

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA AO DIAGNÓSTICO DE CRIANÇA E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

BERNARDI, Ana Júlia Giuliani¹

FIORI, Carmem Maria Mendonça²

RESUMO

Introdução: A leucemia linfocítica aguda (LLA), é a neoplasia pediátrica maligna mais comum na população pediátrica, com sua maior incidência entre 2 a 5 anos de idade. A LLA é uma doença do tecido hematopoético, caracterizada pela alteração de crescimento e de proliferação de células linfóides na medula óssea. Os sinais e sintomas dessa patologia são decorrentes de disfunções em células sanguíneas, tais como: neutropenia, trombocitopenia e anemia. Sítios extracelulares, como o fígado também pode ser prejudicado, causando hepatomegalia e alteração das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) **Objetivos:** Avaliar a função hepática de crianças e adolescentes, através de marcadores laboratoriais, as aminotransaminases (AST e ALT), relacionado com idade, sexo e raça em um centro de referência no tratamento hematológico no Oeste do Paraná **Metodologia:** A pesquisa possui caráter descritivo de abordagem quantitativo, do tipo documental retrospectivo e de corte, transversal, realizado por meio de relatórios oriundos do sistema informatizado hospitalar do centro de referência. Foram avaliados na pesquisa 101 pacientes, dos quais 73 (72,3%) foram do sexo masculino e 28 (27,7%) foram do sexo feminino. A raça predominante foi a branca com 64% dos pacientes nesse estudo, acompanhado da raça parda com 31,7%. **Resultado:** Notou-se, um predomínio de idade entre 0-4 anos, com 56 (55,45%) pacientes. Cerca de 71 (70,3%) dos pacientes possuíam hepatomegalia ao diagnóstico de LLA. Cerca de 40 (34,7%) dos pacientes apresentavam alterações na enzima hepática AST e outros 14 (13,9%) tinham alteração na enzima hepática ALT. **Conclusão.** A leucemia linfocítica aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente na população pediátrica, se apresenta de forma multissistêmica e que também compromete a função hepática. Dessa forma conhecer o envolvimento hepático, a partir da identificação das transaminases AST e ALT, poderá alertar os profissionais de saúde, de que um quadro de hepatite pode ser um sinal laboratorial de diagnóstico de LLA.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Linfocítica Aguda; Crianças e Adolescentes; Função Hepática

EVALUATION OF LIVER FUNCTION DURING THE DIAGNOSIS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is the most common pediatric malignant neoplasm in the pediatric population, with its highest incidence between 2 and 5 years of age. ALL is a disease of the hematopoietic tissue, characterized by alteration in the growth and proliferation of lymphoid cells in the bone marrow. The signs and symptoms of this pathology are the result of dysfunctions in blood cells, such as: neutropenia, thrombocytopenia and anemia. Extracellular sites such as the liver can also be damaged, causing hepatomegaly and altered liver enzymes (AST and ALT). **Objectives:** Evaluate the liver function of children and adolescents, through laboratory markers, transaminases (AST and ALT), related to age, sex and race in a reference center in the hematological oncological treatment in the West of Paraná. **Methodology:** The research has a descriptive character with a quantitative approach, of a retrospective and cross-sectional documentary type, carried out through reports from the computerized hospital system of the reference center. A total of 101 medical records were used in the research, of which 73 (72.3%) are male

¹ Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz - FAG. E-mail: fernando_fribeiro@hotmail.com

² Oncologista pediátrica e professora da disciplina de Pediatria do curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG. E-mail: carmem.fiori@uopecan.org.br

and 28 (27.7%) are male. The predominant race was white with 64% of the patients in this study, followed by brown race with 31.7%. **Result:** There was a predominance of age between 0-4 years (55.45% of patients). About 70.3% of the patients had hepatomegaly at the time of ALL diagnosis. About 34.7% of the patients had changes in the liver enzyme AST and another 13.9% had changes in the liver enzyme ALT.. **Conclusion:** Acute lymphocytic leukemia (ALL) is the most frequent neoplasm in the pediatric population, it presents in a multisystem form and also compromises liver function. Thus, knowing the hepatic involvement, based on the identification of AST and ALT transaminases, can alert health professionals that a picture of hepatitis can be a laboratory sign of ALL diagnosis.

