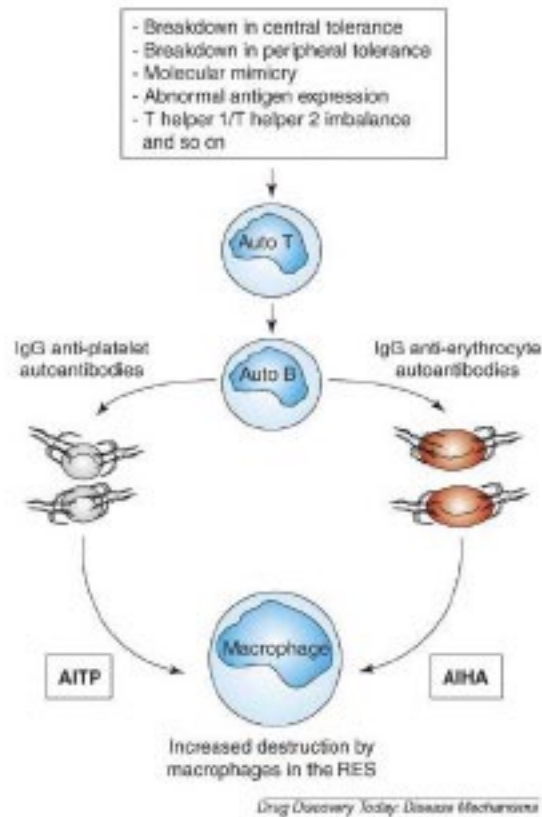
PTT / SHU

Gravidez

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

PTI

- ▶ DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE
- ▶ MEDIADA POR AUTO-ANTICORPOS



Cirinc DB, Blanchette WS. *N Engl J Med*. 2012;366:919-1019

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### CLASSIFICAÇÃO

PTI      PRIMARY  
          THROMBOCYTOPENIA

- ▶ <3 meses      DIAGNOSTICADA DE NOVO
- ▶ 3-12 meses    PERSISTENTE
- ▶ >12 meses    CRÓNICA

#### PTI

blood

2010 115: 168-186  
Prepublished online October 21, 2009;  
doi:10.1182/blood-2009-06-225565

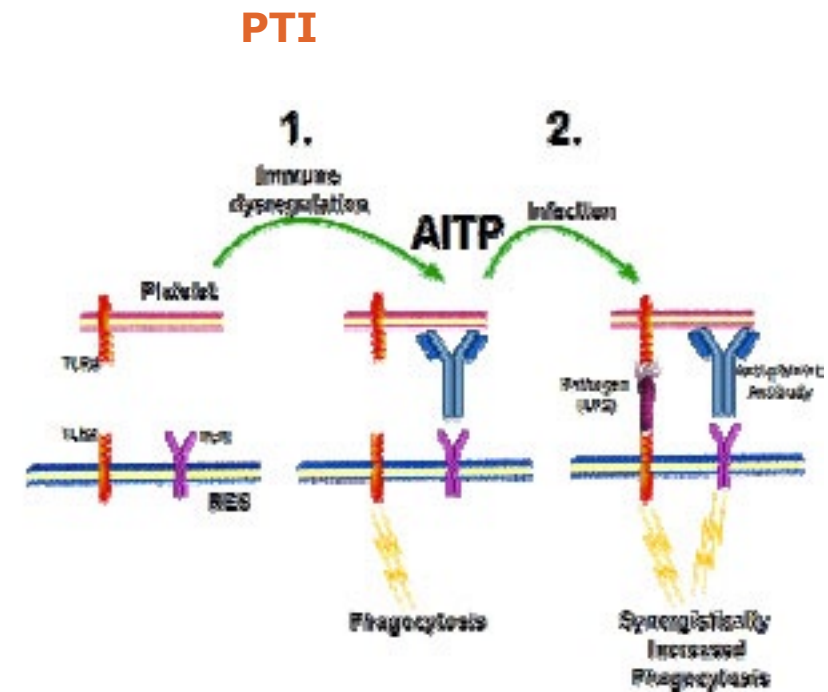
#### International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

#### AGUDA

- ▶ Precedida de um **PROCESSO INFECCIOSO**
- ▶ Parece estar associada a mecanismos imunes estimulados por um episódio infeccioso
  - Mimetismo antigénico
- ▶ Frequentemente remite espontaneamente
- ▶ Habitualmente não necessita tratamento



### DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

**PTI**

#### CRÓNICA

- ▶ Parece uma **DOENÇA AUTO-IMUNE ÓRGAO-ESPECÍFICA**
  - ✓ Desregulação de células TCD4 autoreactivas
  - ✓ Citotoxicidade mediada por linfócitos T
  - ✓ Activação de células NK
- ▶ Níveis de Trombopoietina diminuídos
- ▶ Não remite espontaneamente
- ▶ Requer tratamento imunossupressor

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

PTI

blood

2010 115:168-186  
Prepublished online October 21, 2009;  
doi:10.1182/blood-2009-06-225565

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

DeW Provan, Roberto Stasi, Adron C. Newland, Victor B. Blanchette, Paula Bolton-Maggo, James Bussel, Berg H. Cheng, Douglas B. Clark, Terry B. Csernok, Bernard Coombs, John Drange, Ian Green, Beverly J. Hunt, Paul A. Jacobs, Gordon Lyons, Howard M. Mittleman, Francesco Pedeghini, Miguel A. Sanz, Michael Tarantini, Shirley Watson, Jose Young and David J. Huter

Table 1. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient history</li> <li>• Family history</li> <li>• Physical examination</li> <li>• Complete blood count and reticulocyte count</li> <li>• Peripheral blood film</li> <li>• Quantitative immunoglobulin level measurement*</li> <li>• Bone marrow examination (in selected patients; refer to text)</li> <li>• Blood group (Rh)</li> <li>• Direct antiglobulin test</li> <li>• <i>H. pylori</i>†</li> <li>• HIV†</li> <li>• HCV†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycoprotein-specific antibody</li> <li>• Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant)</li> <li>• Antithyroid antibodies and thyroid function</li> <li>• Pregnancy test in women of childbearing potential</li> <li>• Antinuclear antibodies</li> <li>• Viral PCR for parvovirus and CMV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPO</li> <li>• Reticulated platelets</li> <li>• PaltG</li> <li>• Platelet survival study</li> <li>• Bleeding time</li> <li>• Serum complement</li> </ul>

Table 7. Recommended evaluations for children newly diagnosed with ITP and no improvement after 3 to 6 months

- Bone marrow evaluation (recommended if ITP persists and no prior response)
- Tests to identify infection (HIV/HCV/H. pylori) if clinical suspicion or high local prevalence
- ANA
- Testing for APLA including ACA and LAC
- Serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)
- Review of medication usage

Refer also to corresponding topics under "Management of adult ITP," and supplemental Document 6.

ANA indicates antinuclear antibody; APLA, antiphospholipid antibodies; ACA, anticardiolipin antibody; and LAC, lupus anticoagulant.

## DOENÇAS HEMORRÁGICAS ADQUIRIDAS PATOLOGIA da PLAQUETA

PTI

blood

2010-115-155-166  
Published online October 21, 2009  
DOI: 10.1182/blood-2009-05-225905

### International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Devi Provan, Roberto Stiel, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Boton-Maggio, James B. Bougie, Bing H. Cheng, Douglas B. Clark, Terry D. Gerstlauer, Deborah Gladue, John Granger, Ian Greer, Baverly J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Redeghieri, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

Table 1. Summary of recommendations

#### Section 1: ITP in children

##### Case 1: newly diagnosed ITP in children

###### Diagnosis of ITP

###### 1.1.A. We recommend:

- Bone marrow examination is unnecessary in children and adolescents with the typical features of ITP (grade 1B).
- Bone marrow examination is not necessary in children who fail IVIg therapy (grade 1B).

###### 1.1.B. We suggest:

- Bone marrow examination is also not necessary in similar patients prior to initiation of treatment with corticosteroids or before splenectomy (grade 2C).
- Testing for antinuclear antibodies is not necessary in the evaluation of children and adolescents with suspected ITP (grade 2C).

###### Initial management of ITP

###### 1.2.A. We recommend:

- Children with no bleeding or mild bleeding (defined as skin manifestations only, such as bruising and petechiae) be managed with observation alone regardless of platelet count (grade 1B).

###### Initial pharmacologic management of pediatric ITP

###### 1.3.A. We recommend:

- For pediatric patients requiring treatment, a single dose of IVIg (0.8-1 g/kg) or a short course of corticosteroids be used as first-line treatment (grade 1B).
- IVIg can be used if a more rapid increase in the platelet count is desired (grade 1B).
- Anti-D therapy is not advised in children with a hemoglobin concentration that is decreased due to bleeding, or with evidence of autoimmune hemolysis (grade 1C).

###### 1.3.B. We suggest:

- A single dose of anti-D can be used as first-line treatment in Rh-positive, non-splenectomized children requiring treatment (grade 2B).

### Bibliografia

- George M. Rodgers. **Diagnostic approach to the bleeding disorders** In: Wintrobe's Clinical Hematology II th edition. Lippincot William & Wilkins;2004:1511-1528
- Rodeghiero F & alA. **The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study.** J Thromb Haemost 2005; 3: 2619–26
- Kenneth D,Friedman & George M. Rodgers. **Inherited Coagulation Disorders** In: Wintrobe's Clinical Hematology II th edition. Lippincot William & Wilkins;2004:1511-1528.
- George M. Rodgers. **Acquired Coagulation Disorders.** In: Wintrobe's Clinical Hematology II th edition. Lippincot William & Wilkins;2004:1670-1712.
- Douglas A.Triplett. **Coagulation and bleeding disorders.** Clinical Chemistry 46, Nº 8(B), 2000:1260-1269
- Lililcrap D & al. **Laboratory issues in bleending disorders.** Haemophilia 2006, 12, (Suppl3):68-75
- Bolton Maggs & al .**The Rare inherited bleeding disorders. Guidelines** Haemophilia 2004, 10:593-628
- Rodger L. Bick, & al .**Disseminated intravascular coagulation Current concepts of etiology, pathophysiology,diagnosis, and treatment.** Hematol Oncol Clin N Am17 (2003) 149– 176
- Stephen H. Caldwell I& al. **Coagulation Disorders and Hemostasis in Liver Disease: Pathophysiology and Critical Assessment of Current Management** .Coagulation in Liver Disease Group Hepatology Vol. 44, No. 4, 2006 : 1039-1044
- Tudenham & Kelly.**Haemostatic problems in liver disease** .Gut, 1986, 27, 339-349
- Martine J. Holestele & al. **FVIII expression in liver disease.** Thromb Haemost 2004; 91:267-75

## Anemia Ferrípriva e Outras Anemias

Letícia Ribeiro

### Anemia

A anemia é definida como um valor de Hb **dois desvios padrão abaixo da média** de valores da população normal, tendo em conta a **idade** e o **sexo**.

A hemoglobina (Hb)  
e o hematócrito (Htc) variam com a idade e o sexo

o volume globular médio (VGM)  
e a hemoglobina globular média (HGM) variam com a idade.

### Anemia - causas

Eritropoiese insuficiente para suprir as necessidades, por:

- ▶ aumento das **perdas**
- ▶ aumento da **destruição** (hemólise)
- ▶ distúrbio na **produção** dos eritrócitos.

### **Anemia - fisiopatologia**

Anemias por alteração da **produção** dos GV

- ▶ eritropoiese ineficaz
- ▶ aplasia
- ▶ invasão medular

Anemias por **destruição** aumentada dos GV

- ▶ perdas hemorrágicas
- ▶ hemólise

### Anemias Congénitas

#### *produção insuficiente*

- ▶ Eritropoiese diminuída
  - ▶ Aplasia eritróide pura
  
- ▶ Eritropoiese ineficaz
  - ▶ Talassemia
  - ▶ Anemia sideroblástica
  - ▶ Anemia deseritropoietica congénita
  - ▶ Anomalias no metabolismo dos folatos, Vit B<sub>12</sub>, purinas ou pirimidinas

### **Anemias Congénitas**

*destruição aumentada hemólise*

- ▶ Hemoglobinopatias
- ▶ Alteração das proteínas da membrana do eritrócito
- ▶ Deficiências enzimáticas

### **Anemias hemolíticas congénitas**

#### *Crónicas*

Esferocíticas–defeito da membrana

Não esferocíticas

- ▶ deficiência das enzimas da via Glicolítica
- ▶ hemoglobinas instáveis

#### *Agudas*

- ▶ deficiência de Glicose 6 Fosfato Desidrogenase

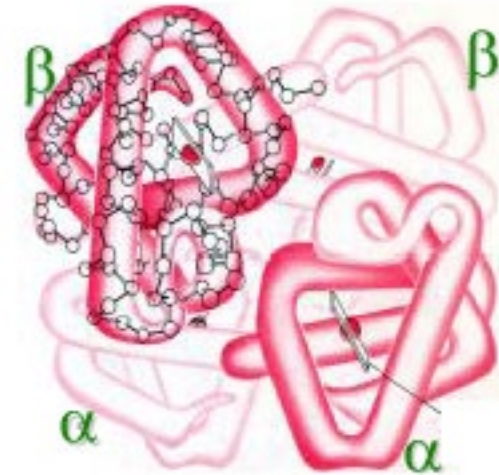
## ANEMIAS – CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

Hipocrómicas /microcíticas	Congénitas		Adquiridas
	talassemia		sideropenia
	anemia sideroblástica		doença inflamatória
	algumas Hbs instáveis		intoxicação pelo Pb
Normocrómicas /normocíticas	Congénitas		Adquiridas
	anemias hemolíticas		hemorragia aguda
			hiperesplenismo
			doença renal crónica
Macrocíticas megaloblásticas	Congénitas		Adquiridas
	anomalias metabolismo vit B <sub>12</sub>		défice de vitam B <sub>12</sub>
	anomalias metabolismo ác fólico		défice de ác fólico
não megaloblásticas	falência medular	CDA	SMD
		ABD	anemia aplástica
	algumas anemias hemolíticas		dç hepática/alcoolismo
			hipotireoidismo
			secundárias a drogas

### Microcitose/ Hipocromia

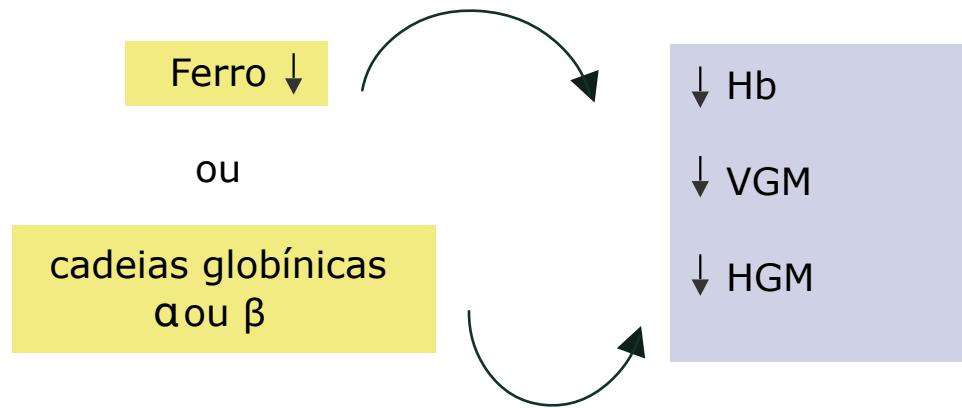
Reflete uma redução na síntese da Hb

- ▶ Déficit de cadeias globínicas
- ▶ Falta de Ferro disponível
- ▶ Défices de aquisição de Ferro pelos precursores eritróides
- ▶ Anomalias na síntese do heme



## Anemias

hipocrômicas e microcíticas



### **Microcitose/ Hipocromia**

▶ depois dos ~15 anos:

VGM < 80 fL; HGM ≤ 27 pg

▶ crianças:

VGM e HGM ↓ dos limites normais para a idade

## Microcitose e Hipocromia

VGM e HGM - 2SD da média de valores da população normal, tendo em conta a idade

		1 mês	2 meses	3-6 meses	0,5-2 anos	2-6 anos	6-12 anos	12-18 anos	12-18 anos
<b>HGM</b>	<b>média</b>	<b>140</b>	<b>115</b>	<b>115</b>	<b>120</b>	<b>125</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>145</b>
	-2SD	100	90	95	105	115	115	120	130
VGM	<b>média</b>	<b>104</b>	<b>96</b>	<b>91</b>	<b>78</b>	<b>81</b>	<b>86</b>	<b>90</b>	<b>88</b>
	-2SD	85	77	74	70	75	77	78	87
<b>HGM</b>	<b>média</b>	<b>34</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
	-2SD	28	26	25	23	24	25	25	25

