

# Webinar: Eventos tromboembólicos em Leucemia Promielocítica Aguda Pediátrica

---

ALEXANDRE DE ALBUQUERQUE ANTUNES

HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA/TMO

HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

# Relato de Caso

---

- Adolescente, 11 anos, sexo masculino, previamente hígido, natural de Monte Alto – SP.
- História de aparecimento de petéquias e equimoses associados a leucocitose e plaquetopenia em hemograma.
- Hb: 10,5 HT: 28,7% VCM: 81,5 HCM: 29,8 Leuco 87850 (N 5245) Plaq 17.000 TTPa: 24,8s/R: 0,78 TP: 15,0s/AP: 62,1% INR 1,28 Fibrinogênio 122.
- Mielograma: medula óssea hiper celular com 81% de blastos pleomórficos, uns de citoplasma basofílico com blebs e população menor com núcleos bilobados, hipergranulares que são sugestivos de LMA subtipo M3.

# Relato de Caso

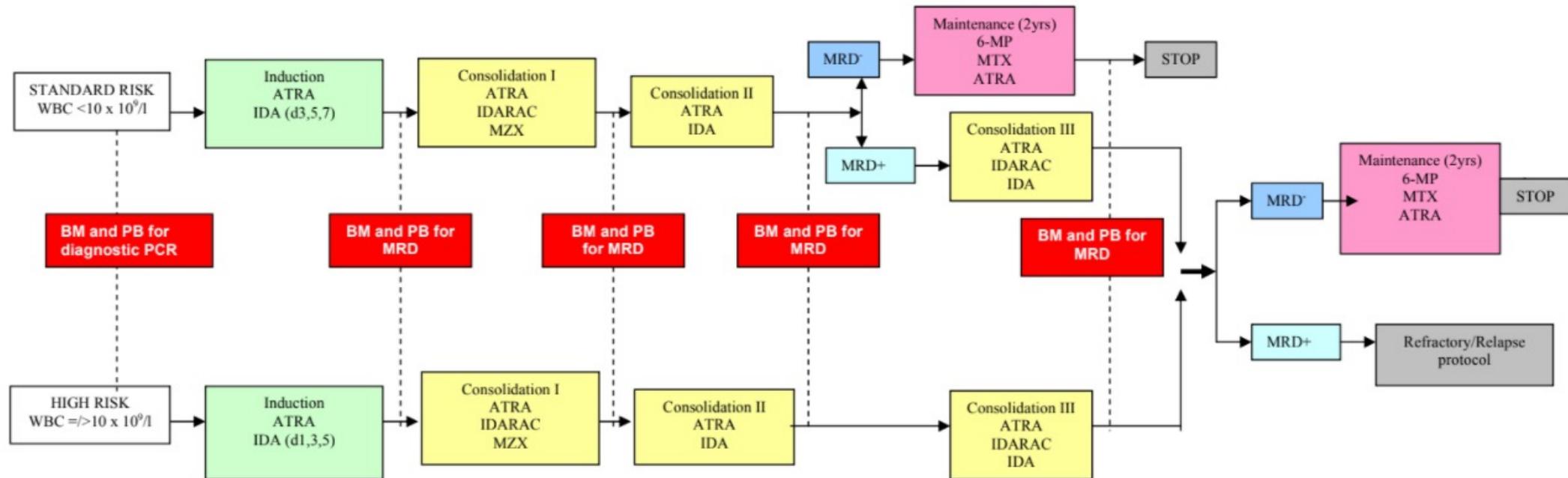
---

- Imunofenotipagem: 91,1% de blastos com os seguintes marcadores CD13, CD33, HLA-DR, CD34, CD19 , CD117, MPO, CD64

Negativo: CD3, CD4, CD11b, CD15, CD7, CD79a, CD61, CD42b, CD14, Gliforina A, CD56, CD2, CD35

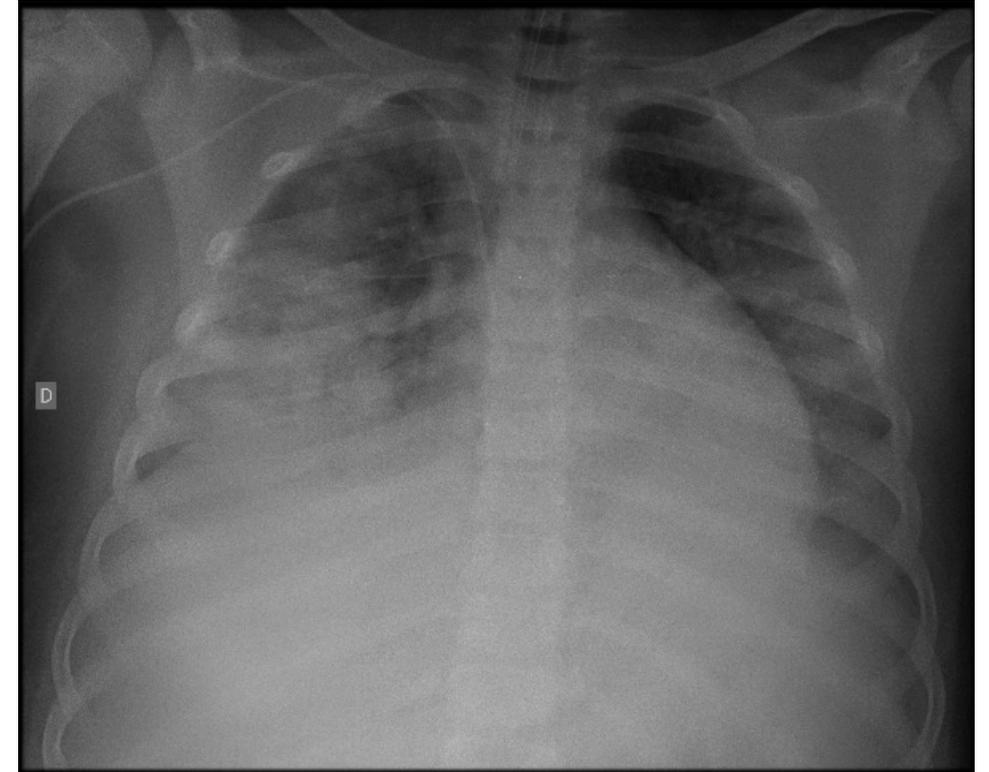
- PML-RARA: RT-PCR t(15;17)
- FLT3-ITD: POSITIVO
- Inicia ATRA – dexametasona – hidroxiuréia.
- Protocolo de tratamento ICC APL alto risco

# Protocolo ICC APL



# Relato de Caso

- 2 dias após início do tratamento evolui com quadro de dispneia e necessidade VNI.
- Após implante de PICC em centro cirúrgico (necessidade de entubação orotraqueal para o procedimento) evolui com piora ventilatória e saída de sangue pela cânula orotraqueal.
- Hemorragia pulmonar /Sd do Atra
- Hb: 5,5 HT:16,4 VCM 88,2 HCM 29,6 Leuco 88600 Plaq 53000 TTPa 25,1s/ R 0,78; TP 15,9/ AP 55,3% /INR 1,33; Fibrinogênio 340
- Após medidas de suporte evolui com melhora, permanecendo em UTI por 7 dias.



# Relato de Caso

---

- No D22 da indução evolui com dor em MSD no trajeto do PICC.
- USG com doppler: conteúdo hiperecogênico no interior da veia axilar e braquial, com perda da compressibilidade e ausência de fluxo ao doppler.
- Trombose de veia axilar e braquial a direita.
- Hb 7,6 HT 22,7% VCM 87 Leuco 15200 (N 13224 Linf 1520 Mono 456) Plaq 106000; TTPa 32,9s/R: 1,03; TP 17,4s/AP 48,3%; Fibrinogênio 511.
- Iniciou anticoagulação com enoxaparina e warfarina; retirado PICC após 5 dias de anticoagulação e mantido tratamento com warfarina – sem complicações hemorrágicas.
- 3 meses de tratamento com recanalização total dos segmentos venosos.

# Relato de Caso

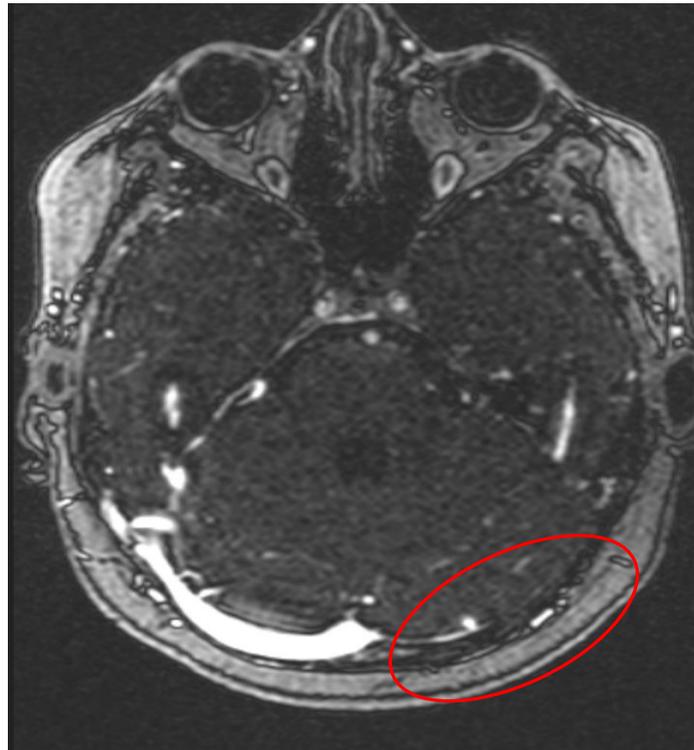
---

- Na fase de manutenção (1 ano após início do tratamento) evolui com quadro de cefaleia , vômitos e diplopia.
- Papiledema e paresia do VI par craniano.