KEYWORDS: Acute Lymphocytic Leukemia; Children and Adolescents; Liver function

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é a doença maligna mais prevalente em crianças e adolescentes. É uma doença do sistema hematopoiético, ou seja, da produção sanguínea, caracterizada pela alteração do crescimento e da proliferação das células linfoides na medula óssea, com consequente acúmulo de células jovens indiferenciadas, a qual possui uma produção desregulada na medula óssea de uma célula hematopoiética, sendo essa, uma característica comum entre as leucemias. Além disso, a LLA cursa com uma sintomatologia ampla, tais como: fadiga, febre, perda de apetite, sudorese noturna, quadros repetitivos de infecções entre outros sintomas, os quais causam grande prejuízo no desenvolvimento e qualidade de vida dos pacientes, haja vista que uma patologia mais comum entre crianças e adolescentes.

O envolvimento hepático tem sido relatado como um achado frequente em pacientes com LLA (SEGAL,2010). Pode se apresentar desde uma variedade de síndromes que vão desde hepatomegalia assintomática com infiltração de linfócitos até hepatite e insuficiência hepática aguda, sendo a manifestação hepática mais comum no momento do diagnóstico inicial à hepatomegalia assintomática (HEINCELMAN,2016).

Dessa forma, o intuito dessa pesquisa é analisar os dados sobre a LLA com literaturas confiáveis e dados fidedignos de prontuários a fim de analisar os dados epidemiológicos dos pacientes com essa patologia, principalmente, os marcadores de enzimas hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), e assim poder ter, novos conhecimentos e dados, que auxiliaria em fatores prognósticos, decisões de tratamentos e preservação de um dos órgãos mais importantes do corpo humano, que no caso mencionado é o fígado.

2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a forma mais comum de neoplasia pediátrica, com o pico de incidência ocorrendo em crianças de 2 a 5 anos, representando 25% dos cânceres em crianças (FORD, 2019). As taxas de sobrevivência em crianças são altas e promissoras, se aproximando de 90%. Em contrapartida, a LLA é pouco comum em adultos, constituindo menos de 20% de todas as leucemias agudas em adultos, e taxas de sobrevida em adultos estimadas entre 20% e 40% (HEINCELMAN,2016).

Geralmente é classificada por linhagens celulares, sendo o tipo de LLA mais comum (CD10+), de células precursoras B, é a que predomina na infância, com incidência igual em ambos os sexos, enquanto a LLA de células T (LLA-T) tem predomínio no sexo masculino (SOARES,2019).

A leucemia linfocítica aguda é uma neoplasia maligna do sistema hematopoiético, ou seja, da produção sanguínea, caracterizada pela alteração do crescimento e da proliferação das células linfoides na medula óssea, com conseqüente acúmulo de células jovens indiferenciadas, denominadas blastos, assim, as alterações hematológicas serão conseqüentes à infiltração medular, esses blastos vão se acumular na medula óssea (MO) e substituir a população normal da mesma (IKEUTI,2006).

A medula óssea é um tecido esponjoso, que ocupa a cavidade central do osso e onde ocorre o desenvolvimento de células sanguíneas. Um pequeno grupo de células, denominadas células-tronco hematopoiéticas, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. O processo de formação das células sanguíneas é chamado hematopoese. O termo leucemia refere-se a um grupo de doenças complexas e diferentes que afetam entre si a produção dos leucócitos na medula óssea.

A característica comum a todas as leucemias é uma proliferação desregulada, na medula óssea, de uma célula hematopoiética. A célula leucêmica cresce mais que os elementos normais e os substitui em todas as áreas da medula, conseqüentemente, a medula aspirada de qualquer local vai revelar infiltrado leucêmico (SOARES, 2019).

São várias as teorias de porque a doença ocorre, recentemente, o professor Mel Greaves, do Instituto de Pesquisa do Câncer de Londres, publicou um estudo sobre o desenvolvimento da LLA na infância, e lá ele refere sobre a hipótese de que seriam necessários dois erros genéticos (mutações) para o seu surgimento. A primeira ocorreria antes do nascimento (vida intrauterina) e a segunda seria desencadeada por um desarranjo do sistema imunológico após exposição a infecções durante a infância (ABRALE, 2021).

O quadro clínico da doença apresenta como sinais e sintomas típicos, contanto inespecíficos, febre e infecção causada pela neutropenia, hematomas e sangramentos secundários à trombocitopenia e fadiga e palidez devido a anemia (FORD, 2019).