### **Microcitoses**

#### *Adquiridas*

Sideropenia

Doença inflamatória

Intoxicação pelo Pb

#### *Congénitas*

Talassemias

Algumas Hbs instáveis

Alterações do metabolismo do Fe

- anemias sideroblásticas
- anemias não sideroblásticas

### Anemias Microcíticas

#### Anomalias do metabolismo do Ferro

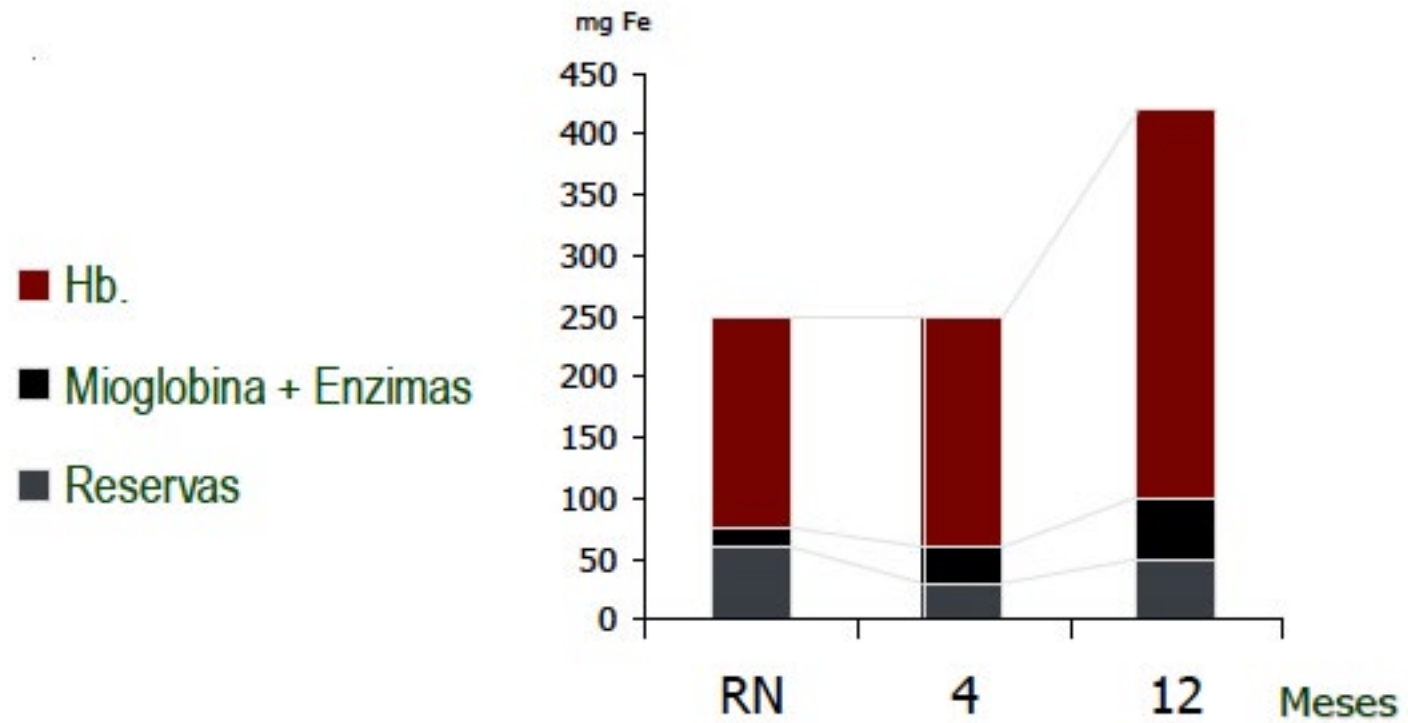
##### Síntese do Heme

- Anemia sideroblástica ligada ao X autos.recessiva
- Anemia sideroblástica ligada ao X c/ ataxia
- Porfíria eritropoiética
- Porfíria cutânea tarda

##### Metabolismo do Ferro

- Deficiência de Tmprss6
- Doença DMT1
- Doença ferroportin
- Hipotransferrinemia
- Aceruloplasminemia
  - Doença hephestin
  - Deficiência de GRX5
  - Deficiência de Sec1511

## Ferro no 1º ano de vida



### **Anemia hipocrômica e microcítica no RN**

- ▶  $\alpha$  Talassemia ou  $\gamma$  - Talassemia
- ▶ Sideropenia
  - ▶ Transfusão feto materna crónica
  - ▶ Prematuridade

Suplementar com Ferro

### Anemia Sideropénica

É a anemia mais frequente na criança

idades  
de  
risco

#### Lactente / 1ª infância

Crescimento rápido  
Dieta pobre em Fe

#### Adolescência

Crescimento rápido  
Perdas menstruais

### Sideropenia em qualquer idade

- ▶ **necessidades aumentadas**
  - perdas hemorrágicas
  - parasitoses
- ▶ **dieta pobre em Fe**
  - **excesso de leite** ou chá
  - dieta vegetariana ...
- ▶ **falência de absorção**
  - doença celíaca
  - ressecção intestinal

### Tratamento da Sideropenia

Eliminação / Tratamento dos factores desencadeantes

- ▶ corrigir os erros alimentares
- ▶ desparasitar
- ▶ tratar a doença celíaca ou outra patologia do foro digestivo

Tratamento com Ferro de modo  
a preencher as reservas

## Sideropenia - diagnóstico e terapêutica

Hipocromia  
microcitose  
c/ou s/ anemia

Ferro 2-3 mg/kg/dia  
**Rever dentro de 1 mês**

**RDW** ↑  
**Hb** ↑  
**VGM** ↑  
**HGM** ↑

Ferro x 4-6 meses

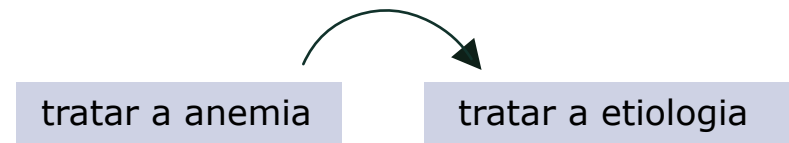
Sem alteração  
dos parâmetros

Ferritina  
Estudos familiares  
Talassemia?

### Anemia sideropénica

Causas de recidiva:

- ▶ o Fe não foi suficiente para os depósitos
- ▶ as perdas são abundantes
- ▶ o aporte/absorção são deficientes



### **Deficiência Funcional de Ferro**

▶ Anemia nos estados inflamatórios

Anemia moderada

hipocromia/microcitose ligeiras, dimorfismo

### Anemia nos estados inflamatórios

Libertação ↑ de citocinas:

- ▶ inibição da eritropoiese
- ▶ ↓ o fornecimento de Fe à medula

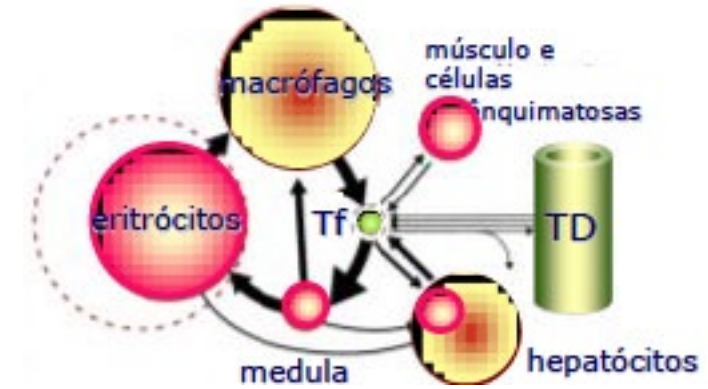
#### DEFICIÊNCIA FUNCIONAL DE FERRO

eritropoiese deficiente em Fe, com depósitos de Fe normais

- ▶ saída de Fe dos macrófagos bloqueada - inflamação crónica
- ▶ libertação de Fe + lenta que as necessidades -terapia c/ Epo

Ferritina sérica normal ou elevada;

% de saturação da transferrina baixa



### Iron-Refractory Iron-Deficiency Anemia

Gene	TMPRSS6
VGM	49-60
Fe sérico	↓
% SatTransferrina	↓
Sideroblastos em anel	Não
Fe hepático	N
Anemia Neonatal	+/-
Fe oral	refractário
Fe iv	+/-
Transmissão	AR

#### **IRIDA**

Anemia hipocrômicae microcítica,  
refractária ao tratamento com Fe

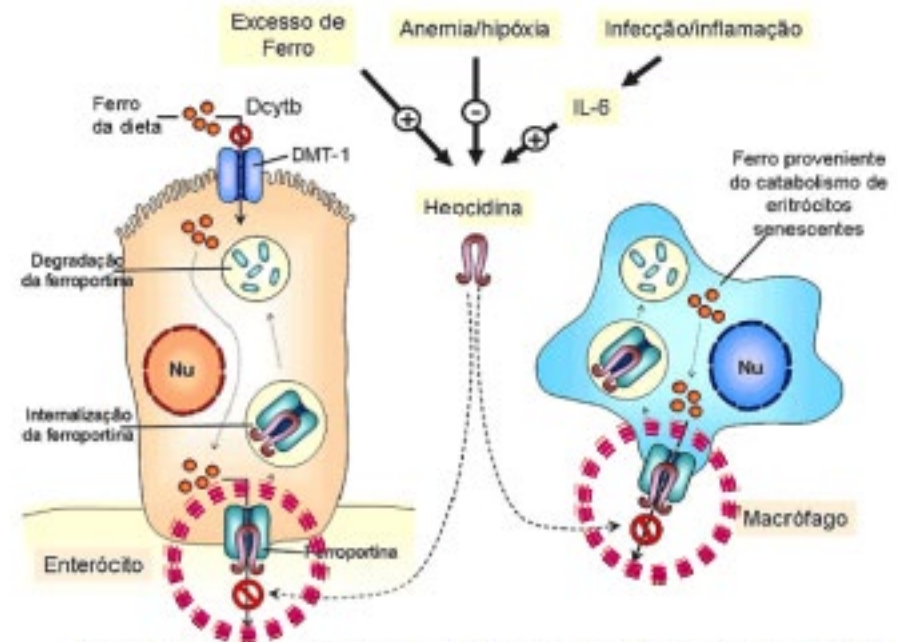
Matriptase (TMPRSS6) regula a produção de Hepcidin  
em resposta à sideropenia

Mutações TMPRSS6 cursam com Hepcidin  
inapropriadamente ↑

### Hepcidina ↔ Ferroportina

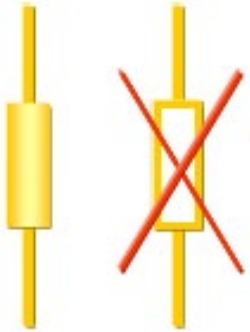
Ferroportina exporta o ferro de dentro das células

hepcidina “bloqueia” a ferroportina provocando a sua internalização e degradação



Adaptado de Helena Z. W. Grotto<sup>1</sup>, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Vol. 32, 2010

### $\beta$ - Talassemia menor



#### Mutação em heterozigotia

Anemia ligeira, hipocrômica/ microcítica  
crianças: VGM e HGM ↓ dos limites normais para a idade  
depoisdos ~15 anos: HGM  $27 \leq$  pg; VGM  $< 80$  fL

Hb A<sub>2</sub>  $> 3,5\%$

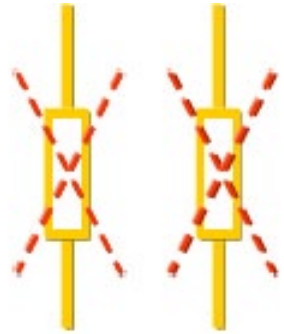
### $\beta$ - Talassemia major



Anemia severa hipocrômica e microcítica  
dependente de transfusões Hb F  $\uparrow\uparrow$

Mutações em homozigotia  
ou heterozigotia composta

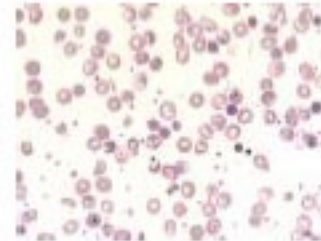
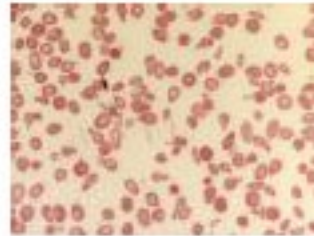
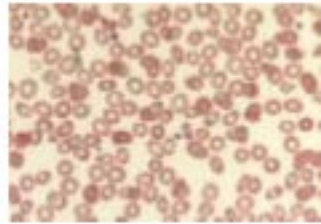
## $\beta$ - Talassemia intermédia



$\beta^+$   
 $\beta^0$   
 $\beta^0$

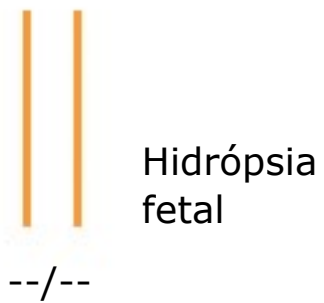
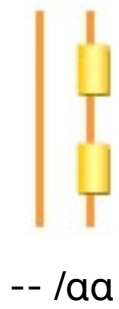
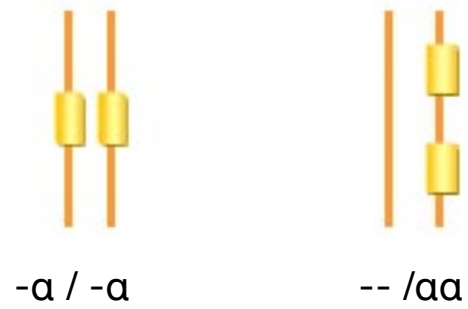
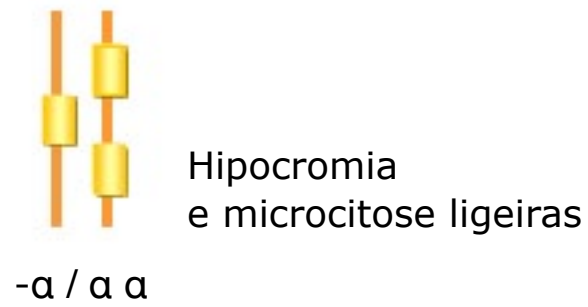
$\beta^+$   
 $\beta^+$   
 $\beta^{\text{silenciosa}}$

Anemia moderada  
hipocrômica e microcítica Hb F  $\uparrow$   
não dependente de transfusões



Mutações em homocigotia  
ou heterocigotia composta

**$\alpha$  - Talassemia**



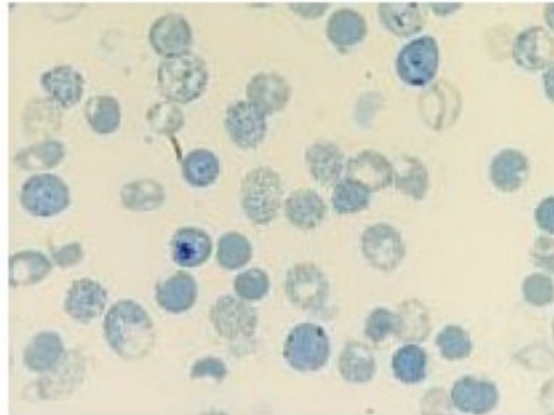
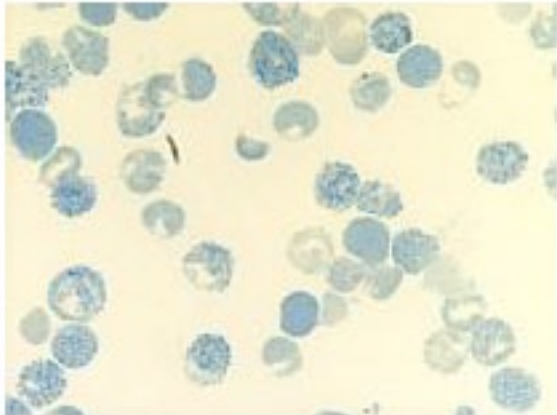
Anemia ligeira, hipocrômica e microcítica  
Hb A<sup>2</sup> e Hb F normais

### $\alpha$ - Talassemia

O **diagnóstico** de certeza  $\alpha$  - Talassemia só pode ser feito por técnicas de **biologia molecular**

#### ► **Inclusões de Hb H**

- +++ na Doença Hb H
- + quando só há 2 genes a funcionar ( $-\alpha/-\alpha$ ;  $--/\alpha\alpha$ )



### **Microcitose/ Hipocromia**

após exclusão de sideropenia...