# AngioRNM



Trombose de jugular a esquerda



Trombose de seio transverso a esquerda



Trombose de seio transverso a esquerda

# Relato de Caso

---

- Necessitou de acetazolomida
- Hb: 17,2 HT 45,5 Leuco 12970 (N 10894 Linf 2075) Plaq 220.000 TTPa 22,1s/R: 0,76; TP 10s/AP 150%/ Fibrinogênio 199
- Anticoagulação com enoxaparina e após com warfarina – tratamento por 6 meses – sem manifestações hemorrágicas
- Recidiva – mielograma: medula normocelular, bem representada, disgranulopoiese importante e presença de 4% de blastos atípicos

LCR Citologia oncótica positiva 390 células nucleadas e 0 hemácias/ PML-RARA t (15,17)

Imunofenotipagem do LCR: CD45 fraco, CD34-, CD117+, CD15+, CD64+, CD33+, HLA-DR-, CD14-

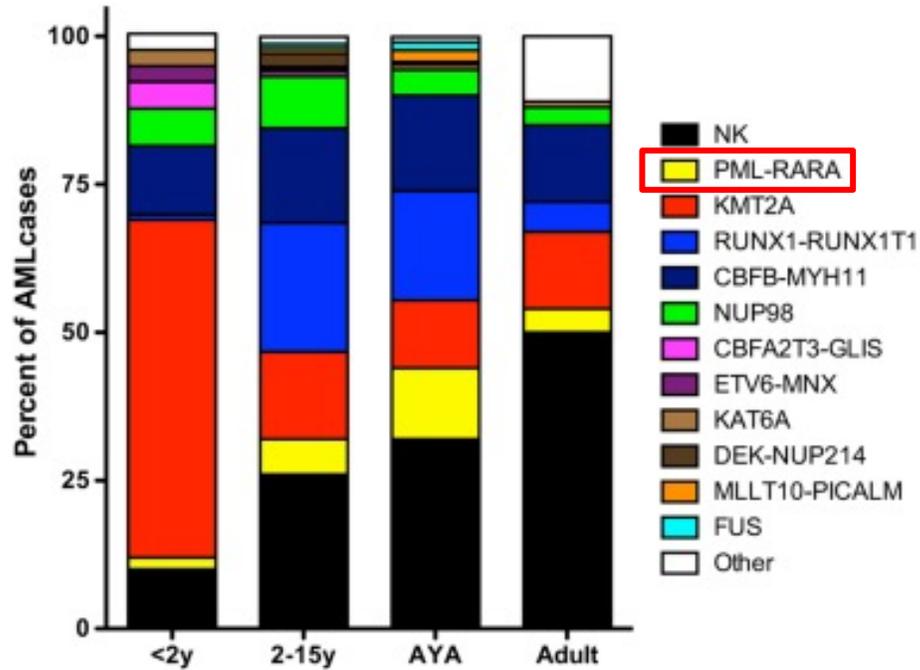
PML-RARA t(15;17) positivo em medula óssea

# Relato de Caso

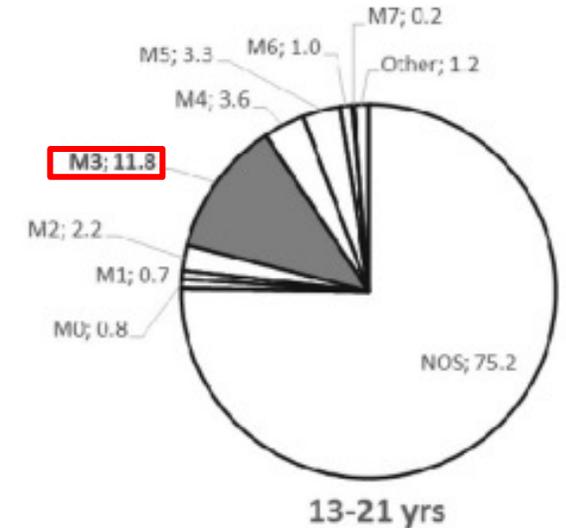
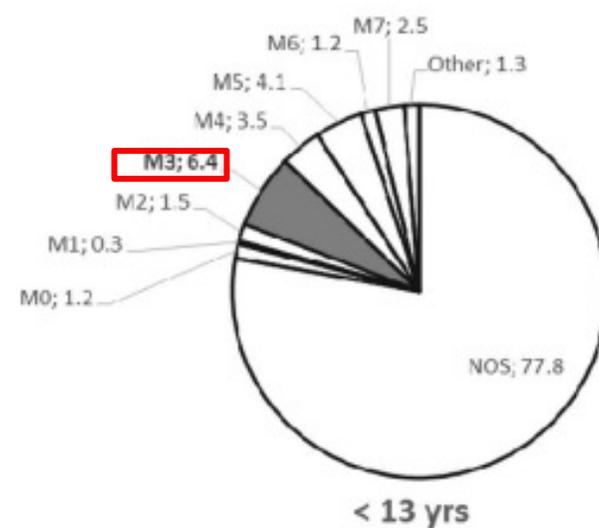
---

- Tratamento da recidiva:
  - Reindução com ATO+ATRA+Idarrubicina + QT intratecal
  - 3 consolidações: ATO+ATRA
  - TCTH autólogo
  - Regime de condicionamento: Bussulfano/Melfalano
  - Em remissão clínica e morfológica/molecular

# Epidemiologia

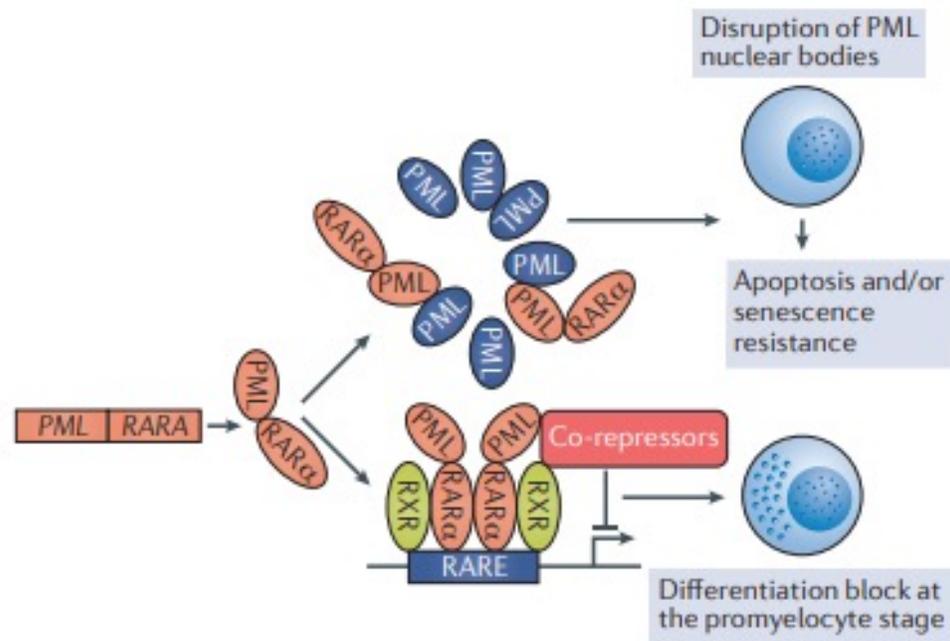


5-10% das LMA pediátricas



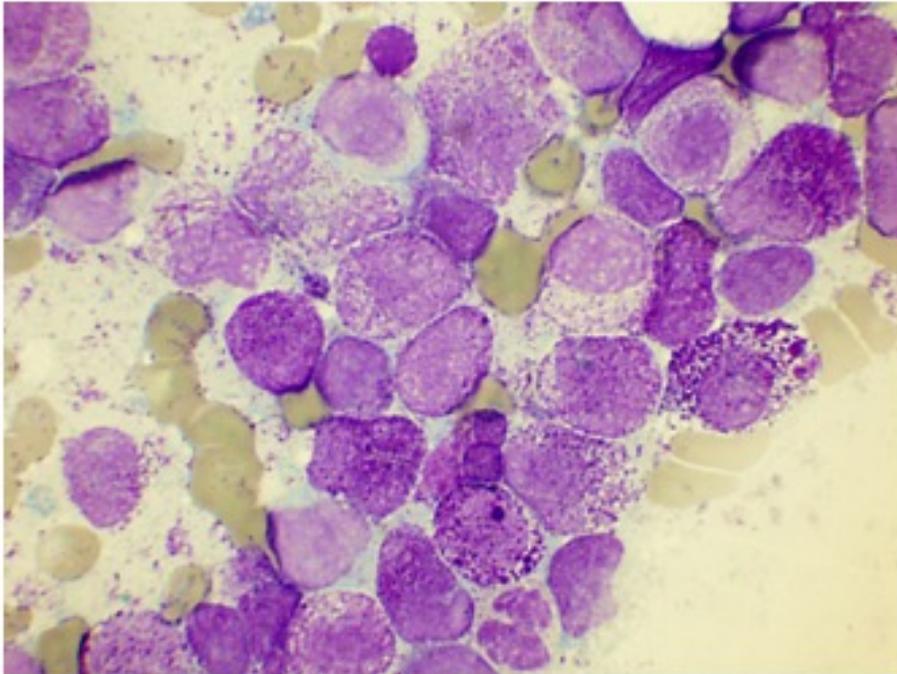
Estimativa no Brasil  
< 13 anos: 6,4% / 13-21 anos 11,8%