No entanto, também pode apresentar achados de envolvimento extramedular, incluindo fígado, baço, testículos e pele (HEINCELMAN,2016). O sistema nervoso central deve ser sempre levado em consideração também, já que a LLA tem capacidade de infiltração leucêmica no sistema nervoso central (SNC), e esta ocorre por via hematogênica, por sementeira das meninges por blastos circulantes, ou por extensão direta a partir da MO do crânio. Os sinais e sintomas são decorrentes do aumento da pressão intracraniana (PIC), como, cefaleia, náusea e vômito, letargia, irritabilidade, papiledema, geralmente sem rigidez de nuca. Os nervos cranianos podem ser envolvidos, sendo os mais frequentes o sétimo, o terceiro, o quarto e o sexto (SMITH, 2006).

Em relação a função hepática, o envolvimento do fígado no momento diagnóstico, pode ter uma variedade de apresentações, mas na prática clínica o mais comum é a hepatomegalia assintomática, relatada em até 68% dos pacientes pediátricos com LLA ao diagnóstico (SEGAL, 2010).

As alterações bioquímicas que fogem da normalidade hepática (hepatite) são observadas de forma cotidiana em pacientes com LLA, na maioria das vezes, ocorrem durante o tratamento, e geralmente refletem lesão hepática secundária a complicações de intervenções terapêuticas relacionadas a drogas, infecção, doença veno-oclusiva ou isquemia (SEGAL,2010).

No momento do diagnóstico inúmeros exames são solicitados, os quais buscam analisar a existência de alguma disfunção orgânica no paciente. Dentro os exames de função hepática, eles podem ser classificados em: testes para a avaliação de lesão hepatocelular, testes de avaliação de atividade biliar, testes para avaliação de síntese e função do fígado, testes para avaliação das complicações e estágios da cirrose, investigação de causa e doença hepática. Deste modo, destacam-se os principais exames laboratoriais de avaliação da função hepática: aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina, Gama GT, albumina, bilirrubinas total e frações e atividade de protrombina (GOMES,2019).

Pacientes com hepatite podem ser definidos como aqueles pacientes com LLA com células hepáticas anormais e testes de função (AST e/ou ALT elevados acima do limite superior dos valores laboratoriais de referência padrão) no momento do diagnóstico, as transaminases hepáticas são consideradas os testes mais sensíveis para necrose

hepatocelular (hepatite), sendo a ALT um marcador mais específico que a AST para lesão hepática (SEGAL,2010).

Inúmeros estudos randomizados estão sendo publicados, em somatório com relatos de casos, para discussão em evidência do desenvolvimento de lesões hepáticas na leucemia linfocítica aguda, os quais colocam em pauta fatores preditivos de maior incidência, valores numéricos de porcentagens de casos em determinadas instituições e necessidades de alterações de tratamento, principalmente da escolha do quimioterápico pelo risco de toxicidade hepática e conduta decorrente do envolvimento hepático (CATALÁ,2017).

Além dos marcadores de hepatite, os dados correlacionados na maior parte desses estudos foram os demográficos, como idade, sexo, etnia, o fenótipo da leucemia, análise de células B ou T, existência de envolvimento do SNC ao diagnóstico, se o paciente pertencia a alguma síndrome, como a Síndrome de Down, e se já possuía alguma doença hepática preexistente (DENTON,2018).

Atualmente, outro dado se mostrou muito importante e preditivo, o índice de massa corporal (IMC), pacientes obesos e no percentil de sobrepeso, demonstraram maiores riscos e incidência de lesões hepáticas iniciais e secundárias, assim como crianças desnutridas têm mais riscos de lesões hepáticas secundárias, principalmente na fase de quimioterapia de indução. Em um grande estudo de coorte realizado no hospital Texas Children's Cancer Center nos Estados Unidos, chegaram à seguinte conclusão: Na avaliação do desfecho primário do estudo, apenas obesidade e idade avançada (maior ou igual a 10 anos) foram preditivos significativos de hepatotoxicidade na análise multivariável (HASHMI,2019).

Outra conclusão alcançada por meios de estudos de casos de pacientes que fizeram tratamento no hospital BC Children's no Canadá, descobriram que pacientes com LLA de células T são mais propensos a apresentar hepatite do que pacientes com LLA de linhagem B (SEGAL,2010).