## Microcitose/ Hipocromia

Elect./perfil Hbs AA<sub>2</sub> (HPLC)

Hb A<sub>2</sub> ≥ 3,5%

Hb F < 2 %

β - tal minor

Elect./perfil Hbs AA<sub>2</sub> (HPLC)

Hb A<sub>2</sub> < 3,5%

Hb F < 2 %

α - talassemia

Pais com índices normais

talassemia (-α/-α) ?

outra patologia?

1 pai hipocr/microc

α - talassemia (--/αα)?

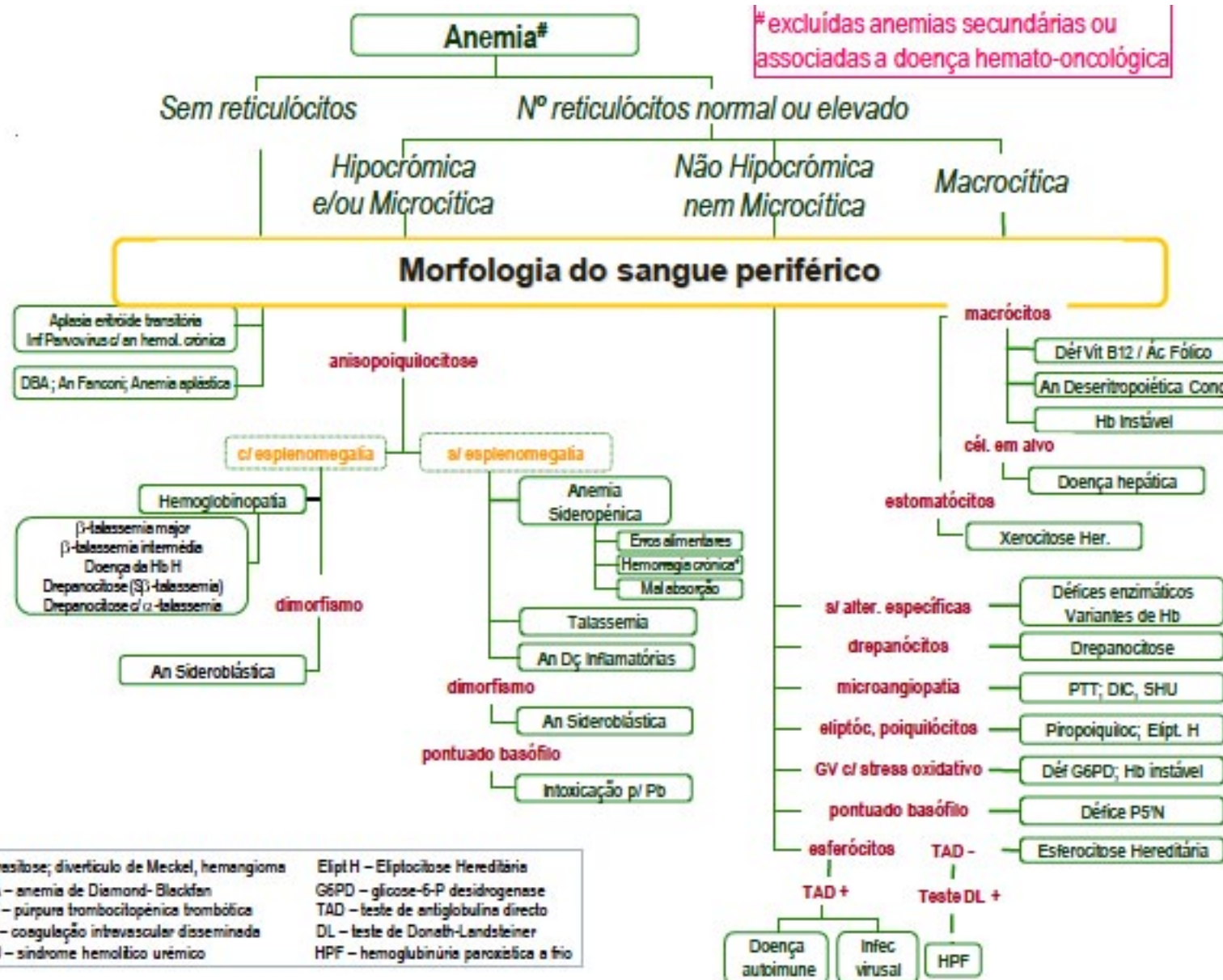
β+ δ talassemia ?

### **Não esquecer!**

se um elemento de um casal for  
hipocrómico e microcítico ou portador  
de uma variante de Hb

investigar hemoglobinopatia (talassemia ou variante de Hb) no outro elemento

- ▶ hemograma
- ▶ estudo de hemoglobinas
- ▶ ...



## Tumores ósseos

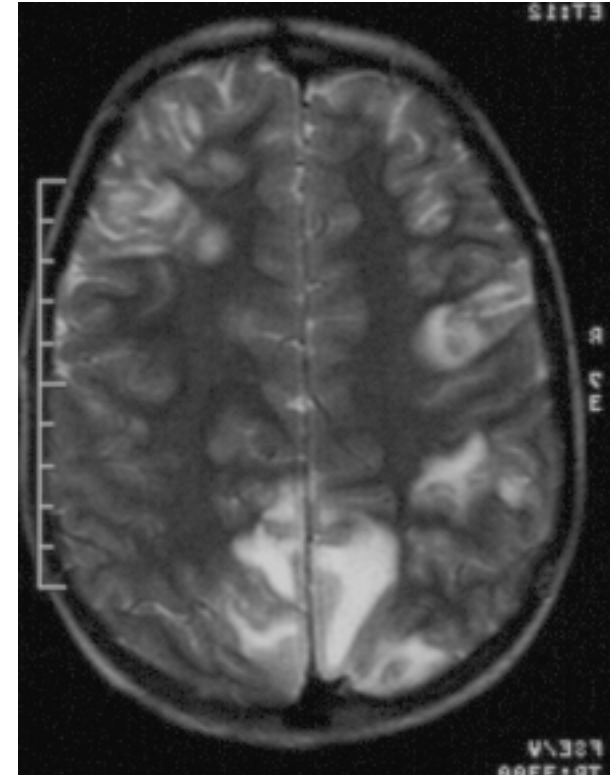
Fátima Heitor

## Tumores ósseos

- ▶ Complicações da terapêutica
  - Imediatas
  - Citopenias
  - Tardias
- ▶ Outras
  - Cateteres



- ▶ Complicações da terapêutica
  - Imediatas
  - Citopenias
  - Tardias
- ▶ Outras
  - Cateteres
  - ...



### ▶ Complicações da terapêutica

- Imediatas
- Citopenias
- Tardias

### ▶ Outras

- Cateteres
- ...

### ▶ Patologia oncológica

- Metabólicas
- Hematológicas
- Conflito de espaço

### Patologia Oncológica

#### ▶ Distúrbios metabólicos

Síndrome de lise tumoral

Hipercalcémia

SIADH

#### ▶ Distúrbios hematológicos

Anemia

Trombocitopenia

Hiperleucocitose

Coagulopatia M3

#### ▶ Conflito de espaço

Síndrome do Mediastino superior/SVCS

Compressão da espinhal medula

Hepatomegália macissa

Hidrocefalia aguda

### Síndrome de lise tumoral

→ Destrução celular com libertação de produtos catabolismo (com alterações laboratoriais)  
insuficiência renal



|| K, P, Uratos

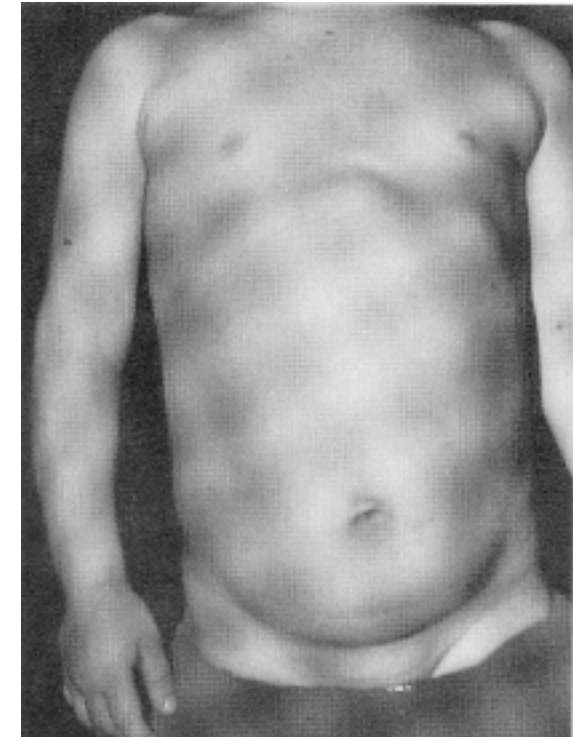
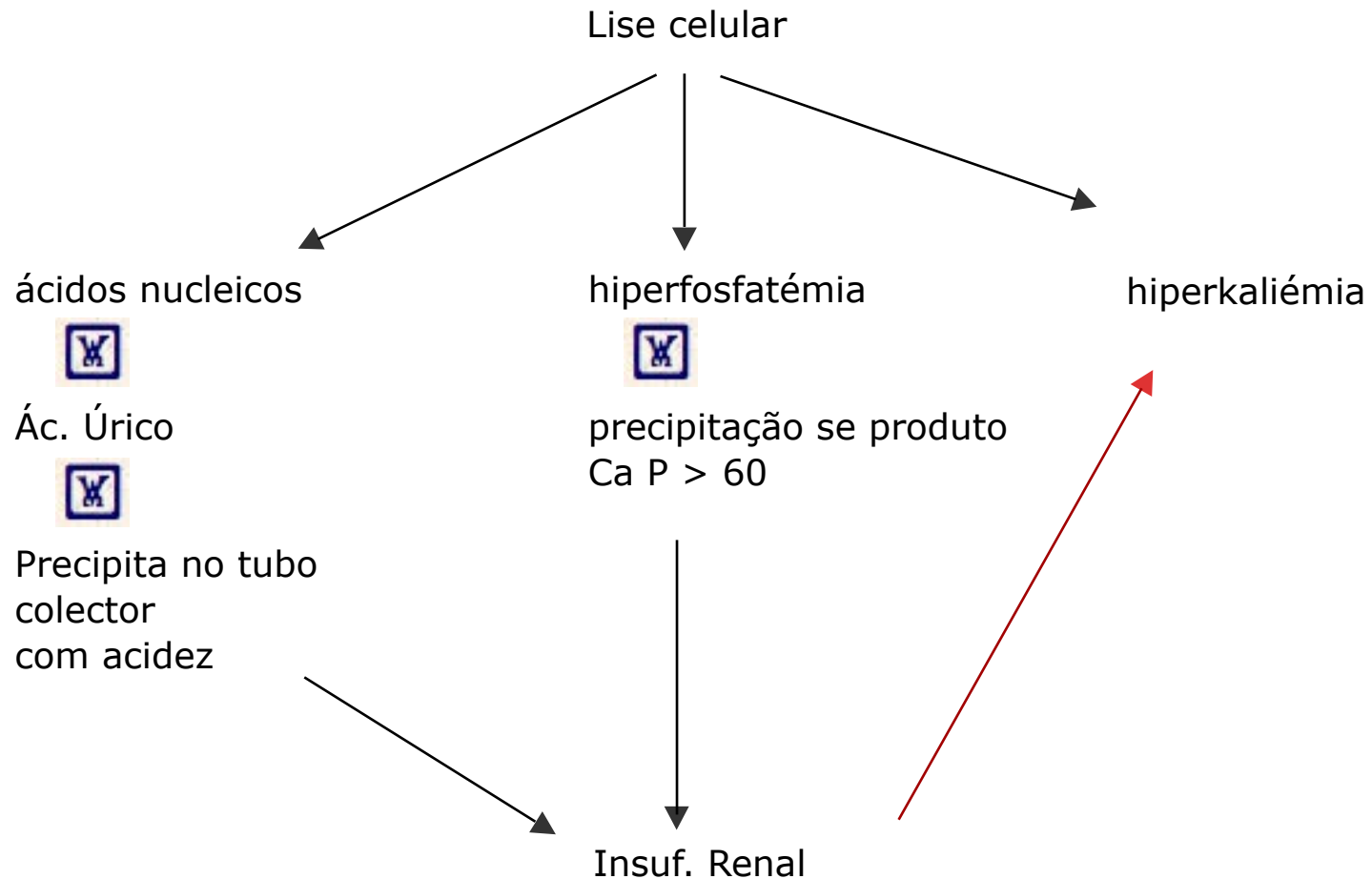
|| LDH

→ **Linfoma Burkitt**, Linfoma / Leucemia células T    LLA, LMA, Neuroblastoma ...

→ Ocorre pré ou **pós**-quimioterapia

Resultado de degradação de células malignas e alteração da função renal

**! Linf. Burkitt !**



De: Cancer in Children, Oxford 1998

### Avaliação

Hemograma

LDH, Ác. Úrico, Na, K, P

Ureia e Creatinina

Função hepática

Rx Tórax (frente e perfil)

Ecografia Abdominal

TAC...

Actuação inicial

Hiperhidratação 3 l/m<sup>2</sup>  
(1,5 a 2 x necessidades)

... encaminhamento

### **Síndrome de lise tumoral prevenção e tratamento**

- ▶ Hiperhidratação, alopurinol

ph = 7-7,5      > 8 cristalização fosfato de cálcio  
                    > 7,5 cálculos xantina  
                    < 7 cálculos ácido úrico

- ▶ Hiperhidratação, rasburicase

Quimioterapia ...