# PML-RARA

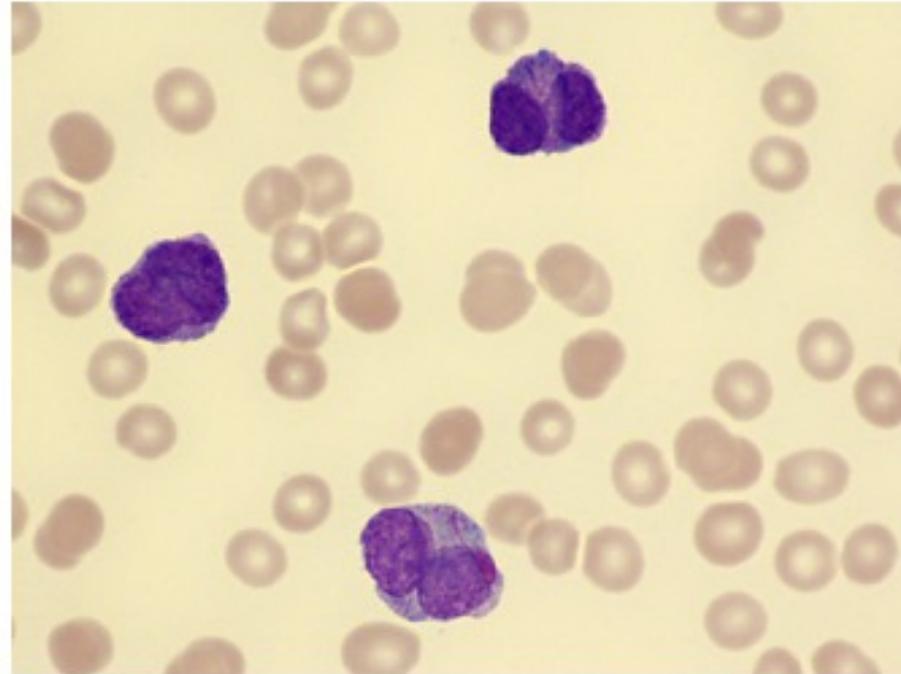


- t (15:17)(q24.1;21.2)
- 95% dos casos.
- Fusão PML-RARA – Proteína PML-RAR $\alpha$ .
- Demais fusões com PML: ZBTB16, NPM1, STAT5B, BCOR, PRKAR1A, FIP1L1 e NABP1.