Em relação a casualidade da hepatite em pacientes com leucemia linfocítica aguda, existe uma especulação na qual o envolvimento hepático na LLA ao diagnóstico se deva à infiltração portal e sinusoidal direta por células leucêmicas, sendo o aumento das transaminases hepáticas consequência da necrose hepatocelular (SEGAL,2010).

Estudos demonstram que as enzimas hepáticas podem estar elevadas ao diagnóstico, em cerca de um terço dos pacientes ao diagnóstico, segundo estudos retrospectivos do Texas Children's Cancer Center nos Estados Unidos (HASHMI,2019).

Em um estudo pediátrico retrospectivo examinando hepatite no momento do diagnóstico de LLA, cerca de um terço dos pacientes apresentavam aumento das aminotransferases com bilirrubina e fosfatase alcalina normais, ou seja, valores laboratoriais compatíveis com hepatite, sem evidência de hepatite viral (HEINCELMAN, 2016).

3. MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa possui um caráter descritivo de abordagem quantitativo, do tipo documental, retrospectivo e de coorte, transversal, realizado por meio de relatórios oriundos do sistema informatizado hospitalar, na instituição referência de câncer do Oeste do Paraná, a Uopecan, entre o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2022.

A pesquisa incluiu pacientes de ambos os sexos entre 0-19 anos portadores de leucemia linfocítica aguda (LLA) que passaram por tratamento e acompanhamento no hospital referente a pesquisa. Além disso, os critérios para definição de hepatomegalia consistiram em um fígado localizado a 4 centímetros abaixo do rebordo costal direito.

Em relação enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), na investigação inicial, foram considerados valores aumentados para AST e ALT, acima de 2x o valor de referência, o qual corresponde 14 a 20 U/L e 24 a 32 UL, respectivamente, segundo a Sociedade Catarinense de Pediatria.

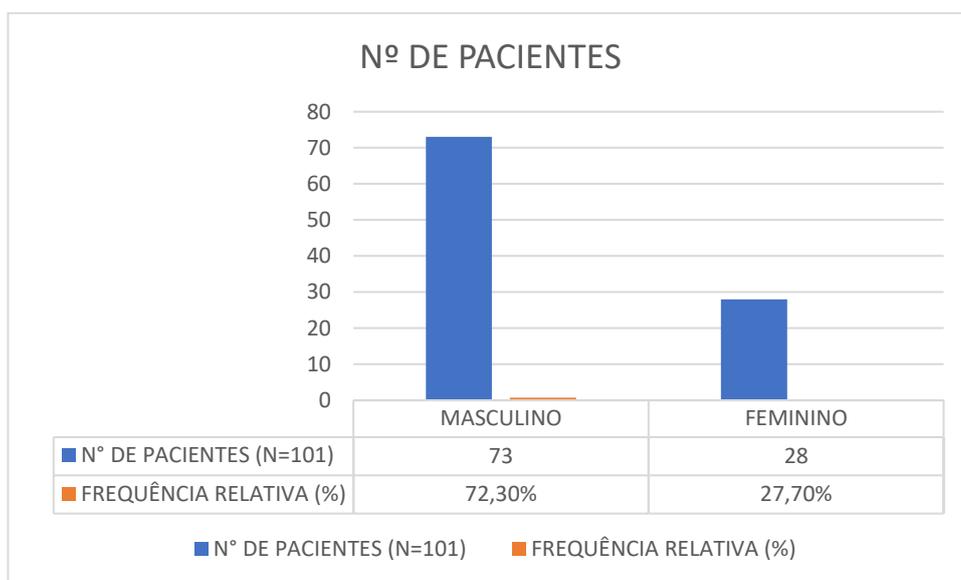
A exclusão baseia-se em pacientes de ambos os sexos acima de 19 anos que não apresentaram diagnóstico de LLA e/ou que não foram atendidos inicialmente no hospital referente ao estudo.

Este estudo foi submetido ao comitê de ética com seres humanos do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz e aprovado pelo CEP nº: 65040822.5.0000.5219.