- ▶ Hemodiálise, Hemofiltração



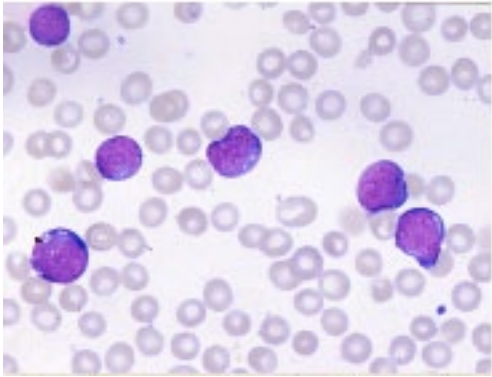
Ureia e Creatinina – normais

Ácido úrico – 705  $\mu\text{mol/L}$

LDH – 3575 U/L

Hidratação + Alcalinização 24 horas  
Início Quimioterapia

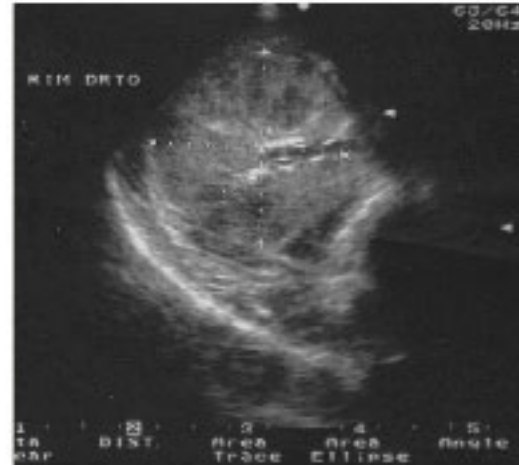
Elevação 3 x normal de Ureia e Cr, LDH 10.000



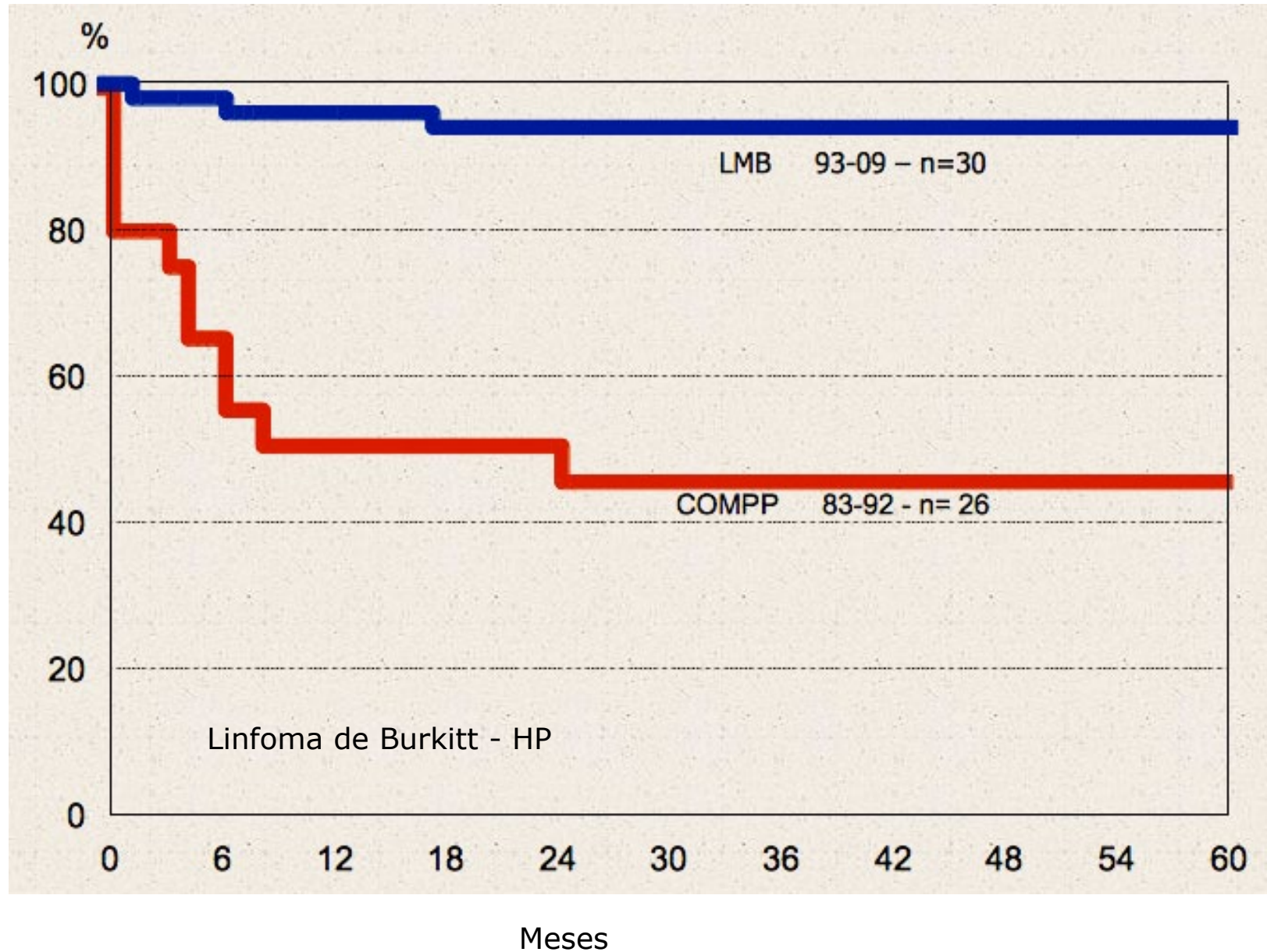
Ureia – 10,3 mmol/L  
Ácido úrico – 923,2  $\mu\text{mol/L}$

Hidratação + Rasburicase  
perfusão de furosemido  
hidróxido de alumínio  
Início Quimioterapia

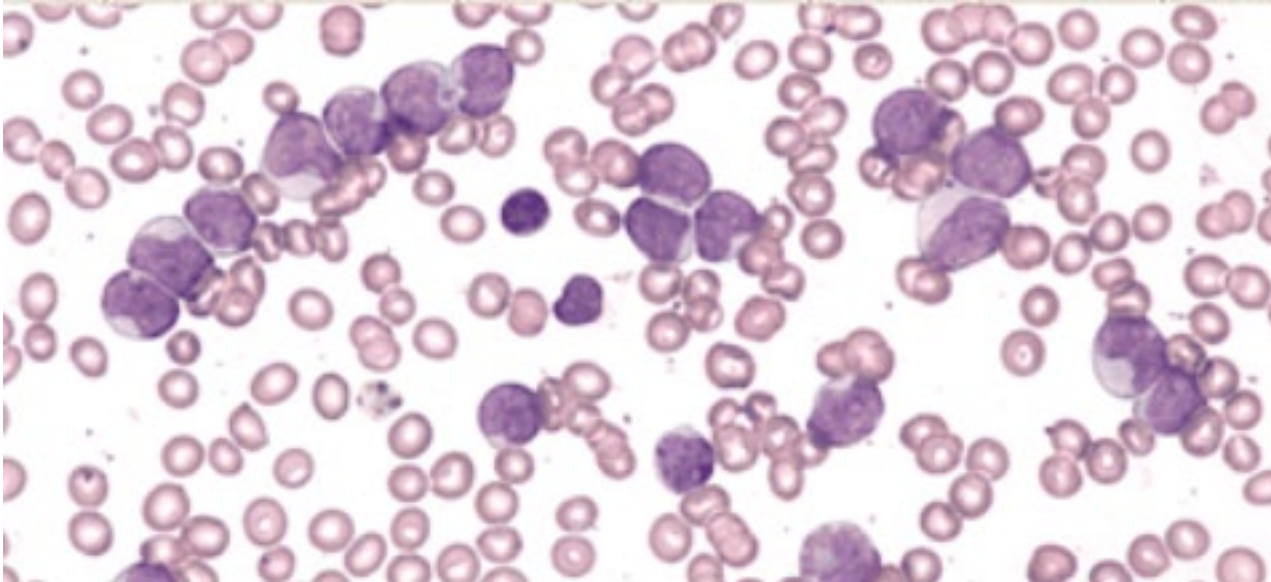
Elevação discreta Cr, LDH > 15000  
hidróxido de alumínio



Creatinina – 92,2  $\mu\text{mol/L}$   
LDH – 2025 U/L



## Hiperleucocitose



Il viscosidade sanguínea (agregados de blastos e trombos) > tamanho dos blastos

Risco > **Leucostase pulmonar, AVC**

### Hiperleucocitose

Maioria assintomática, clínica ++ > 200 x 10<sup>9</sup> / ∓l (LMA):

Clínica - Sintomas respiratórios, SNC

polipneia, pieira,  
dispneia, plétora, cianose      **insuficiência respiratória**

sonolência, confusão, cefaleias, visão enevoadada  
**agitação, delírio**, edema da papila, ataxia

Hiperhidratação + quimioterapia

Precaução nas transfusões

Exsanguíneotransfusão / Citaferese


Laboratório  
**Hiperleucocitose**

Rx Tórax  
LDH, Ác. úrico



### Coagulopatia

▶ Problema major na **LMA M3**

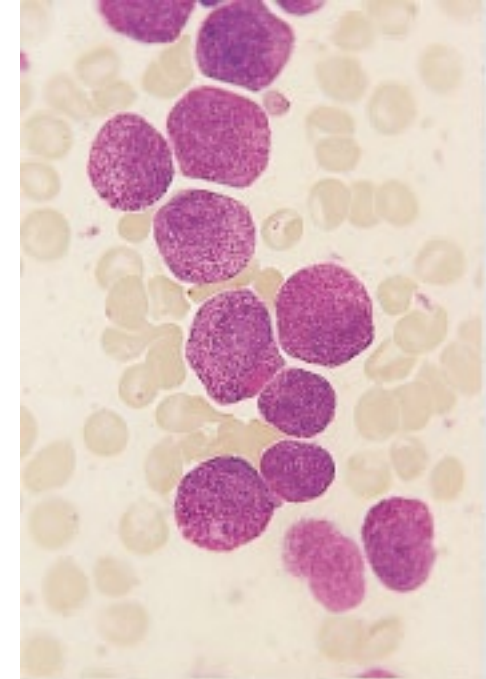
 II actividade de trombina

 II actividade de plasmina

▶ **CID - Risco de trombose**

 II risco de hemorragia SNC

Terapêutica de suporte  
ATRA  
Quimioterapia



### **Síndrome da veia cava superior** **Síndrome do mediastino superior**

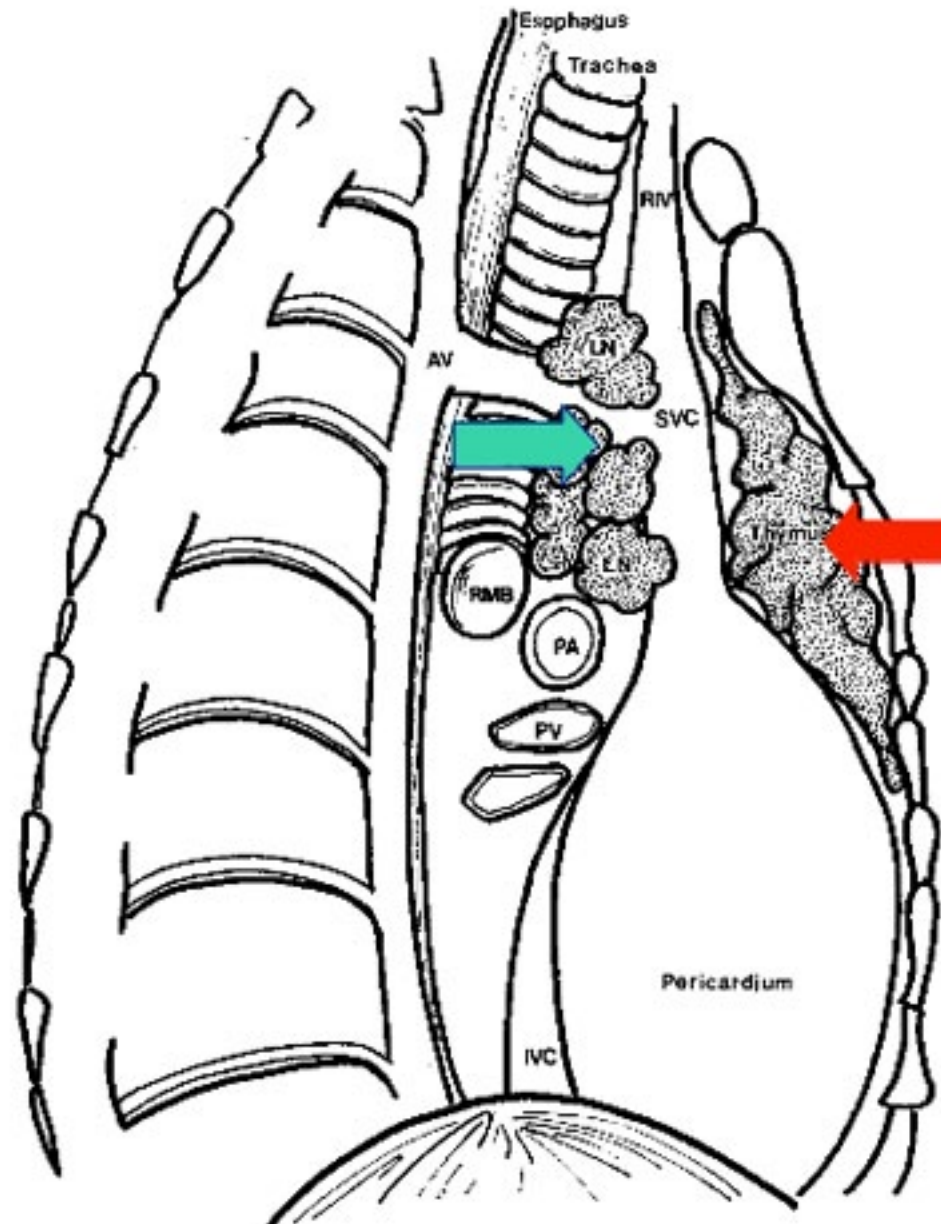
- ▶ Compressão ou obstrução da veia cava superior
- ▶ Compressão da traqueia
- ▶ **Linfoma células T**, Linfoma grandes células, Doença de hodgkin, T. germinativo ...

Causas não neoplásicas

## Tumores ósseos

tosse  
rouquidão  
dispneia  
ortopneia  
dor torácica

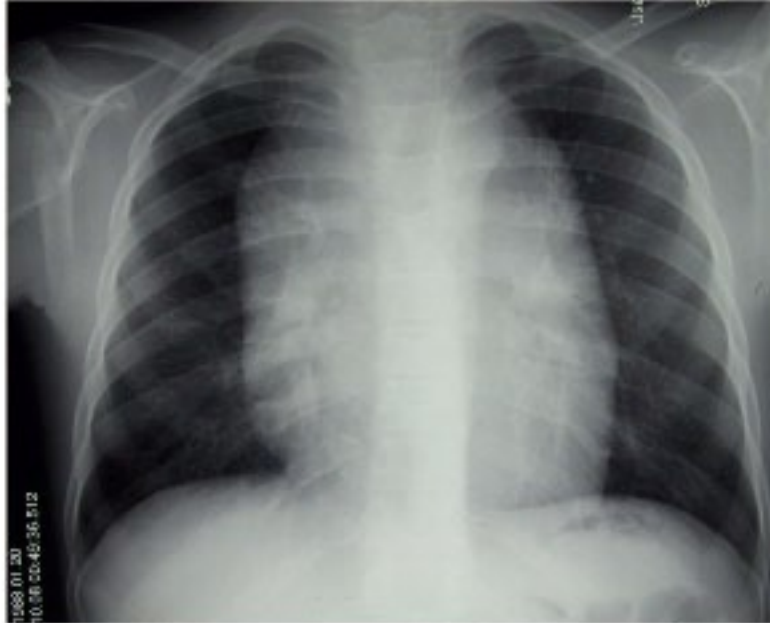
ansiedade  
confusão  
letargia  
cefaleias  
alteração da visão  
síncope



edema  
plétora  
e cianose **cervical**,  
da face, ...

**engurgitamento**  
**das veias cervicais**  
e da região torácica

sufusão e  
edema das conjuntivas  
pieira  
estridor



Avaliação clínica +  
Hemograma, bioq.  
Rx Tórax frente e perfil  
Ecografia Cardíaca



**Síndrome do Mediastino Superior**  
**Síndrome da Veia Cava Superior**

Diagnóstico - procedimento  
mais simples

Biópsia ?