# Morfologia

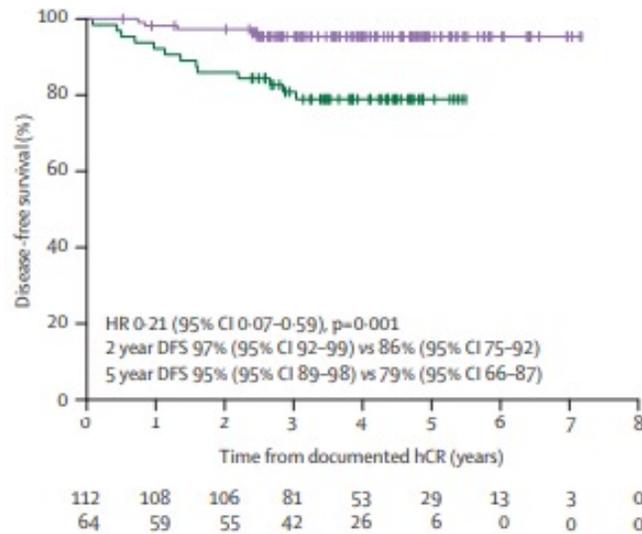


LPA hipergranular – M3

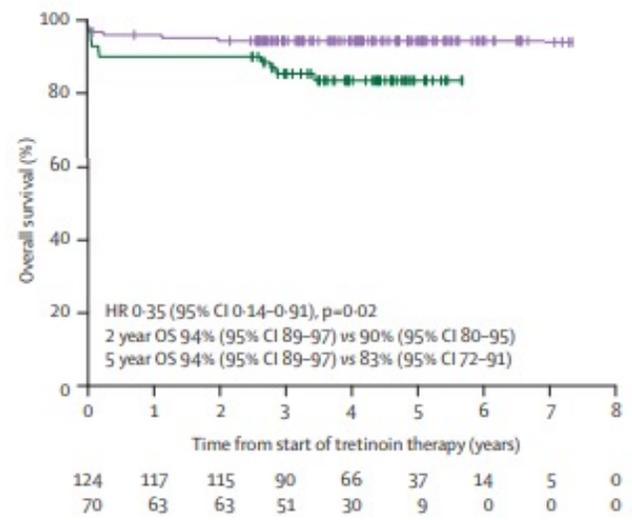


LPA variante hipogranular – M3v

# Melhora na Sobrevida



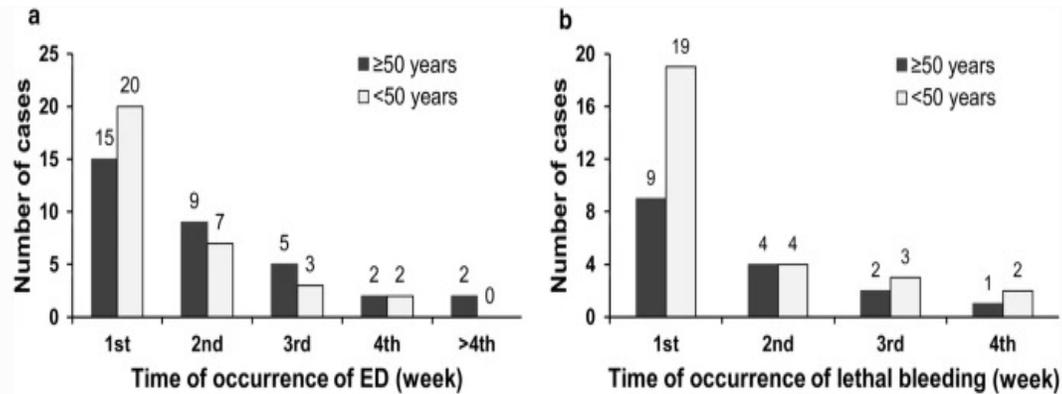
Sobrevida livre de doença



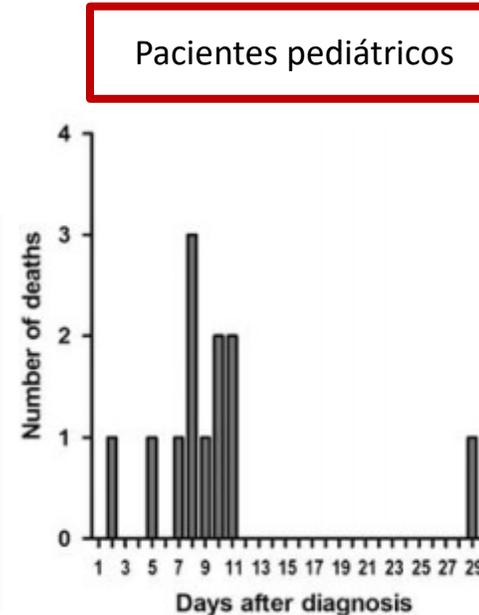
Sobrevida global

- SG próxima a 95% e SLD próxima 90%
- Suporte transfusional
- ATRA+QT/ATRA+ATO

# Mortalidade Precoce por Eventos Hemorrágicos



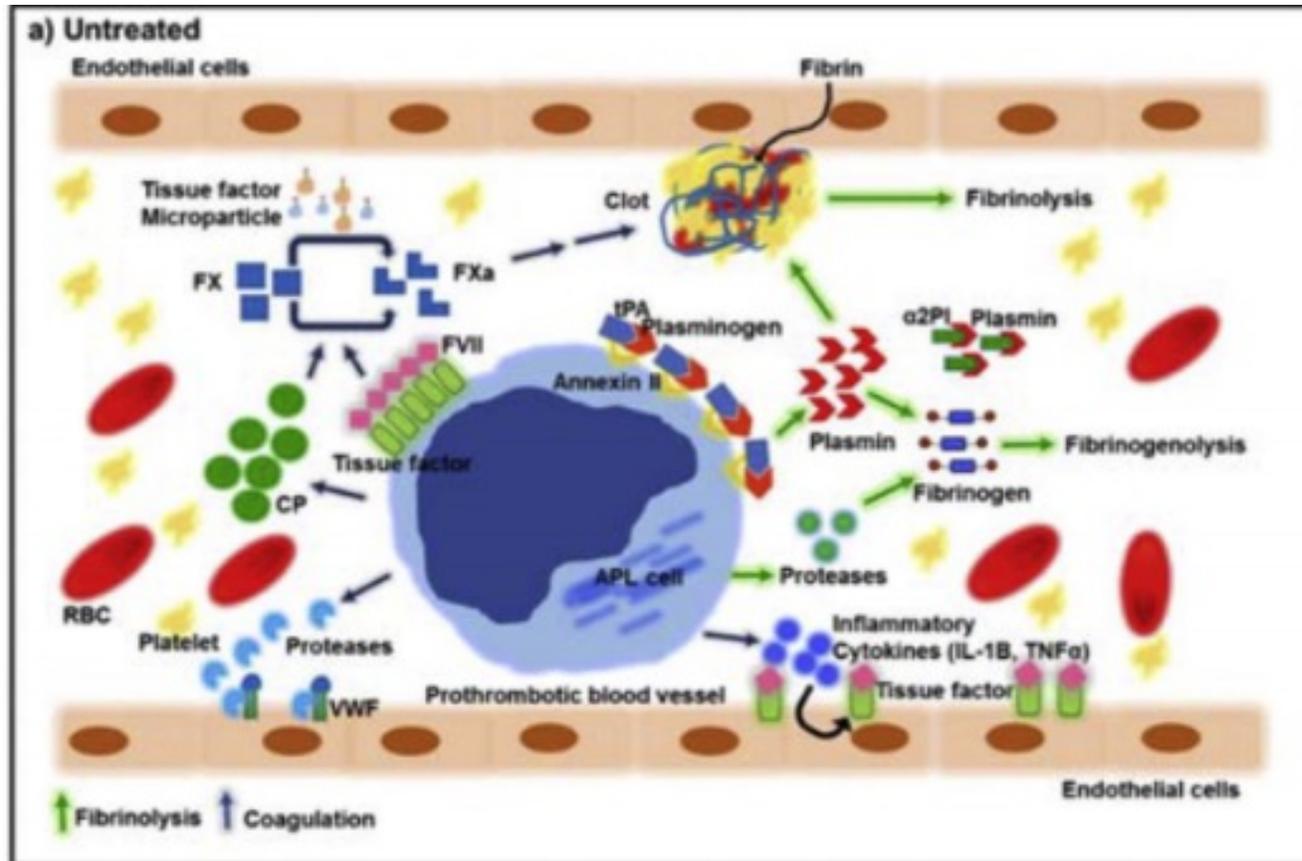
Distribuição temporal da mortalidade precoce (semanas)



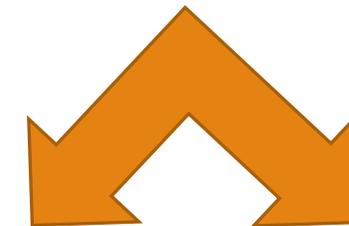
Mortalidade precoce (dias)

- Mortalidade precoce: 30 primeiros dias após diagnóstico
- Mortalidade precoce: 5-10% em contexto de estudos clínicos.
- Mortalidade precoce em estudos de comunidade: 17-29%.
- Eventos trombohemorrágicos
- Causas de óbito: Hemorragia de SNC e pulmonar