4. RESULTADO

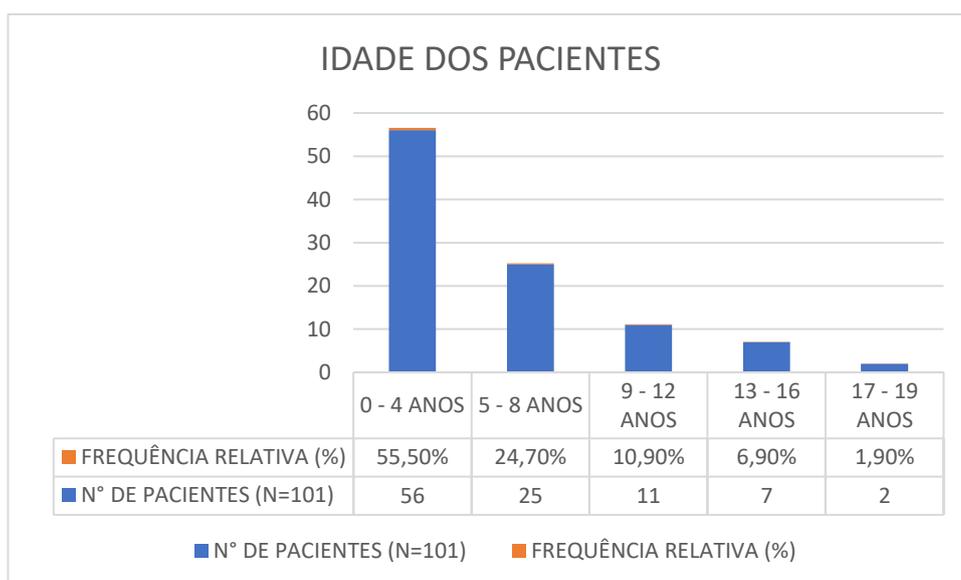
Durante o período que corresponde ao dia 01 de janeiro de 2015 até o dia 31 de dezembro de 2022, foram diagnosticados com leucemia linfocítica aguda, na instituição referência de câncer do Oeste do Paraná, a Uopecan, 101 pacientes, os quais estão distribuídos entre sexos e idades conforme os gráficos a seguir.

Gráfico 1 – Número e gênero



Fonte: Dados da pesquisa

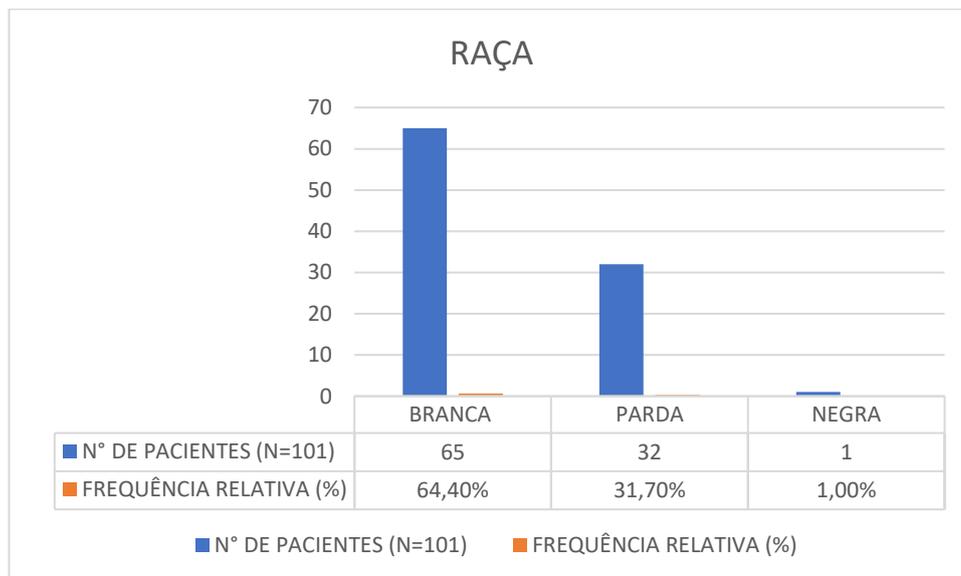
Gráfico 2 – Idade



Fonte: Dados da pesquisa

Foram 73 (72,3%) do gênero masculino e 28 (27,7%) do gênero feminino que tiveram o diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). Quanto a faixa etária, 56 (55,4%) pacientes foi diagnosticado com 0-4 anos, 25 (24,7%) entre 5-8 anos e 11 (10,9%) entre 9-12 anos e 9 (8,8%) acima dos 12 anos.