II Avaliar risco anestésico

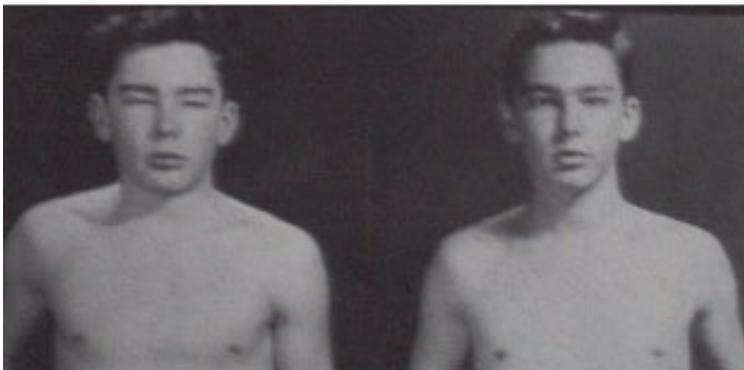
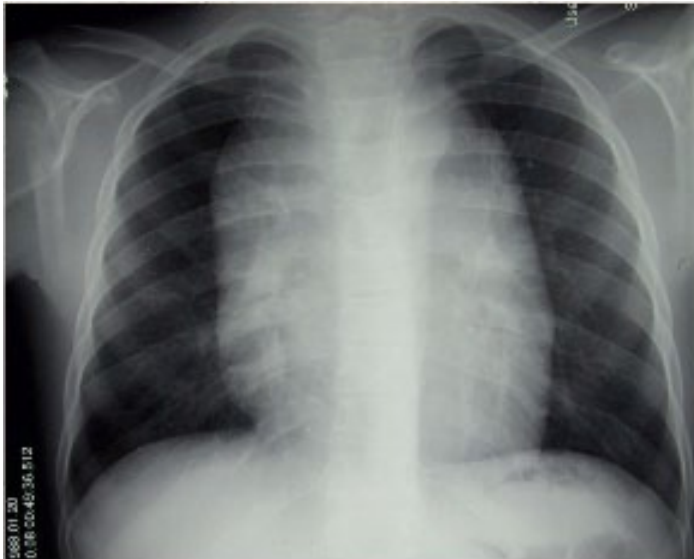
Hiperhidratação – cuidado

Esteróides  
Radioterapia  
Quimioterapia

II Biópsia

Linfoma linfoblástico – HPC

Demora média < 8 dias mas ...  
2 casos corticoterapia prévia



De: Atlas of Pediatric Oncology, London 1996

### **Compressão espinhal medula**

Neuroblastoma, Sarcomas, Linfoma não Hodgkin, Doença de Hodgkin

Extensão de tumor para vertebral (++)

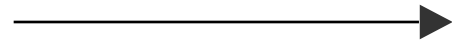
tumor da coluna dorsal

Dor óssea (agravada pelo movimento, flexão da nuca, s. Laségue, manobra de Valsava),

 força, incontinência

## Compressão espinhal medula

História, exame físico  
Disfunção neurológica  
progressiva

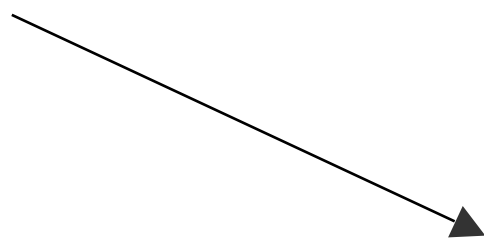


Dexametasona, RMN

Terapêutica

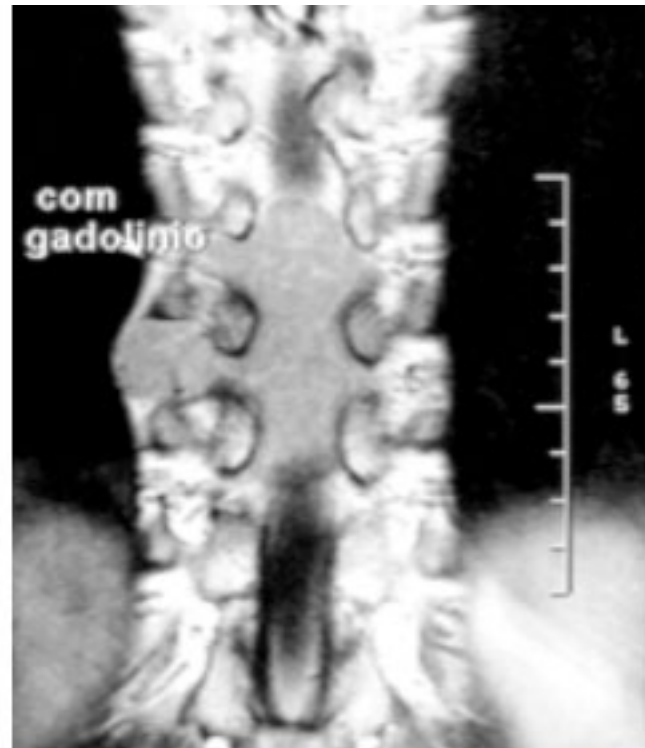
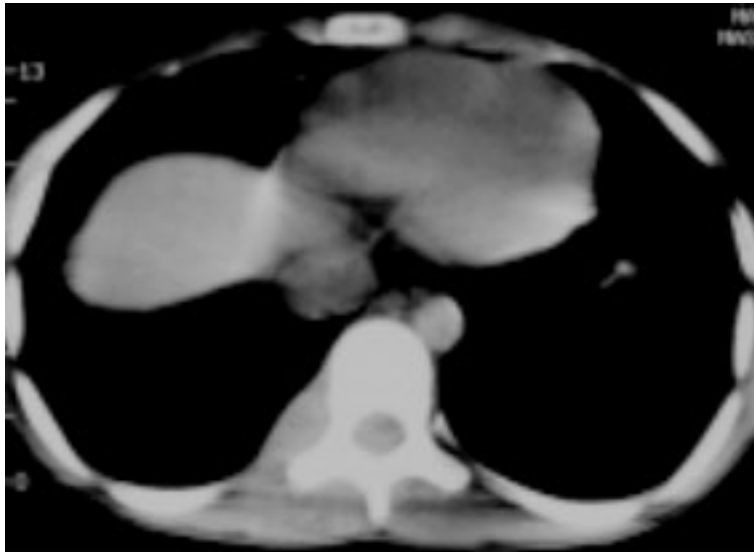


Diagnóstico ?  
Cirurgia - Laminectomia?  
Biópsia?

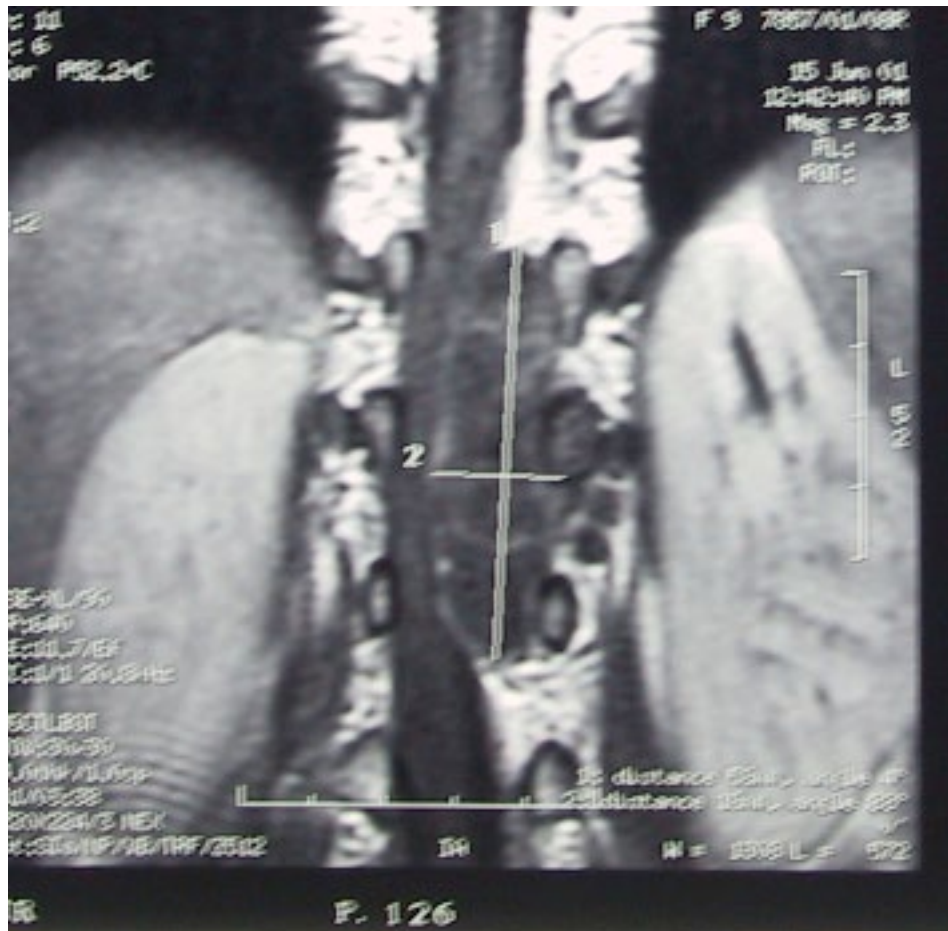


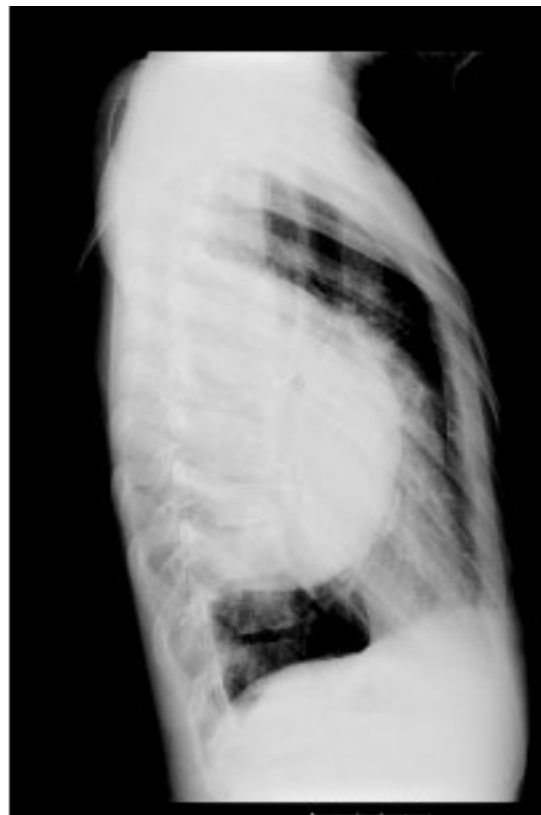
Diagnóstico conhecido  
Quimioterapia / Radioterapia

Compressão espinal medula



Compressão espinal medula





### Hidrocefalia aguda


Sinais e sintomas de II da pressão  
intra-craniana cefaleias, vômitos...  
bradicardia, hipertensão, apneia

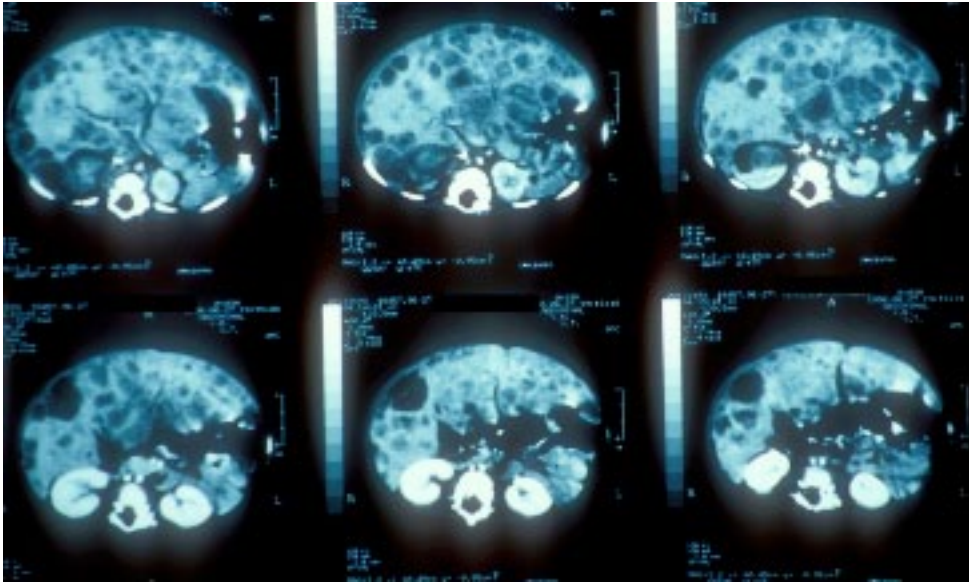
Restrição  
Dexametasona

Diuréticos  
Hiperventilação?  
Antiepiléticos  
Monitorização PIC  
**Cirurgia**



### **Hepatomegália macissa** **Neuroblastoma IV s**

- ▶ Hepatomegália por fígado metastático
- ▶ Idade, compromisso digestivo, respiratório,  
 retorno venoso, insuficiência hepática II DIC
- ▶ Atitudes: [Quimioterapia](#) / Radioterapia  
Alargamento cirúrgico abdómen

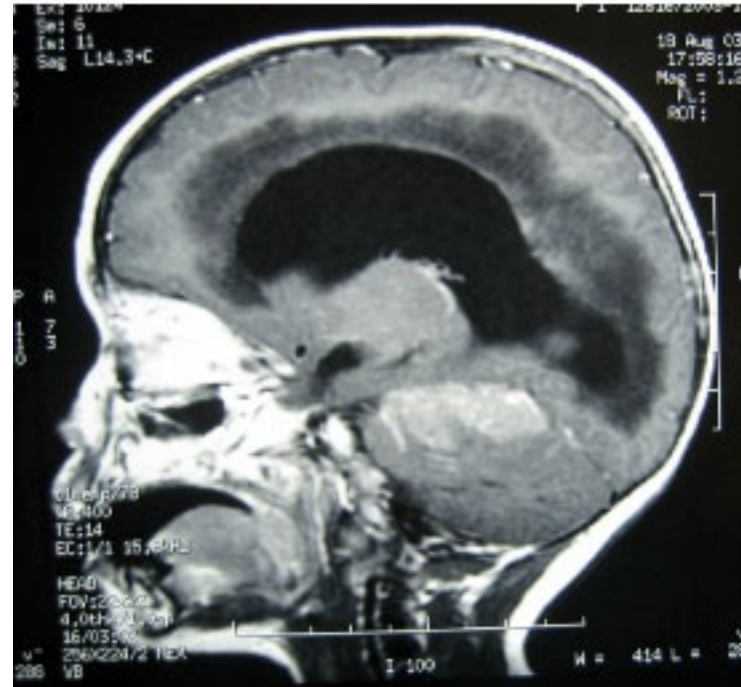


### Hidrocefalia aguda

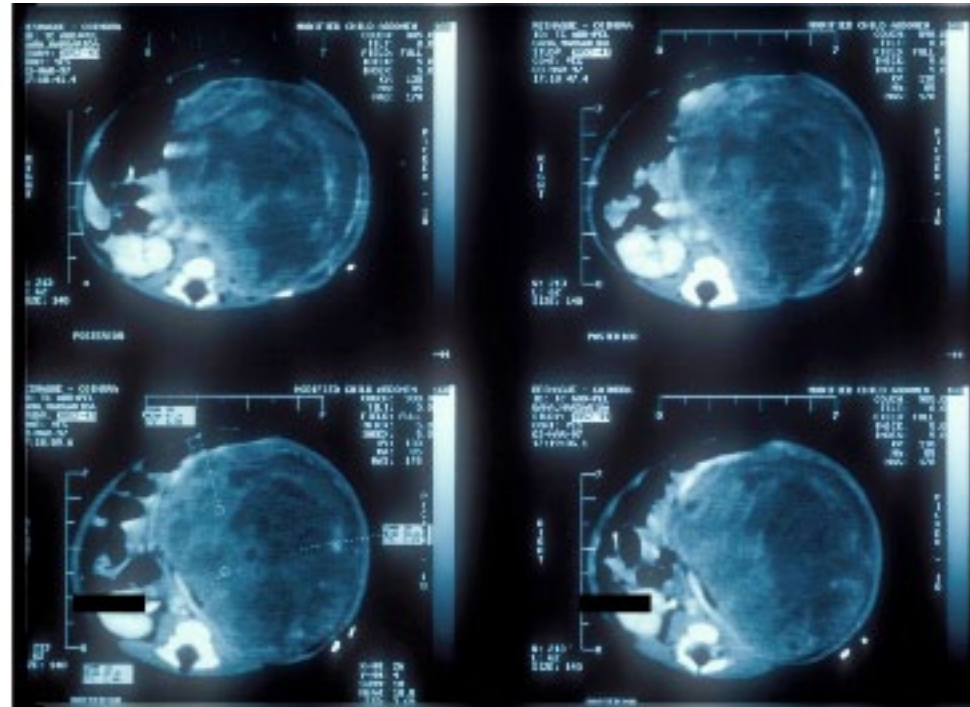
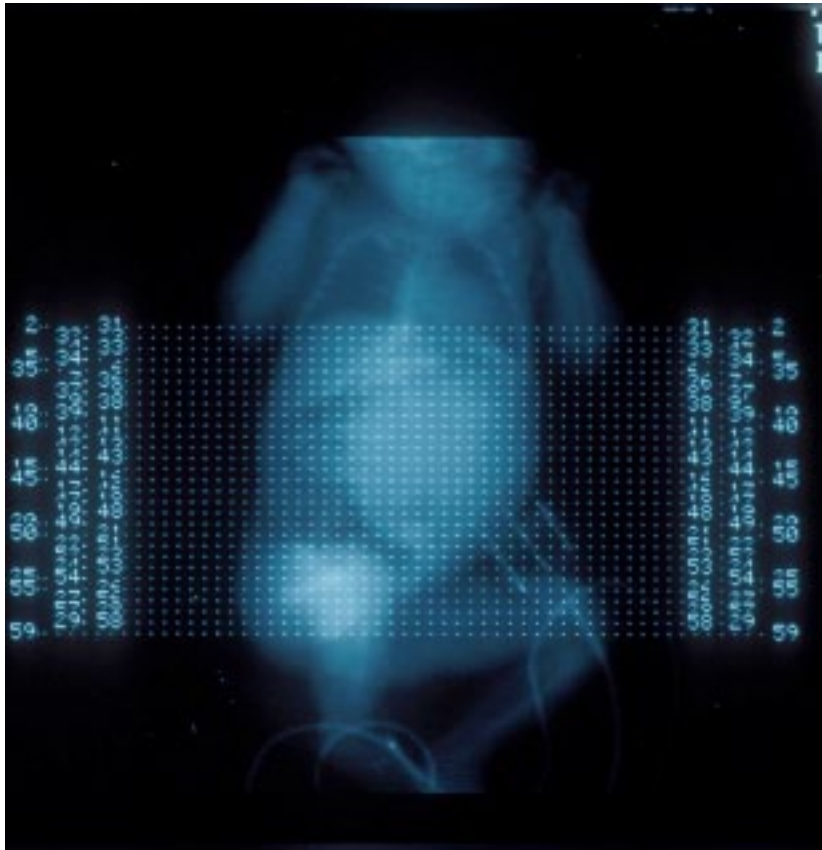
Sinais e sintomas de II da pressão  
intra-craniana cefaleias, vômitos...  
bradicardia, hipertensão, apneia