# Fisiopatologia da Coagulopatia



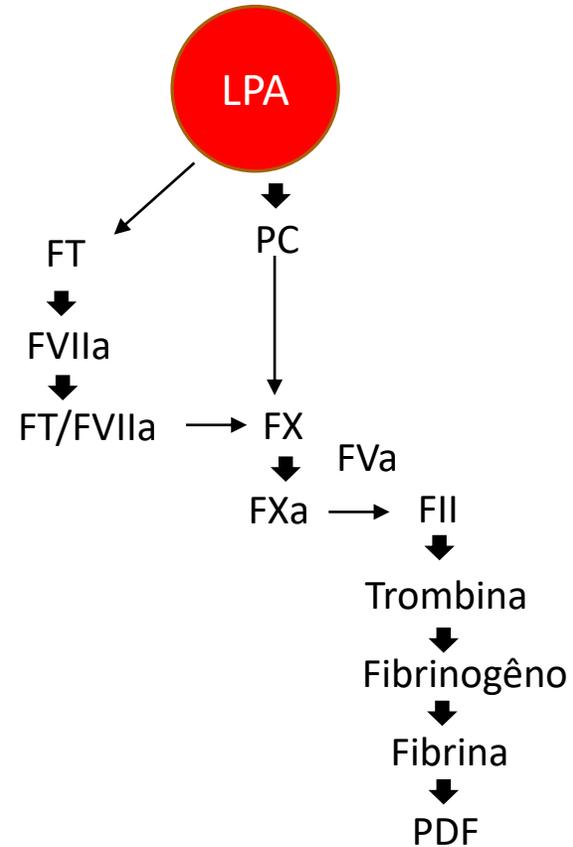
**COAGULOPATIA DA LPA**



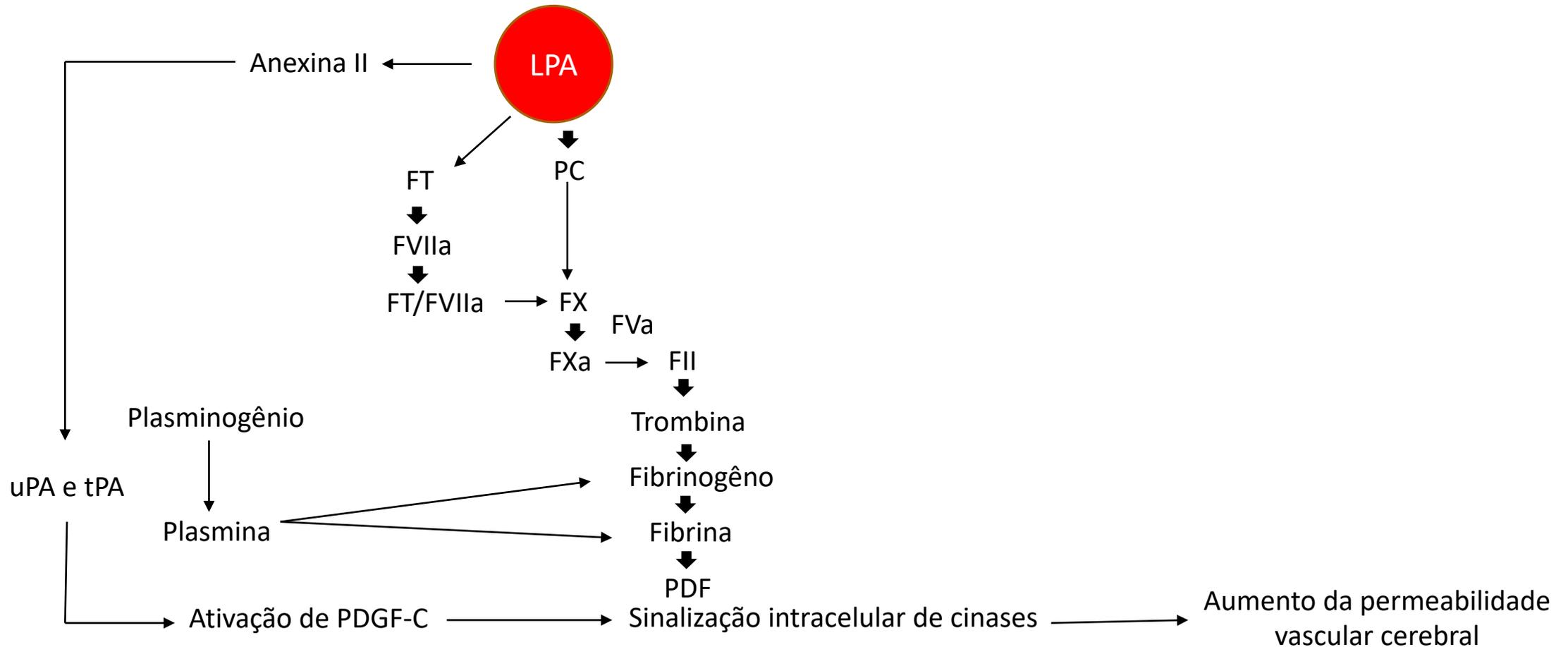
**COAGULOPATIA DE CONSUMO**

**HIPERFIBRINÓLISE**

# Coagulopatia de Consumo



# Hiperfibrinólise

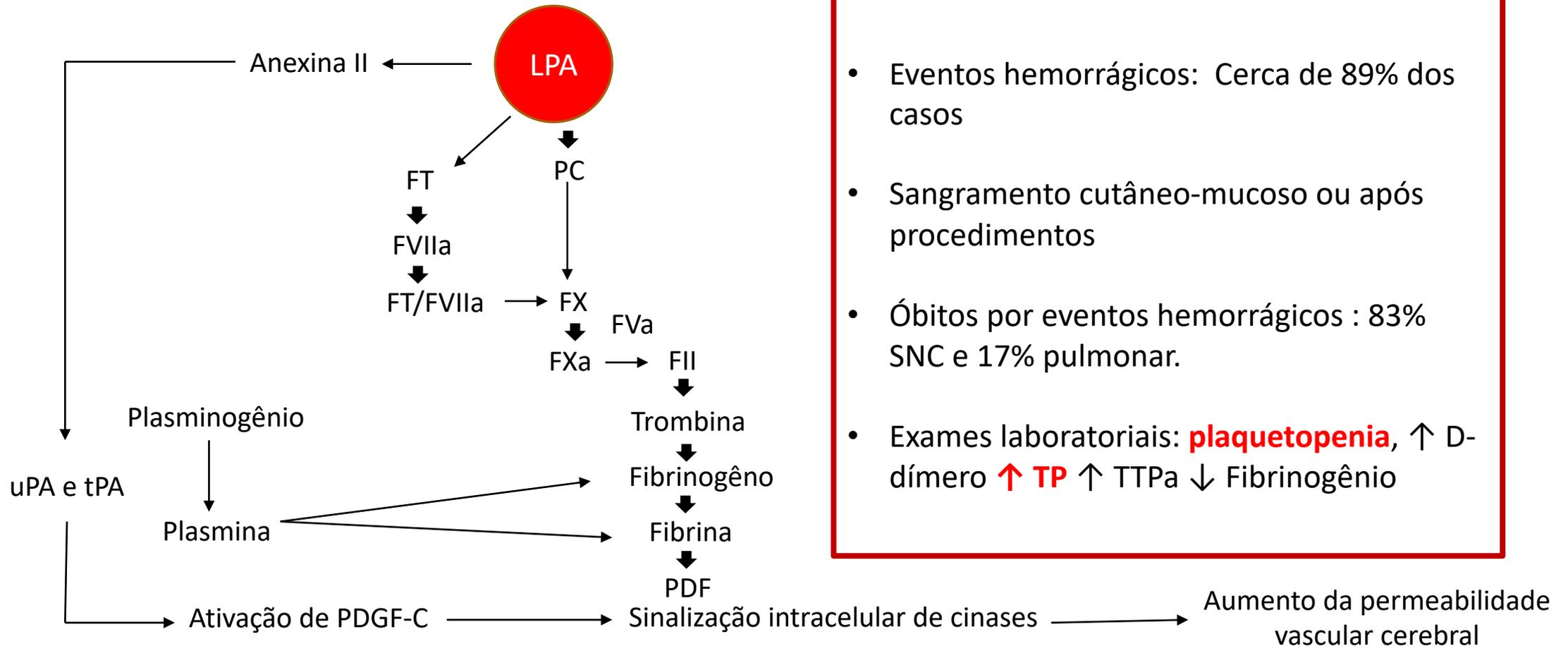


|              | CIVD por sepse       | Hiperfibrinólise     | LPA                |
|--------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| TP           | Normal ou alargado   | Normal ou alargado   | Normal ou alargado |
| TTPA         | Normal ou alargado   | Normal ou alargado   | Normal ou alargado |
| Fibrinogênio | Diminuído            | Diminuído            | Diminuído          |
| PDF          | Aumentado            | Aumentado            | Aumentado          |
| D-Dímero     | Aumentado            | Normal               | Aumentado          |
| Proteína C   | Diminuído            | Normal               | Normal             |
| Proteína S   | Diminuído            | Normal               | Normal             |
| Antitrombina | Diminuído            | Normal               | Normal             |
| Plaquetas    | Diminuído            | Diminuído            | Diminuído          |
| Anexina II   | Aumentado            | Aumentado            | Aumentado          |
| <b>ROTEM</b> |                      |                      |                    |
| CFT*         | Aumentado (variável) | Aumentado (variável) | Aumentado          |
| MCF*         | Diminuído (variável) | Diminuído (variável) | Diminuído          |

\*CFT: clot formation time

\*MCF: maximal clot firmness

# Manifestações Hemorrágicas



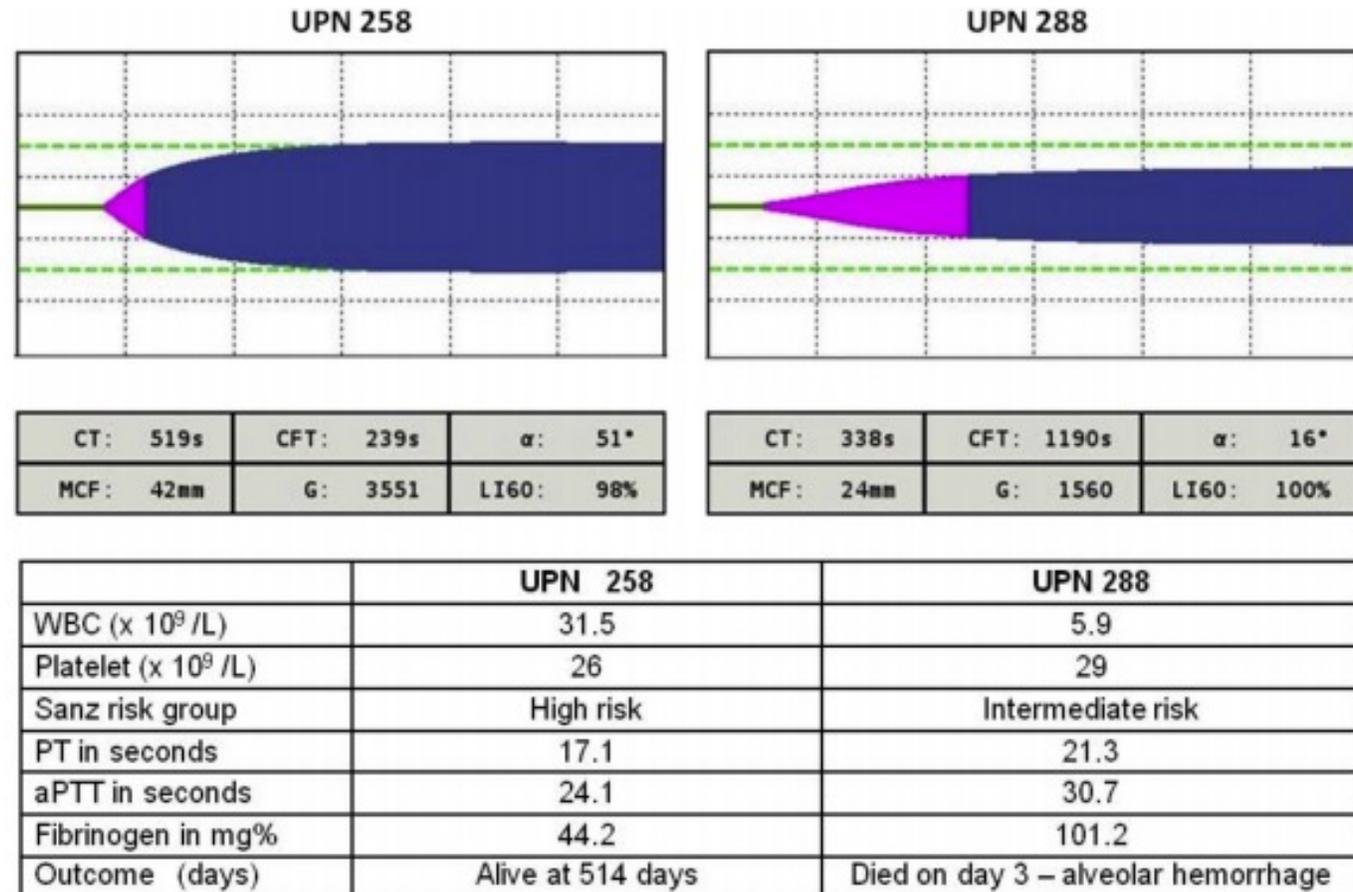
- Eventos hemorrágicos: Cerca de 89% dos casos
- Sangramento cutâneo-mucoso ou após procedimentos
- Óbitos por eventos hemorrágicos : 83% SNC e 17% pulmonar.
- Exames laboratoriais: **plaquetopenia**, ↑ D-dímero **↑ TP** ↑ TTPa ↓ Fibrinogênio