Gráfico 3 – Raça

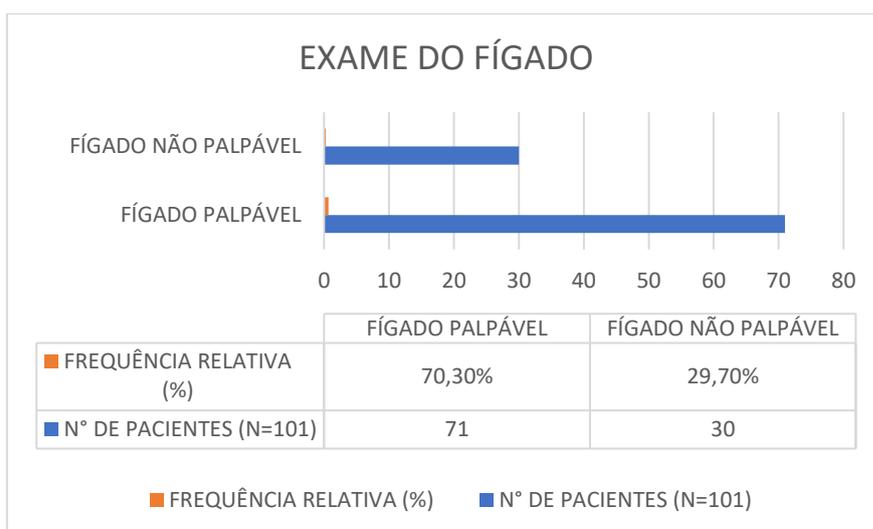


Fonte: Dados da pesquisa

Quanta a raça, a de maior prevalência foi a branca, 65 (64,4%) pacientes, seguida da parda, 32 (31,7%) e negra, 1 (1%) paciente.

A pesquisa avaliou 101 pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA), os quais passaram por uma anamnese e exame físico antes de serem realizados outros exames complementares. Em relação a palpação do abdome, as características de fígado palpável e não palpável estão descritas no gráfico 4.

Gráfico 4 – Característica da palpação abdominal

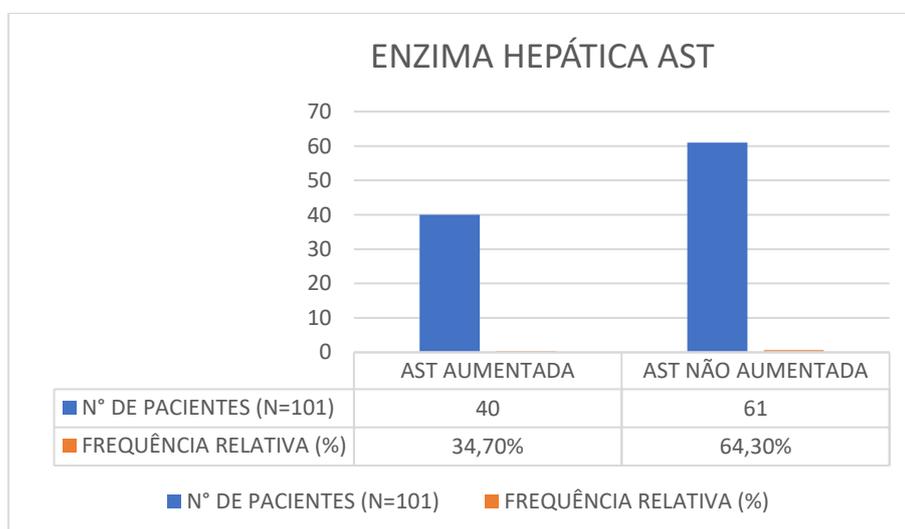


Fonte: Dados da pesquisa

Dos 101 pacientes, 71 (70,3%) pacientes, possuíam fígado palpável no exame físico inicial e outros 30 (29,7%) pacientes não possuíam fígado palpável em uma primeira investigação da LLA.