Restrição  
Dexametasona

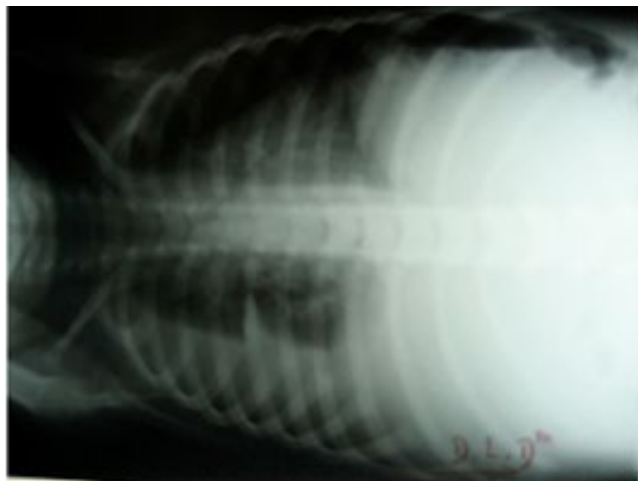
Diuréticos  
Hiperventilação?  
Antiepiléticos  
Monitorização PIC  
**Cirurgia**



## Conflito de espaço



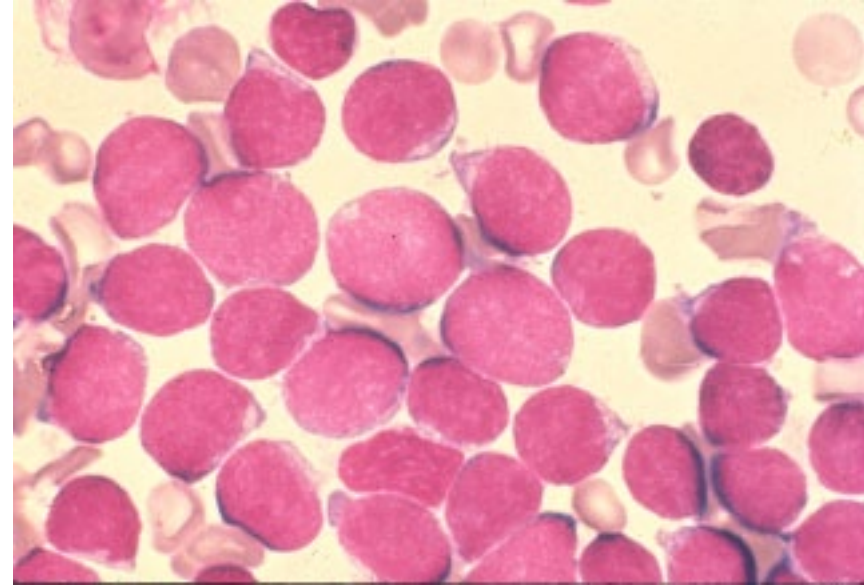
# Tumores ósseos

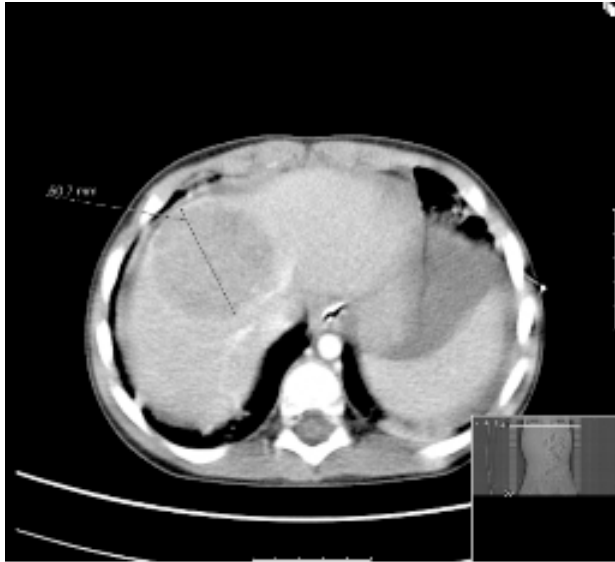




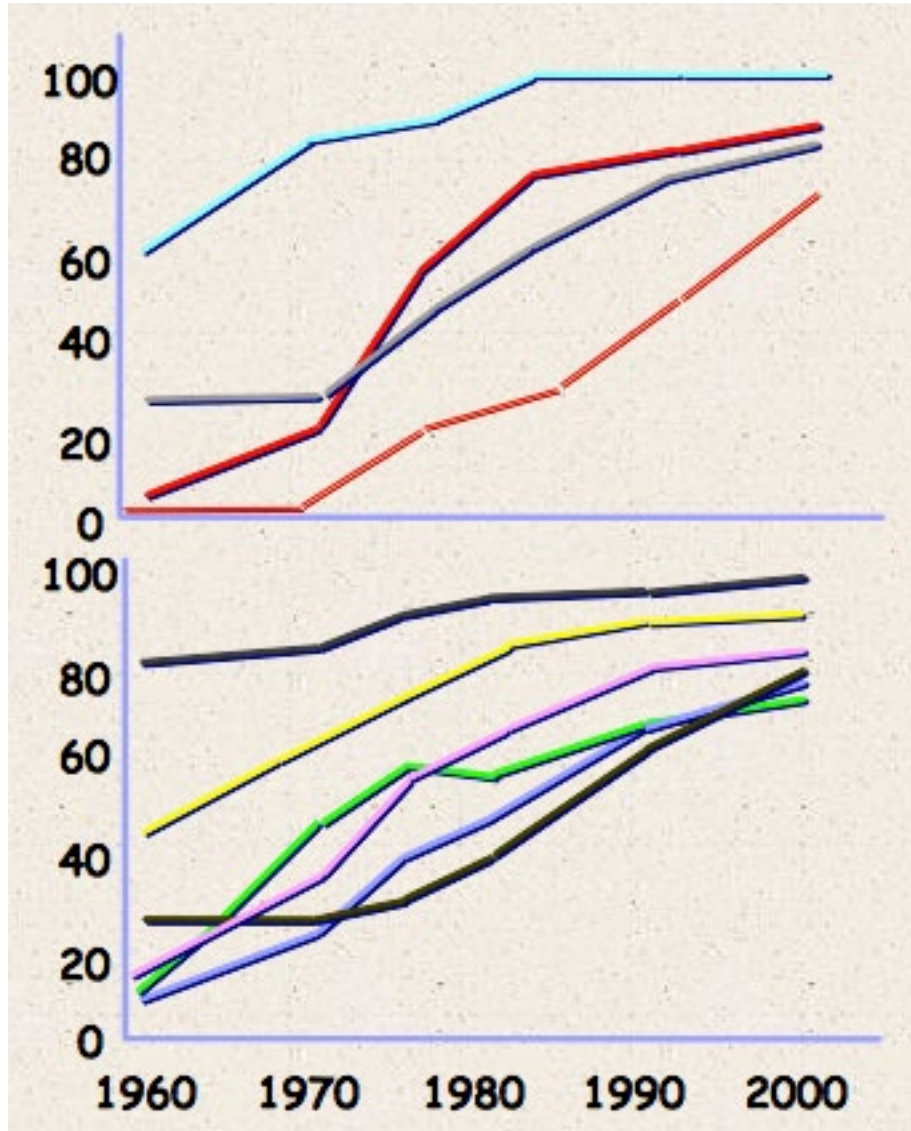
### Choque

- ▶ 2 A, F
- ▶ Epistaxis D -15
- ▶ OMA 1 D -8
- ▶ Brincou 2 dias antes
  - Vômito hemático
- ▶ SU – prostração, polipneia, resp. superficial, hipotensão
- ▶ Lab- Hgb 2 g/dl, PLT  $12 \times 10^9/l$





### Dor - Epidemiologia



Hodgkin  
LLA  
Linfoma  
LMA

### Sobrevida aos 5 anos

Retinoblastoma  
Wilms  
Rbdomiosarcoma  
T SNC  
Ewing  
Osteosarcoma

Tratamento multi-modal

Dor predominantemente relacionada com os procedimentos / tratamento

### **DOR**

62% dos novos casos cancro pediátrico – dor na apresentação  
– mediana 74 dias

Compressão da espinhal medula quase 100%

Envolvimento ósseo

Visceral (infiltração / compressão  
ou estiramento de vísceras)

Dor neuropática – compressão ou  
infiltração de nervos periféricos

### Conceitos Gerais / Mitos

- ▶ Cancro implica sofrimento / dor?

A dor é inevitável.

Os pequenos esquecem depressa

- ▶ Quem sofreu experiência dolorosa tem mais resistência á dor?

Taddio et al “Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination”. Lancet 1997

circuncisão aumenta a hiperreactividade às vacinas –  
Atenuado com EMLA

### Conceitos Gerais / Mitos

A administração de opiáceos provoca dependência?

Os morfínicos são perigosos. É droga.

World Health Organization

“The authors of these guidelines state that **opioid analgesics**, such as codeine and morphine, are “**absolutely necessary**” for the management of cancer pain and that for moderate to severe pain there is no substitute for opioids ...”

Dependência / diferente de Vício

### Como Tratar - dor na apresentação

#### **Analgesia**

Exemplo – Criança com Leucemia com dor óssea

Morfina 0,1 mg/Kg reavaliar em 30 minutos

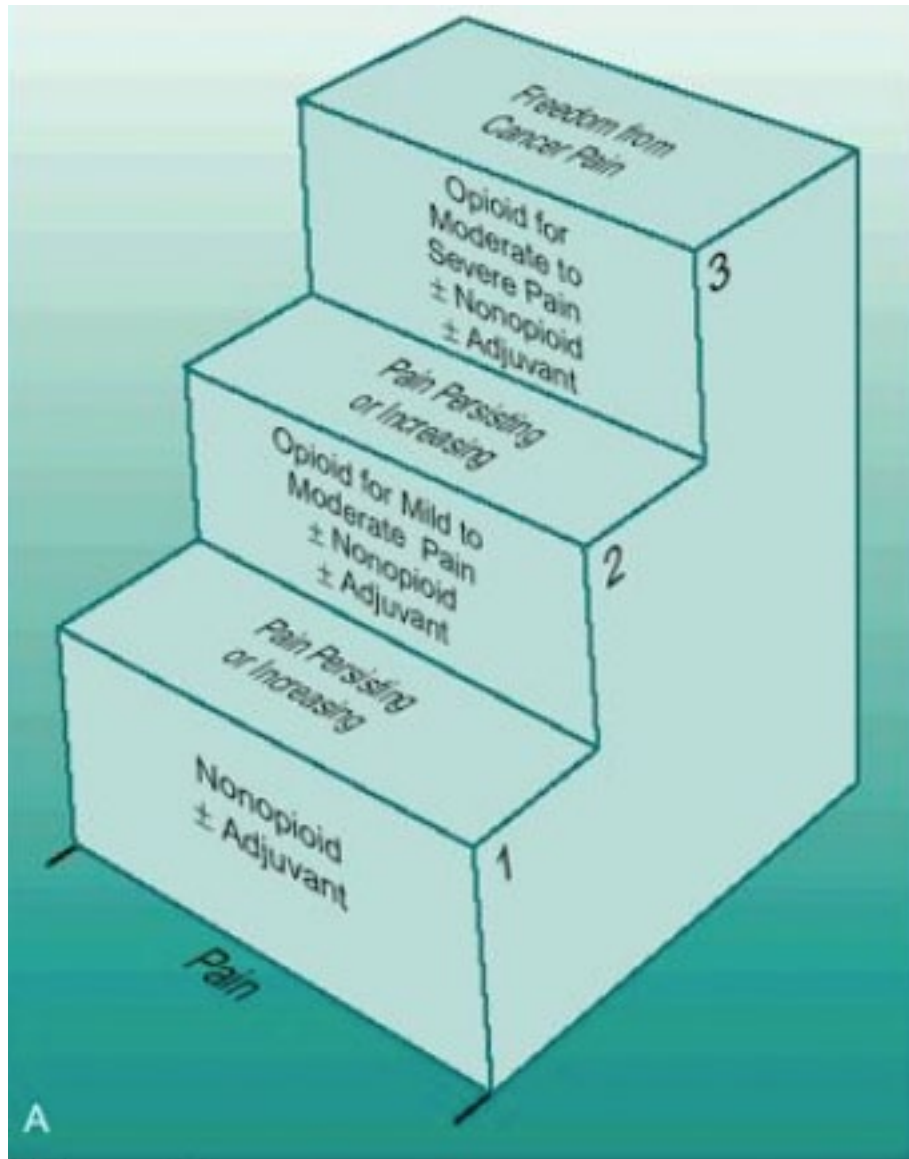
Se mantiver queixas repetir dose

Se dor controlada – Morfina em perfusão 0,02 a 0,03 mg/Kg/h

Se necessário cada hora bólus de 0,015 a 0,06 mg/Kg

Terapêutica – Quimioterapia

Controlo da dor



## URGÊNCIAS EM HEMATOLOGIA

**Anemia**

**Situações Hemorrágicas**

### **Anemia na Urgência**

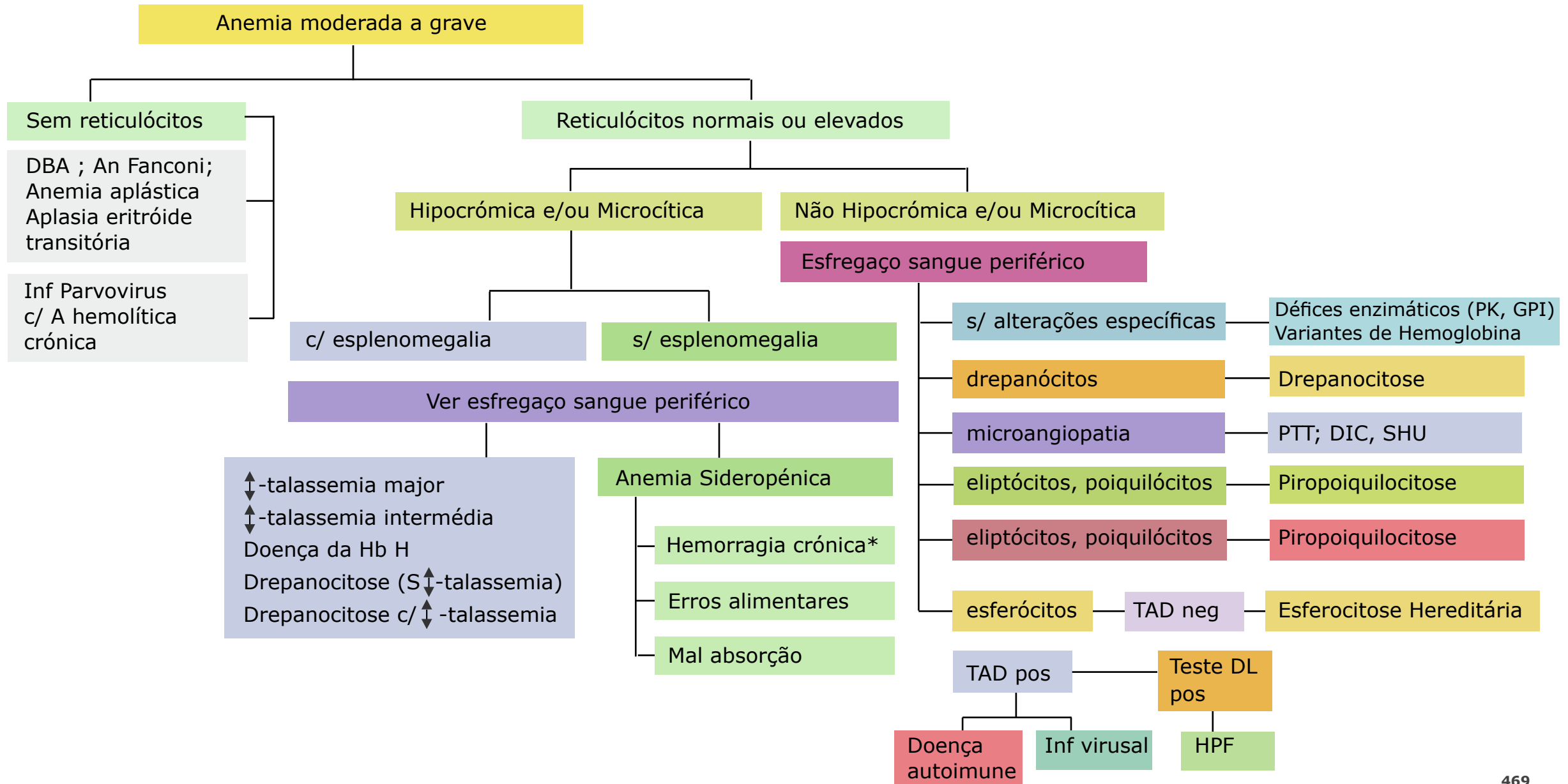
- ▶ História clínica
- ▶ Medidas de suporte
- ▶ Transfusão? (critérios clínicos)
- ▶ Se Transfusão