# Fatores de Risco para eventos hemorrágicos

| Author, year                                   | Number of patients | Significant predictors of bleeding risk                          |
|--|--------------------|--|
| Mantha <i>et al.</i> , 2014 [42 <sup>■</sup> ] | 619                | WBC count, peripheral blast count, platelet count <sup>a,b</sup> |
| Mitrovic <i>et al.</i> , 2013 [4]              | 56                 | ISTH DIC score <sup>b,c</sup>                                    |
| Chang <i>et al.</i> , 2012 [43]                | 116                | WBC, PT, activated PTT <sup>a,d</sup>                            |
| Kim <i>et al.</i> , 2011 [15]                  | 90                 | Platelet count <sup>b,c</sup>                                    |
| De la Serna <i>et al.</i> , 2008 [2]           | 732                | Creatinine, peripheral blast count, coagulopathy <sup>b,c</sup>  |
| Yanada <i>et al.</i> , 2007 [44]               | 279                | Fibrinogen, WBC count, performance status <sup>c,d</sup>         |
| Dally <i>et al.</i> , 2005 [14]                | 34                 | WBC count <sup>d</sup>   |
| Higuchi <i>et al.</i> , 1997 [45]              | 19                 | Fibrinogen <sup>a,b</sup>  |

Leucometria > 10.000 – Aumento de blastos em sangue periférico ↑ FT/ ↑ Anexina II

# Fatores de Risco para eventos hemorrágicos

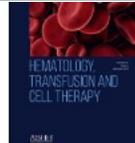


# Manejo Coagulopatia

---

## Recomendações European LeukemiaNet

1. Iniciar tratamento com ATRA assim que houver a suspeita do diagnóstico de LPA
2. Transfusão de crioprecipitado, concentrado de plaquetas, PFC para manter fibrinogênio acima de 100-150mg/dL, contagem de plaquetas > 50.000 e INR <1,5.
3. Contagem de plaquetas, TP, TTPa, fibrinogênio e D-Dímero pelo menos uma vez ao dia até resolução clínica e laboratorial dos sinais de coagulopatia.
4. O benefício do uso de anti-fibrinolíticos, heparina ou outros anticoagulantes permanece questionável
5. Implantação de cateter venoso central, punção lombar e outros procedimentos invasivos devem ser postergados durante a fase de indução.



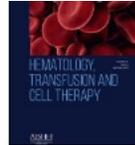
Original article

**Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center**

Alexandre de Albuquerque Antunes \*, Carla Nolasco Monteiro Breviglieri, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Garanito, Lillian Maria Cristofani, Jorge David Aivazoglou Carneiro

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

- Período de abril de 2005 a novembro de 2017.
- Incluídos pacientes com diagnóstico de LPA com idade de 0-18 anos.
- Excluídos pacientes que tivessem recebido hemocomponentes (plaquetas, PFC ou crio) antes da chegada ao serviço.
- Coletados dados referentes a apresentação inicial do ponto de vista clínico e laboratorial, assim como durante a evolução do tratamento.



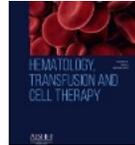
Original article

**Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center**

Alexandre de Albuquerque Antunes \*, Carla Nolasco Monteiro Breviglieri, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Garanito, Lilian Maria Cristofani, Jorge David Aivazoglou Carneiro

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

- 23 pacientes com diagnóstico de LPA que foram tratados com ATRA (25-45/m<sup>2</sup>) e indução com Idarrubicina (Dias 2,4,6,8)



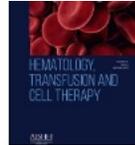
Original article

**Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center**

Alexandre de Albuquerque Antunes \*, Carla Nolasco Monteiro Breviglieri, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Garanito, Lilian Maria Cristofani, Jorge David Aivazoglou Carneiro

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

- Idade média: 10.7 anos (1-15 anos)
- Leucometria média: 10900 (110-95800)/Contagem de plaquetas média: 31800 (2.000-109.000)
- TTPa médio 31.7s (23-50.4s)/R: 1,0 (0,78-1,6); TP médio de 17,5s (13,8-27,7s)/AP 62% (25-95%); Fibrinogênio 157,7 (60-281)
- TP alargado em 69% /TTPa alargado em 13%/ Fibrinogênio < 200: 60% /desses 43% tinham fibrinogênio < 100.



Original article

**Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center**

Alexandre de Albuquerque Antunes \*, Carla Nolasco Monteiro Breviglieri, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Garanito, Lilian Maria Cristofani, Jorge David Aivazoglou Carneiro

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

- Eventos hemorrágicos em 91,3% (21) – sangramento cutâneo mucoso
- 2 óbitos – 1 hemorragia de SNC durante indução e outro por sepse na fase de manutenção.
- Taxa de mortalidade precoce de 4%



Original article

**Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center**

Alexandre de Albuquerque Antunes \*, Carla Nolasco Monteiro Breviglieri, Daniele Martins Celeste, Marlene Pereira Garanito, Lillian Maria Cristofani, Jorge David Aivazoglou Carneiro

Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

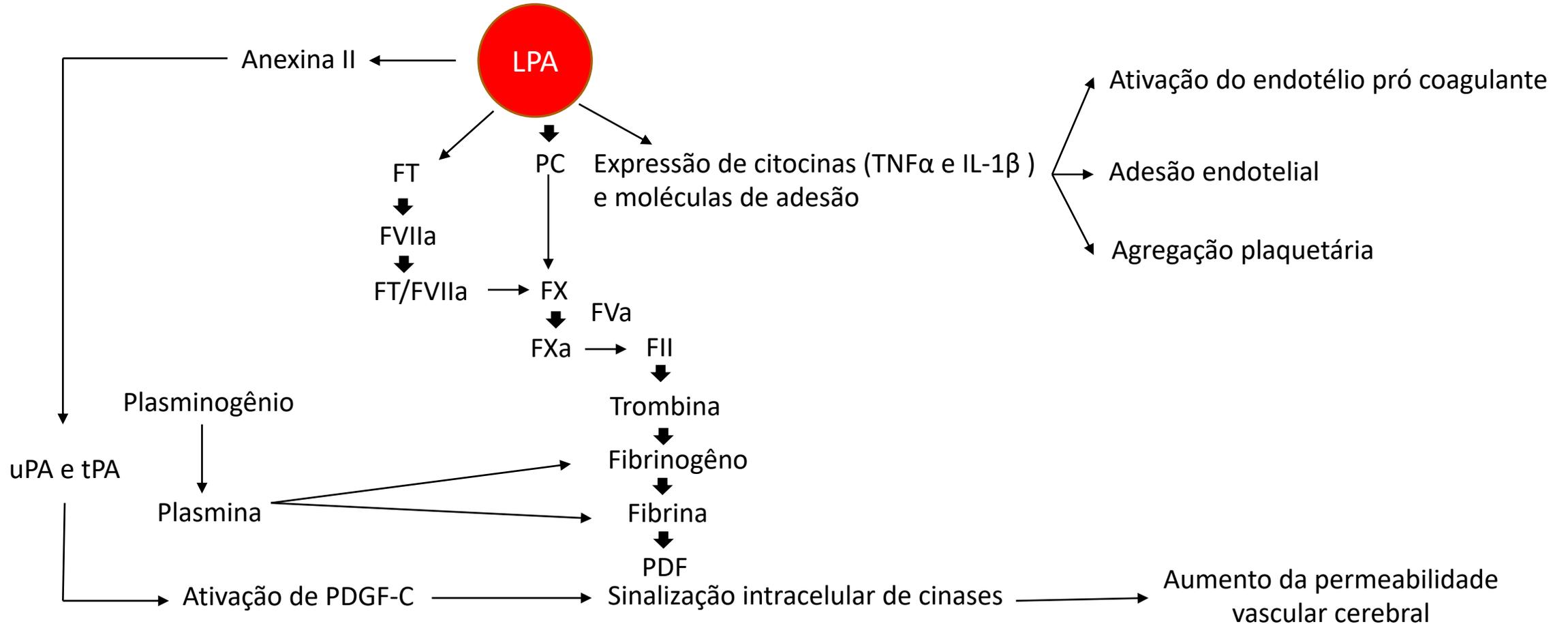
- Eventos trombóticos 13% (3)
- Trombose de veia e artéria esplênica como apresentação inicial
- Trombose de veia femoral e tromboflebite de veia cefálica durante a indução.