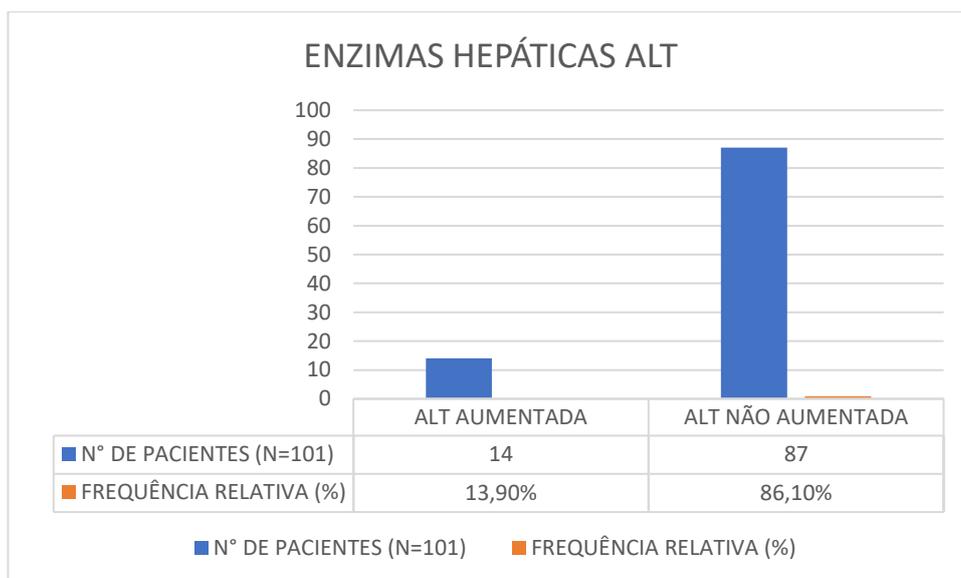
Em relação enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), os resultados dos exames estão abordados nos gráficos a seguir:

Gráfico 5 – Incidência de aumento da enzima AST



Fonte: Dados da pesquisa

Gráfico 6 - Incidência de aumento da enzima ALT



Fonte: Dados da pesquisa

A partir dos dados fornecidos pelos dois últimos gráficos, a enzima hepática AST, mostrou que 40 (34,7%) pacientes apresentaram alteração desse marcador hepático ao diagnóstico e outros 61 (64,2%) pacientes não apresentaram alteração dessa enzima na investigação inicial. Já em relação a enzima ALT, 14 (13,9%) pacientes apresentaram alteração desse marcador e outros 87 (86,1%) pacientes não apresentaram alteração dessa enzima hepática. Observamos que a enzima aspartato aminotransferase (AST) foi a que mais apresentou aumento em relação a alanina aminotransferase (ALT).

5. DISCUSSÃO

Observamos que 40 (34,7%) pacientes possuíam a enzima AST acima dos valores de referência, enquanto a enzima ALT se encontrava aumentada em 14 (13,9%) pacientes. A partir desses dados, fica evidente que a enzima AST possui uma sensibilidade maior em relação a enzima ALT em pacientes com leucemia linfocítica aguda. Como essa enzima (AST) são consideradas mais sensíveis para necrose hepatocelular (hepatite), isso demonstra que na LLA possa causar algum grau de comprometimento e danificar a célula hepática causando um certo grau de hepatite, demonstrado pelo aumento dessa enzima.

Já a enzima ALT, que é mais específica quando há lesão do hepatócito, o seu aumento ocorreu em menor frequência em relação à AST. Isso pode demonstrar que na LLA possa haver um o comprometimento hepático sem dano celular. (SEGAL,2010).

Além disso, ficou evidenciado que 71 (70,3%) pacientes possuíam fígado palpável ao diagnóstico e outros 30 (29,7%) pacientes não possuíam fígado palpável no exame físico. Tal fato, mostra que no momento da investigação dos pacientes com LLA, as manifestações extracelulares, podem ser evidenciadas, que nesse caso, o fígado já pode ter tido algum grau de comprometimento.

Em relação aos outros dados analisados, em relação a idade dos pacientes, mostra-se, que os indivíduos do sexo masculino, em torno de 73 (72,2%) indivíduos possui uma maior prevalência do que em relação aos indivíduos do sexo feminino, cujo prevalência nesse estudo corresponde em cerca de 28 (27,7%), dos pacientes que apresentaram diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (N=101). Um estudo publicado pela revista Cubana de hematologia, mostra uma análise de pacientes diagnosticados com LLA, o qual mostrou naquela população em estudo, uma prevalência de 60% dos pacientes do sexo masculino e 40% do sexo feminino (FIGUEROA,2021). Isso mostra que apesar da população residir em locais distintos, a prevalência do sexo masculino, sendo a mais atingida pela patologia se mostra igual em ambos os locais.