**Guardar  
sangue**

(amostra em EDTA, Heparina, sem preparação)

# Tumores ósseos



### Anemia na Urgência

**D. Actual** anemia/hemorragia, icterícia, antec. próximos evolução

- **Anteced. Pessoais** *Icterícia neonatal*  
*Crise hemolítica*  
*Alimentação*
- **História Familiar** *Origem, anemia, icterícia*

**Exame objectivo** *coloração da pele e mucosa*  
*cor da urina*  
*hepatomegália, esplenomegália*

### Laboratório

Hemograma com reticulócitos  
E S P  
Bioquímica

(amostra em EDTA, Heparina, sem preparação)

### Rapaz

- ▶ 3 anos, filipino
- ▶ prostração, icterícia
- ▶ previamente saudável

Hb g/dl	6
VGM fl	97
HGM pg	35
CHGM %	35
Retic %	4

- ▶ Doseamento de G6PD
  - Prop 3,5 UI/gHb
  - Mãe 4,1 (Ctr 7,2 UI/ gHb)

ingestão de favas há 2 dias

ESP – GV com stress oxidativo



### Que atitudes tomar?

- ▶ Hidratação
- ▶ Vigilância
- ▶ .....Transfusão(?)
- ▶ Ácido fólico
- ▶ ~~Favas e drogas oxidantes~~
- ▶ Estudos familiares

### Rapaz

► Terapêutica de suporte

Hb g/dl	4
VGM fl	97
HGM pg	35
CHGM %	35
Retic %	6

( GV, conforme clínica)

Ácido Fólico

► **G6PD fora da crise = 0,2 UI/gHb**

### Rapaz

▶ 6 anos

Febre, arrepios, irritabilidade,

Dor abdominal e lombar

Urina escura

CRS na semana anterior

EO- Palidez acentuada

Sem hepatoesplenomegália

Hemoglobinúria Paroxística  
à *Frigore*

Hb g/dl	5,4
VGM fl	89
HGM pg	27
CHGM g/dl	30
RDW %	15,2
Retic. %	6
TAD	Pos fraco
Leucócitos e plaquetas N ESP – esferócitos ocasionais	

### Teste Donath-Landsteiner pos

Terapêutica de suporte

Aquecimento

Repouso

Transfusão (crit. Clínicos)

### Rapariga, 7 meses

► Caucasiana

Sinais inflamatórios da mão e pé dtos

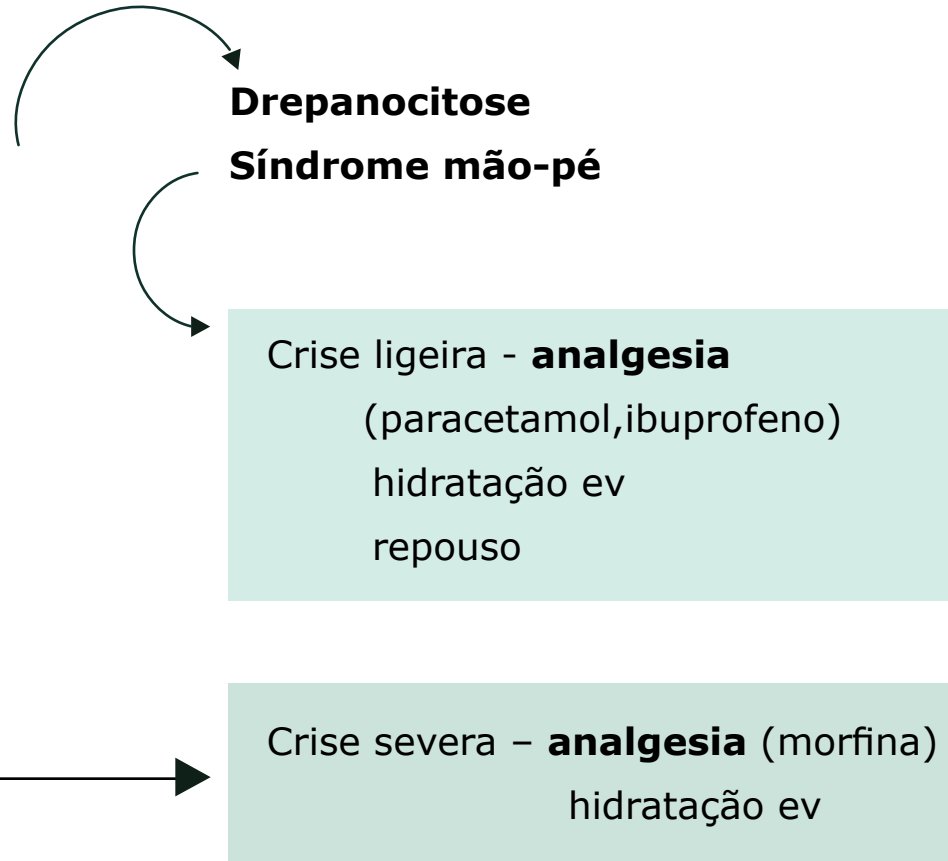
Palidez da pele e mucosas

Icterícia ligeira

Baço – 2 cm arc

Hb 7,4 g/dl; VGM 70 fl; Ret. 7%

ESP – eritroblastos, drepanócitos



### Rapariga, 9 meses

► Febre há 48 h

Prostração e irritabilidade

Palidez acentuada

Baço – 8 cm

Sinais de choque hipovolémico

Lab – Hb 4 g/dl

Ret. 14%

**Sequestração esplénica** (quadro de instalação aguda, pode levar à morte em poucas horas)



#### Tratamento

Reposição da volémia

Programa de hipertransfusão

**Rapariga, 9 anos** Drepanocitose (muito sintomática)

HDA - Dor dorsal intensa c/ dificuldade nos mov. respiratórios; prostração


Hb 7.5 g/dl; PCR neg, Rx Tórax irrelevante

- 12 horas depois, febre, dor grelha costal e esterno, agravamento do quadro respiratório

Hb 6g/dl, PCR 15;

Rx Tórax - condensação lobo inf esq.

Síndrome Torácico Agudo/Pneumonia



**Oxigénio**

**Analgesia agressiva**

**Antibioterapia de largo espectro**

**Hidratação EV**

**Transfusão de GV(permuta)**



### **Drepanocitose**

“Síndrome mão -pé”

Episódio doloroso agudo

Crise aplástica

Sequestração esplénica/ hepática

Síndrome torácico agudo

Acidente vascular cerebral

### Drepanocitose

Abordagem na crise vaso-oclusiva

→ Avaliação rápida

ANALGESIA



- paracetamol, ibuprofeno
- tramadol
- morfina

HIDRATAÇÃO EV

Antibioterapia

Início precoce

### **Drepanocitose**

Indicações para transfusão

- ▶ Sequestração esplénica/ hepática
  - ▶ Crise aplástica
  - ▶ Síndrome Torácico Agudo
  - ▶ AVC
- [ Transfusão Permuta

### Drepanocitose

#### Take home messages

- ▶ Ensino
- ▶ Avaliação rápida
- ▶ **ANALGESIA** (início nos 30 min [após chegada ao hospital  
dor controlada na hora seguinte)
- ▶ **Hidratação ev**
- ▶ Transfusão – sequestração esplénica/hepática  
crise aplástica

noutras situações, PERMUTA  
subir Hb até ao valor basal para evitar hiperviscosidade

### Rapariga, 1 mês

Icterícia, palidez

Hiperbil. Neonatal/fototerapia

Mãe com EH

Baço – 2cm

Hb 7.7 g/dl; Ret 4%;VGM 85 fl; CHGM 35%

ESP – esferócitos

BT 60  $\bar{+}$  mol/l

Gr. Sang A Rh pos (Mãe O Rh Pos)

TAD neg

**Esferocitose Hereditária**



Terapêutica de suporte

**Rapariga, 3 anos**

Esferocitose Hereditária

Febre, prostração importante, palidez acentuada

Hb 4 g/dl; VGM 80 fl; Ret. 0,5%



**Crise aplástica em criança com EH**

Serologia  **parvovirus B19**



Terapêutica de suporte

### Rapariga, 6 anos, caucasiana

Anemia

Assintomática

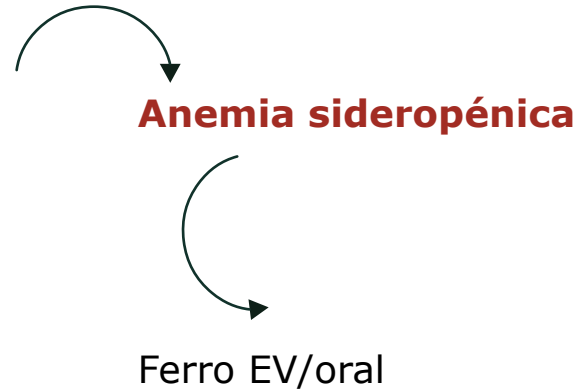
Antec.- Leite 7,5 dl/dia  
giardíase

Palidez cutâneo mucosa

Abomen volumoso, s/ visceromegalias

**Lab** Hb 4,6g/dl; Retic. 3%; VGM 54 fl; HGM 14pg;  
RDW 27.6%

**ESP** - anisopoiquilocitose, hipocromia e microcitose



### Rapaz, 11 anos

Astenia, icterícia,  
dor abdominal,  
urina escura desde há 1 semana

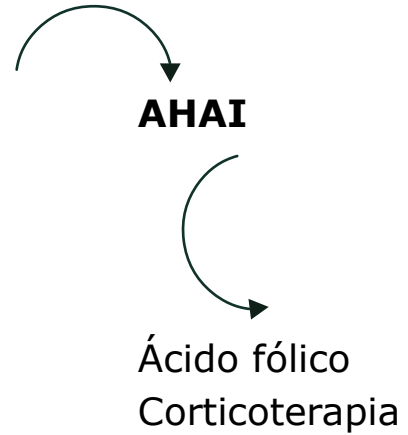
Baço 4 cm arc

**Lab** Hb 8,2g/dl; VGM 94 fl; Retic. 12%

ESP esferócitos

BT 127 mmol/l; BI 110 mmol/l

TAD +



### Rapariga, 5 anos

Suspeita de choque séptico

Febre 48 h de evolução

Dor abdominal

Prostração importante

Petéquias numerosas e dispersas

Sem visceromegalias

**Lab** Hb 5.6 g/dl; VGM 95 fl

Retic. 12%

**Plaq. 26 x 10<sup>9</sup>/l**

**ESP GV fragmentados**, eritroblastos

TP/TTP Normais

**ADAMTS 13 Act 0%** (N 40-130)

**ADAMTS 13 Ag 0,03ug/mL** (N 0,6-1,6)

**ADAMTS 13 Ac 6** (N<15)

### Púrpura Trombótica Trombocitopénica Congénita



Terapêutica de suporte

**Plasmaferese**

**Contraindicação formal de transf. de plaquetas**

### Rapaz, 4 Anos

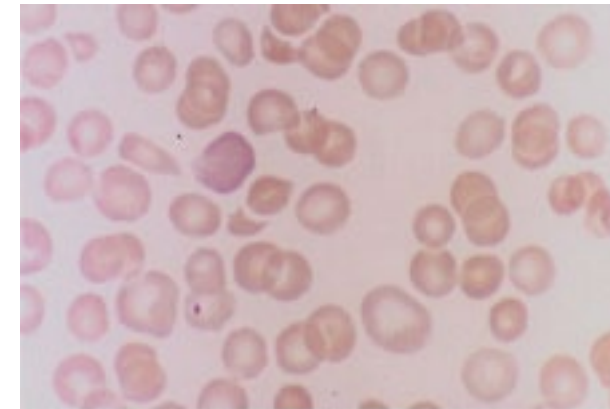
MC - Prostração, palidez,  
diarreia sanguinolenta

AP - Previamente saudável

AF - Sem consanguinidade  
Sem hx anemia na família

EO - Bom desenvolvimento                      Apirético  
Pálido, subictérico

Hb g/dl	8,2
VGM fl	89
HGM pg	27
CHGM g/dl	35
RDW %	17,3
Retic. %	4,9
Bil.L mmol/L	27.8



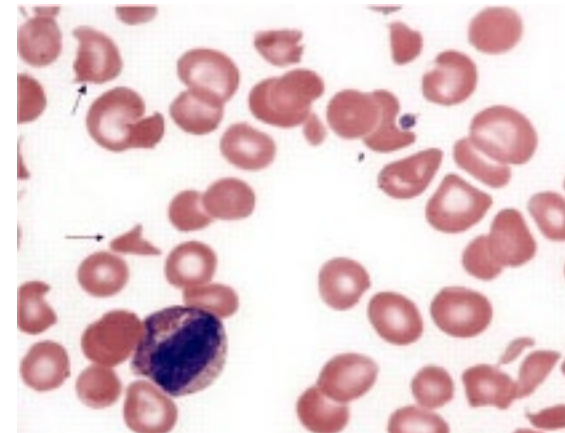
ESP – policromasia, eritrócitos fragmentados