**Table 1 – Thrombotic events and risk factors.**

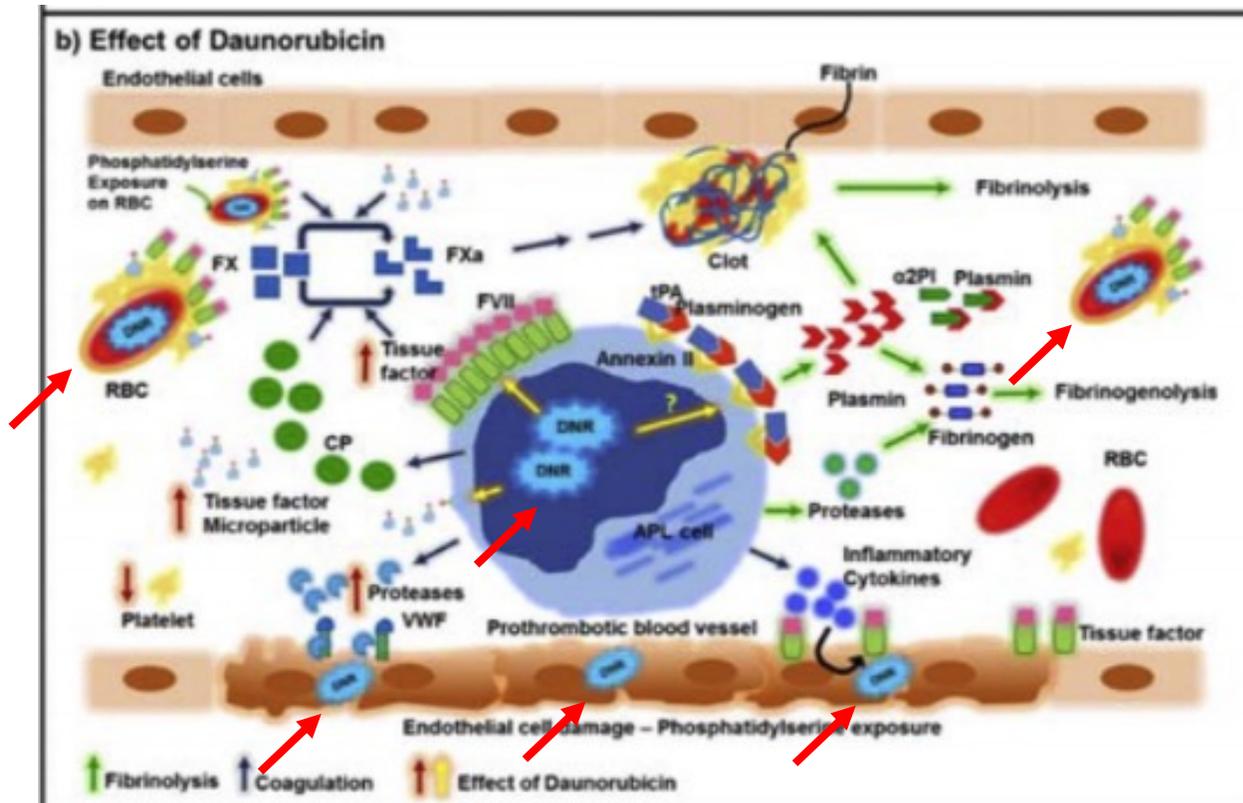
| Patient | Thrombotic event                   | WBC                  | CD2/CD15 expression | FLT3-ITD expression | Signs of DIC | Microgranular phenotype | Antithrombotic treatment   | Outcome                 |
|---------|------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| #1      | Splenic vein and artery thrombosis | $4.1 \times 10^9/L$  | NE/NE               | NE                  | Yes          | No                      | Enoxaparin                 | Complete recanalization |
| #2      | Femoral vein thrombosis            | $86.0 \times 10^9/L$ | (-)/NE              | NE                  | No           | No                      | Enoxaparin                 | Complete recanalization |
| #3      | Cephalic thrombophlebitis          | $20.0 \times 10^9/L$ | (-)/NE              | NE                  | No           | No                      | No pharmacological therapy | Complete recanalization |

NE: not evaluated.

# Eventos Tromboembólicos

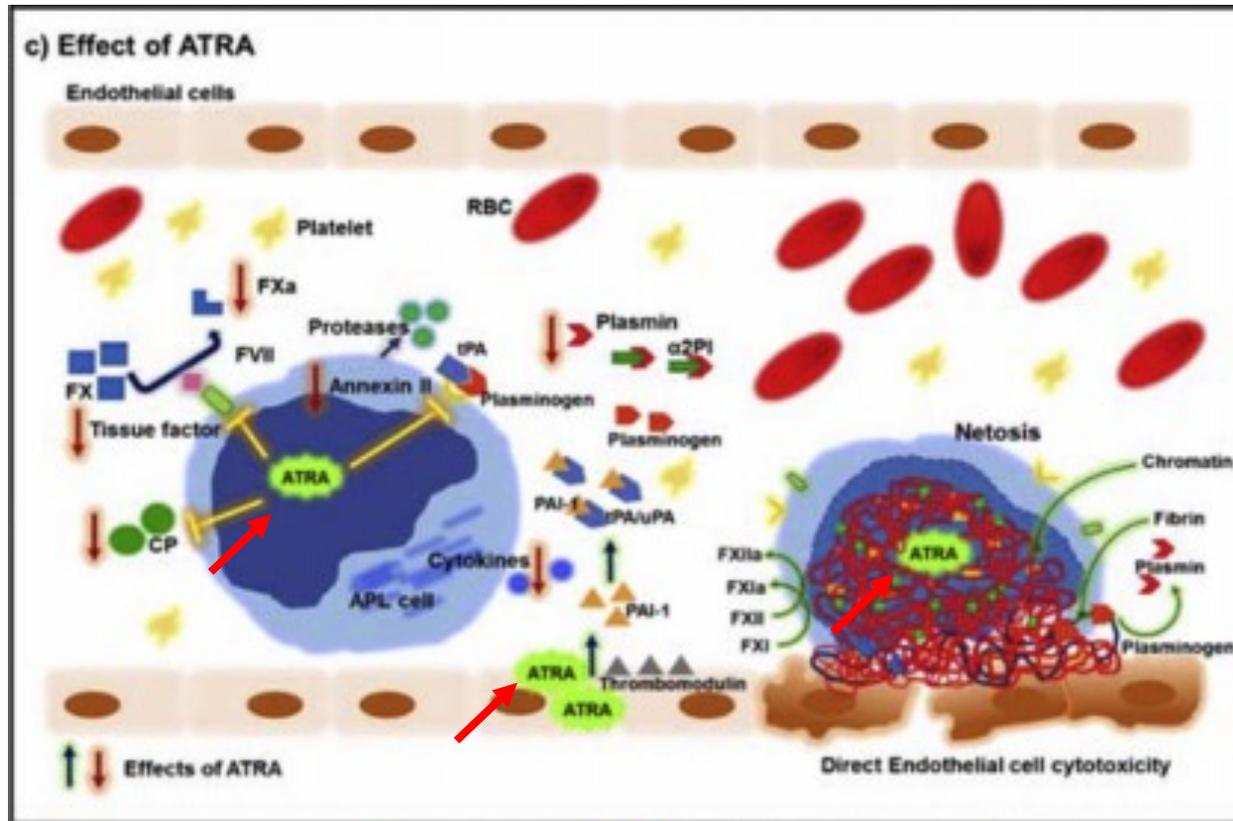


# Eventos Tromboembólicos



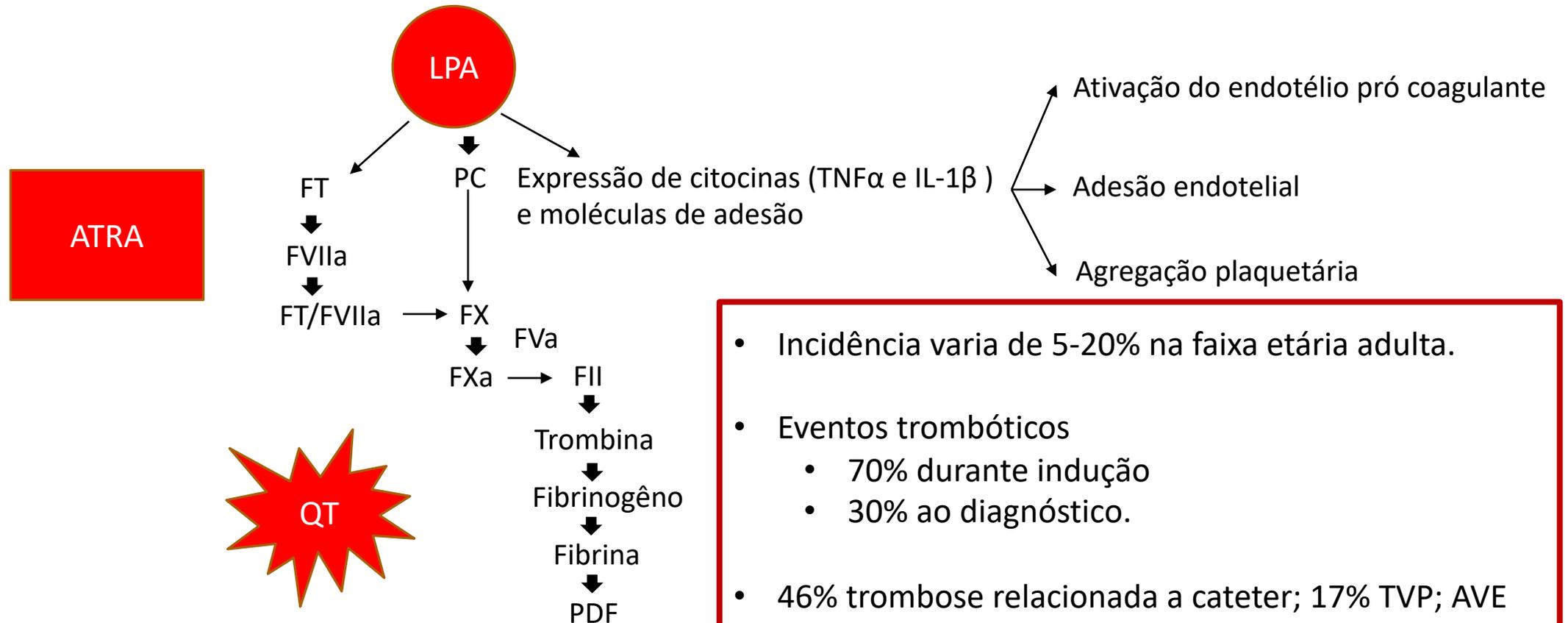
- Antracíclicos estimulam a expressão de FT e geram micropartículas com FT.
- Antracíclicos estimulam a expressão de fosfatidilserina na superfície das hemácias
- Dano endotelial direto.