### SHU / PTT

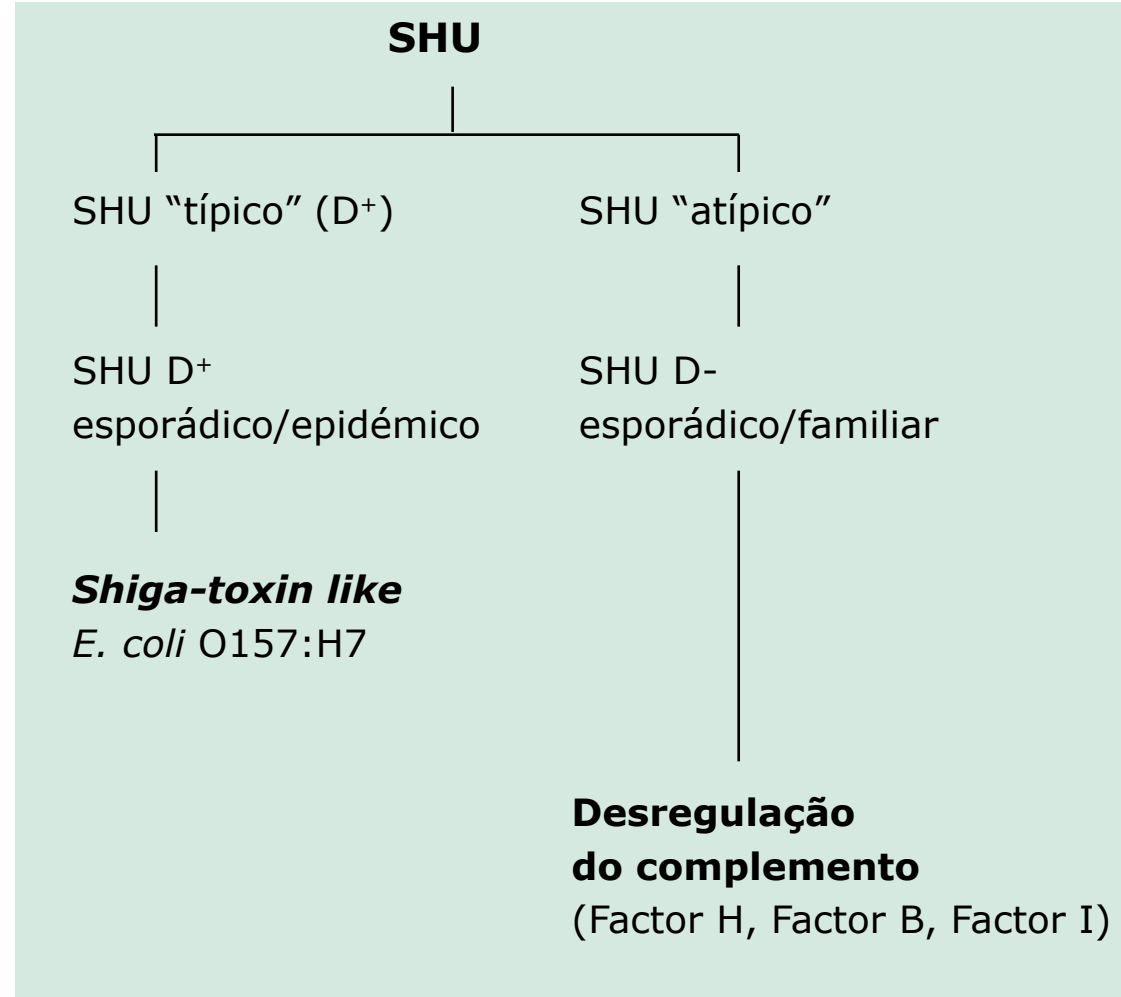
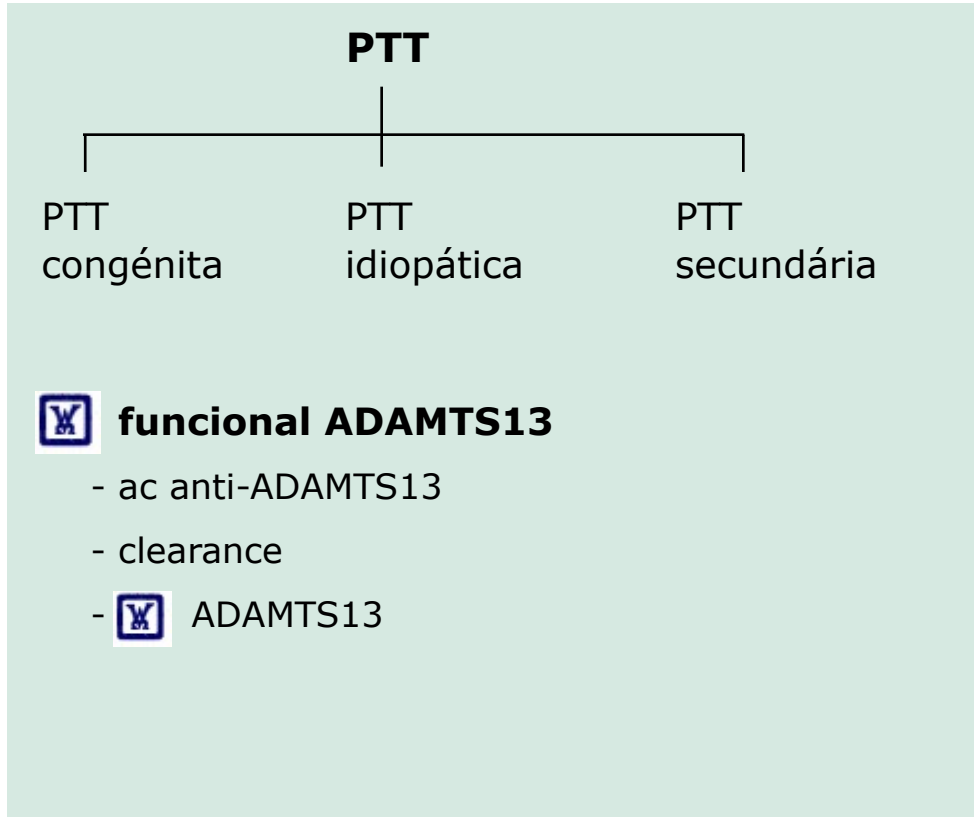
Anemia hemolítica microangiopática  
Trombocitopenia  
Febre  
Sintomas neurológicos  
Insuficiência renal

ESP:  
Trombocitopenia  
Fragmentação eritrócitos (>1%RBC)  
Policromasia, eritroblastos

Screen coag N  
TAD negativo



**PTT / SHU**



### **PTT / SHU**

- ▶ instituir tto precocemente com:
  - PFC / plasmaferese
  - Reservar a imunossupressão para após a elucidação de mecanismos patogénicos
  
- ▶ Investigação:
  - Estudo de Multimeros VWF
  - Actividade plasmática de ADAMTS13
  - Anticorpos anti-ADAMTS13
  - Estudo do complemento (Factor H, ...)

### “Take Home messages”

#### **Anemias Hemolíticas**

- ✓ Suplementação ácido fólico
- ✓ Tratar factor desencadeante
  - Atenção ao risco infeccioso nos esplenectomizados
- ✓ Transfusão CE
  - Se anemia sintomática (~10ml/Kg de peso)
    - ✓ **Situações especiais:**
      - ✓ Fenótipo alargado (doentes politransfundidos)
- ✓ Plasma / plasmaferese
  - SHU / PTT
- ✓ Outras medidas específicas
  - ✓ Aquecimento, repouso (HPF)
  - ✓ ...

### **Doentes esplenectomizados**

- ▶ Os doentes esplenectomizados têm >propensão para infecções graves e sepsis por:
  - *Pneumococcus*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *H. influenza*, *Estafilococcus* e *Streptococcus*
- ▶ Devem fazer a vacina antipneumocócica, de preferência algumas semanas antes da cirurgia e profilaxia antibiótica contínua até pelo menos os 18 anos de idade
- ▶ Os antibióticos mais indicados são a Penicilina benzatínica mensal ou a Penicilina oral, a Amoxicilina ou a Eritromicina
- ▶ Nos episódios febris - medicados de imediato com antibiótico eficaz contra pneumococcus

### **Manifestações hemorrágicas na urgência**

- ▶ História clínica
  - ▶ Tipo (petéquias, equimoses, h. das mucosas, hemartroses, hematomas)
  - ▶ Idade de início
  - ▶ Hemorragia espontânea ou pós traumática?
  
- ▶ História familiar
  
- ▶ Medicação prévia

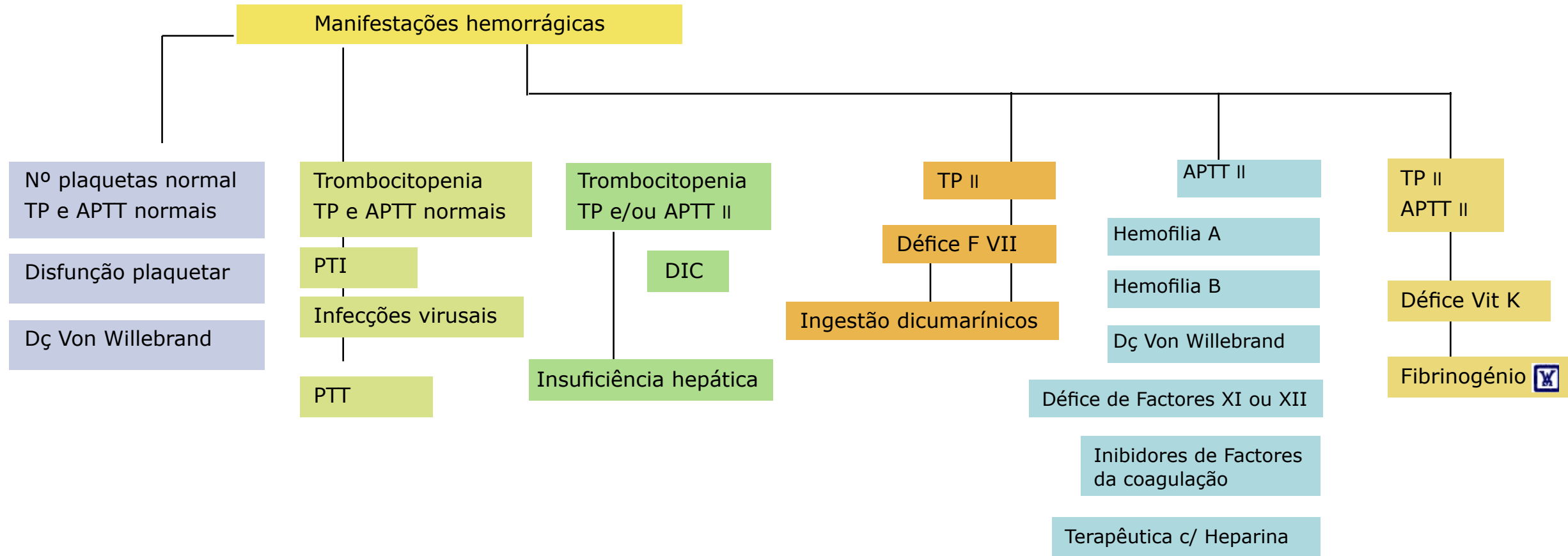
### Manifestações hemorrágicas na urgência

▶ Suspeita?

- ▶ Acesso Venoso
- ▶ Cateter (heparina)
- ▶ Colheita correcta

~~jugular~~

### Manifestações hemorrágicas na urgência



### Rapaz, 2 anos

Previamente bem

Petéquias e equimoses dispersas

Epistaxis no dia anterior

**Excelente estado geral, sem febre nem visceromegalias**

Hb 12.4 g/dl, VGM 80 fl

Leuc  $8.4 \times 10^9/l$  (N  $2.8 \times 10^9/l$ ,  
L  $5.1 \times 10^9/l$ )

Plaq.  $5 \times 10^9/l$

ESP sem alterações

PT/ PTT normais

### PTI

**Tratamento em função  
das manif. Hemorrágicas.  
Internamento?**

### Rapaz, 4 anos

Epistaxis severa

História de epistaxis de repetição, equimoses fáceis

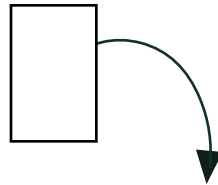
### Lab

Anemia microcítica

Plaq.  $297 \times 10^9/l$ , sem alt. morfológicas

PT/TTP normais

PFA ↑↑



### Trombastenia de Glanzmann

(agregação plaquetar; citometria de fluxo)

**Antibrinolíticos**

**Em situações graves, FVII activado**

### Rapaz, 2 anos

#### *Suspeita de maus tratos*

Equimoses dispersas por todo o corpo;  
dor no cotovelo dto, c/ aumento de volume

Família disfuncional

#### **Lab** Hemograma normal

PT 12s/12s

PTT **58s/28s**

F IX **2%**



### **Hemofilia B**

Tratamento em função da:

- ▶ gravidade
- ▶ localização da hemorragia

1º dia de vida  
Parto por ventosa  
Extenso cefalohematoma  
Choque hipovolêmico  
TAC CE- sem evidência de HIC  
(hospital de proveniência)

### Avaliação Laboratorial

Hb 6,8g/dL, Plaquetas normais  
PTT 61"/30"

FVIII:C= 0%  
FIX:C= 37% (N 15-91)

### Sem história familiar hemorrágica

#### O QUE FAZER?

- Transfundir
- Esclarecer causa da hemorragia

### HEMOFILIA A Severa

#### TRATAMENTO

FVIII com níveis para 100%

### Rapaz, 7 meses

Queda há 48 h

Prostração, vômitos

Convulsão

PT 12s/12s

PTT 45s/28s

Avô materno hemofílico?

F VIII 22%

### Hemofilia A ligeira

**Bólus de FVIII (100%)  
imediatamente**

TAC crâneo-encefálica (hematoma subdural)  
F VIII para níveis de 100%  
Interv. Neurocirúrgica...

## Hemofilia

Hemartrose não recente  
(dor, calor, edema,  
diminuição da mobilidade)  
- Trat. > dose F VIII

Hemartrose recente  
- Desconforto  
- Dor  
- Tumefacção  
- Impotência funcional  
- Trat. F VIII (dose N)



Uso de canadianas  
(Hemart. dos M. I.)

Os dedos das mãos  
e pés também têm  
articulações



Compressão e gelo

H. Mucosas



Antifibrinolíticos

**RECORDAR**

Imobilização

Gelo

Inj. i.m.



Pequenos golpes e equimoses/ não tratar

### Hemofilia

#### “Take Home messages”

Risco de hemorragia severa, com risco vital ou de membro:

- Hemorragia cerebral pode ser espontânea, sintomas neurológicos podem ser tardios

Hemorragias em espaços fechados (S .Compartmental)

Compressão de tecidos vitais (compromisso das vias aéreas)



- 1º Na dúvida, administrar tratamento antes de qualquer outra atitude
- 2ª Triar c/ urgência
- 3º -Imobilizar



Alexandra Paúl  
Cláudia Piedade  
Letícia Ribeiro  
Manuel Brito  
Manuela Benedito  
Maria José Noruegas  
Sónia Silva  
Teresa Sevivas

**Maria Alexandra Paúl Miranda de Oliveira**

Xana.paul@gmail.com

Pediatra

Licenciatura

Assistente Hospitalar

Oncologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra / CHUC

**Cláudia Margarida Carvalho Piedade**

[Claudiapiedade@gmail.com](mailto:Claudiapiedade@gmail.com)

Cirurgia Pediátrica

Licenciatura

Interna do 6º ano internato complementar

Cirurgia Pediátrica

Representante da Cirurgia Pediátrica na rede de referenciação inter-hospitalar

Neonatologia e Oncologia

Sem cargo de docência

Membro da Ordem dos Médicos desde 2005, cédula profissional nº 45512

Membro da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Pediátrica desde 2007

**Manuel João Delgado de Brito**

[mjbrito@net.sapo.pt](mailto:mjbrito@net.sapo.pt)

Pediatra

e sub-especialidade de Oncologia Pediátrica

Licenciado

Assistente Graduado

Oncologia Pediátrica

Responsável pela orientação das crianças com leucemias e linfomas tratados em internamento

Responsável pelo registo oncológico do HP

Leucemias e Linfomas em idade pediátrica

Aulas de cuidados paliativos pediátricos, integradas no curso de pós graduação em cuidados paliativos

2011 – até à data

Aula de dor em Oncologia Pediátrica integradas no curso de pós graduação em dor – 2012

Membro da direcção da Sociedade de Hematologia e Oncologia Pediátrica – 2003 – 2008

Membro do CIFC – responsável pela área de formação

Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica - CHUC

**Maria José Temudo Noruegas**

[mjtnoruegas@gmail.com](mailto:mjtnoruegas@gmail.com)

Radiologia

Licenciatura

Assistente Hospitalar Graduado

Imagiologia CHUC

Membro do Colégio de Radiologia – Ordem Médicos

**Sónia Alexandra Santos Silva**

[silvasos@gmail.com](mailto:silvasos@gmail.com)

Pediatra

Licenciatura

Assistente Hospitalar

Oncologia Pediátrica

**Teresa Seara Seivas**

teresaseivas@chc.min-saude.pt

Imunohemoterapia

Licenciatura

Assistente Eventual

Hematologia CHC- CHUC

Doenças hematológicas autoimunes

Trombose e Hemostase

Hematologia Laboratorial

Hematologia Molecular

Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH)

Sociedade Portuguesa de Imunohemoterapia (APIH)

Associação Espanhola de Hematologia e Hemoterapia (AEHH)

Sociedade espanhola de Trombose e Hemostase (SETH)

Investigador junior no Projecto da FCT intitulado «Estudo para determinar se na Doença Mieloproliferativa a perda de heterozigotia para a mutação JAK2 V617F e o aumento dos níveis de CD34+, de granulócitos e plaquetas activados em circulação se correlacionam com a progressão da doença"», 2007-2011

Colaborador na International Factor IX Treatment Network, a decorrer

Investigador principal no estudo AHEAD- Advanced Hemophilia A Outcome Database, a decorrer