# Eventos Tromboembólicos



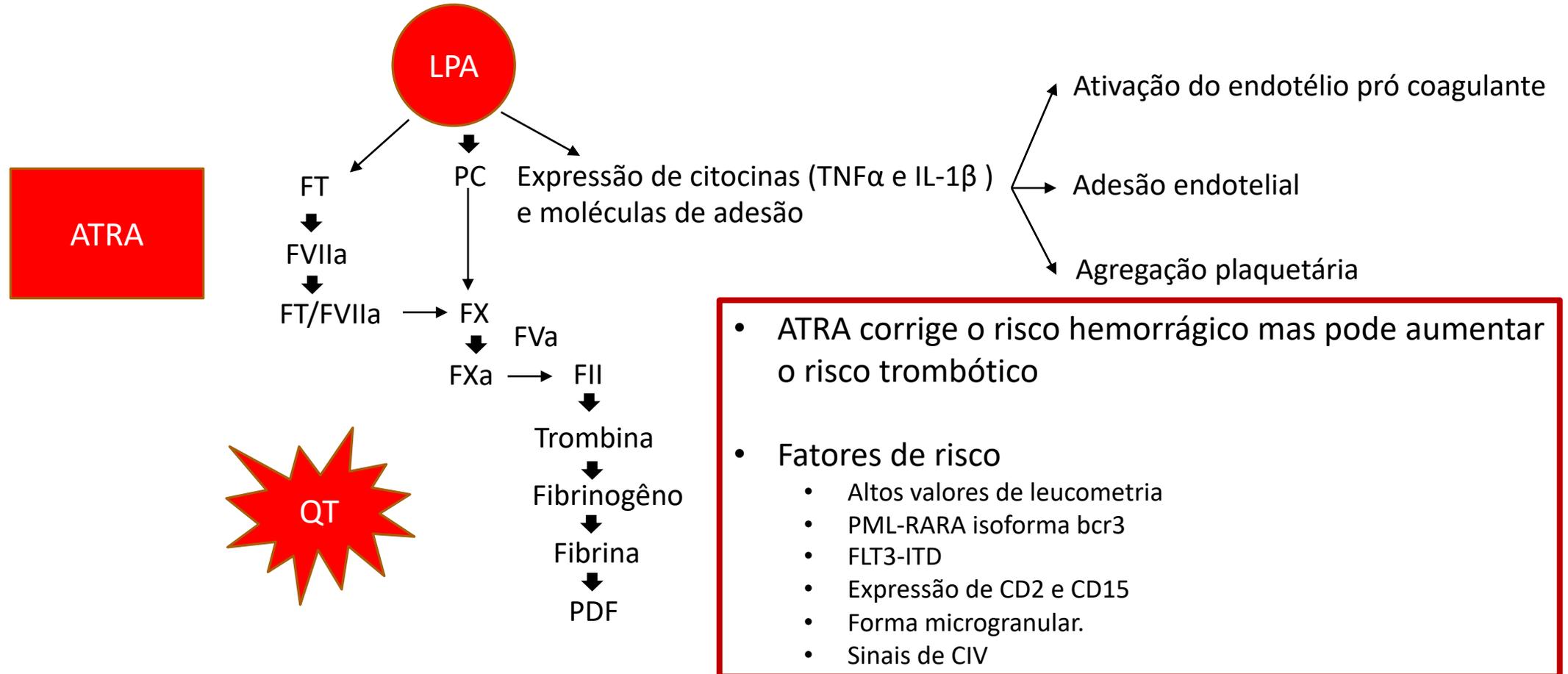
- Diminuição da expressão de FT e Anexina II
- Redução da fibrinólise por estimulação de PAI-1 e trombomodulina
- Indução de Netose e indução da coagulação e dano endotelial

# Eventos Tromboembólicos



- Incidência varia de 5-20% na faixa etária adulta.
- Eventos trombóticos
  - 70% durante indução
  - 30% ao diagnóstico.
- 46% trombose relacionada a cateter; 17% TVP; AVE 12%; TEP 12%; IAM 9% e outros 5%.

# Eventos Tromboembólicos



101 pacientes  
pediátricos com  
LPA – 4 eventos  
trombóticos

| Patients With Nonlethal Grade 3 or 4 Coagulopathy Events |            |                |  |                      |                 |                   |                         |           |                      |  |
|--|------------|----------------|--|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|-----------|----------------------|--|
| Patient  | Risk Group | ISTH DIC Score | DIC  | Vitreous Hemorrhage  | Oral Hemorrhage | Rectal Hemorrhage | Intracranial Hemorrhage | Hematuria | Thromboembolic Event |  |
| 1  | SR         | 8              | No   | No                   | No              | No                | No                      | No        | Yes                  |  |
| 2  | HR         | 7              | No   | No                   | No              | No                | No                      | No        | Yes                  |  |
| 3  | SR         | 6              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
| 4  | SR         | 6              | No   | No                   | Yes             | No                | No                      | No        | No                   |  |
|  | HR         | 6              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
|  | SR         | 6              | No   | No                   | No              | Yes               | No                      | No        | No                   |  |
|  | SR         | 6              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
|  | HR         | 6              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
|  | HR         | 5              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
| 10   | SR         | 5              | No   | Yes                  | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
| 11   | SR         | 5              | No   | No                   | No              | No                | No                      | Yes       | No                   |  |
| 12   | SR         | 5              | Yes  | No                   | No              | No                | No                      | No        | No                   |  |
| 13   | SR         | 4              | No   | No                   | No              | No                | No                      | No        | Yes                  |  |
| Patients with death during induction                     |            |                |  | Description of death |                 |                   |                         |           |                      |  |
| 14   | HR         | 8              | Cerebral edema from likely ischemic event and death from respiratory failure on day 2 of induction   |                      |                 |                   |                         |           |                      |  |
| 15   | HR         | 7              | Intracranial hemorrhage and respiratory failure on day 2 of induction and death with DIC and Acinetobacter baumannii sepsis on day 14 of induction |                      |                 |                   |                         |           |                      |  |
| 16   | HR         | 7              | Acidosis, DIC, and multiorgan failure and died on day 1 of induction   |                      |                 |                   |                         |           |                      |  |
| 17   | HR         | 6              | Coagulopathy and respiratory distress before starting therapy requiring intubation and then died with multiorgan failure on day 1 of induction     |                      |                 |                   |                         |           |                      |  |

# Eventos Tromboembólicos

## CLINICAL AND LABORATORY OBSERVATIONS

### Early Mortality in Children and Adolescents with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Boldrini Children's Center

*Amilcar C. de Azevedo, MD, MSc,\*† Eduardo Matsuda, MD,\*  
Julia Y. Cervellini, MD,\* Larissa R. Prandi, MD,\* Cristiane Omae, MD,\*  
Patricia Y. Jotta, PhD,\* Ricardo M. Pereira, MD, PhD,‡  
and Silvia R. Brandalise, MD, PhD\**

- 91 pacientes com diagnóstico de LPA de Janeiro 1998 a dezembro de 2017.
- Mortalidade precoce: 12 pacientes (13,1%)
  - 9 hemorragias de SNC
  - **1 trombose de SNC**
  - 2 causa infecciosa

# Conclusões

---

- Eventos tromboembólicos na LPA são complicações de causa multifatorial (doença de base, efeito do tratamento e outros, como cateter venoso central).
- A incidência na faixa etária pediátrica parece ser semelhante à população adulta.
- A real morbidade e mortalidade relacionada a esse tipo de complicação ainda não está definida na faixa etária pediátrica.
- Os fatores de risco parecem ser semelhantes aos encontrados na faixa etária adulta, no entanto, estudos com maior número de pacientes são necessários a fim de se determinar medidas de prevenção e tratamento.