Observamos uma maior incidência da doença na faixa etária de 0-4 anos, tendo uma prevalência de 56 (55,4%) pacientes, mostrando que a LLA é uma doença, a qual atinge em grande parcela a população pediátrica, principalmente, na faixa etária inicial da vida. Um estudo com base no levantamento de dados do INCA (Instituto Nacional de Câncer), mostrou um cenário geral de todo território Brasileiro, ficando evidenciado que a maior incidência de LLA se encontra em população pediátrica, entre 2 e 5 anos de idade (SOARES,2019). Observa-se, então, que a prevalência da LLA em pacientes com faixa etária abaixo de 14 anos, encontra-se prevalente não apenas na população estudada pelo hospital da pesquisa, mas também em todo território nacional.

A partir da análise entre as raças dos pacientes da pesquisa, ficou nítido a prevalência da raça branca, contando com cerca de 65 (64%) dos pacientes, seguido de 32 (31,7%) dos indivíduos de raça parda e menos de 1% da raça negra. Segundo os dados do INCA, a raça que possui a maior prevalência de indivíduos com LLA, é a raça branca, confirmando dessa forma, os achados da pesquisa em análise (POZZER, 2022).

Sendo assim, quando há um conhecimento desde da história clínica do paciente, com as informações de idade, sexo, raça, aliado aos achados de exame físico e exames complementares existe a formação de um padrão de prevalência de população atingida pela essa doença, mostrando-se, que é uma patologia que predomina em pacientes pediátricos entre a faixa etária de 0-4 anos de idade, da raça branca, que no momento do

diagnóstico possuíam hepatomegalia e marcadores enzimáticos de lesões hepáticas alterados. Dessa forma, quando à uma análise desses dados, pode-se, criar novas maneiras de manejo e terapia para combater essa patologia, visando diminuir sua prevalência ou quando diagnosticada ter tratamentos menos agressivos e com maior taxa de resolução da doença, priorizando a qualidade de vida do paciente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente na população pediátrica, se apresenta de forma multisistêmica e que também compromete a função hepática. Dessa forma, avaliar a função do fígado por meio de exame físico, caracterizando a presença ou não de hepatomegalia, e exames laboratoriais para identificação da funcionalidade das enzimas transaminases (AST e ALT), corresponde a métodos de diagnóstico para avaliação adequada desses pacientes.

Conhecer o envolvimento hepático e a sua disfunção ao diagnóstico de crianças e adolescentes com LLA, poderá alertar os profissionais da saúde, de que a hepatite pode ser um sinal laboratorial ao diagnóstico de LLA.

Quanto mais informações relacionadas ao envolvimento dessa doença em diferentes órgãos, maior probabilidade de se contribuir com o diagnóstico precoce e com isso melhorar prognóstico e aumentar as chances de cura.

REFERÊNCIAS

FORD, J; RAINEY, S; HANSON, K; KENDHARI, H. Acute lymphoblastic leucemia presenting as cholestatic jaundice in a 7-year-old boy. **Sage Open Medical Case Reports**. Volume 7. 2019.

HEINCELMAN, M; KARAKALA, N; ROCKEY, D.C; Acute lymphoblastic in a young adult presenting as hepatitis and acute kidney injury. **Journal of Investigative Medicine High**. Julho-Setembro 2016.

SOARES, G.M; CARMO, E.J; BRUTUS, J.N. Diagnóstico da leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. **BIUS- Boletim Informativo Unimotrisaúde em Sociogerontologia**. Ed.14. Janeiro 2019.

IKEUTI, P.S; BORIM, L.N.B; LUPORINI, R.L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Pág: 45-48.Edição 28, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. **Manual LLA - Tudo sobre a Leucemia Linfóide Aguda**. 2021. Disponível em: [Manual-de-LLA.pdf \(abrale.org.br\)](http://abrale.org.br).

SMITH, H.O.P. Clinical features and treatment of lymphoblastic leucemia. **Pediatric Hematology**. Publicado por Blackwell. Editora BISO. Página: 450-481. Massachusetts. 2006

SEGAL, I; RASSEKH, S.R; BOND, M.C; SENGER, C; et al. Abnormal Liver Transaminases and Conjugated Hyperbilirubinemia at Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatr Blood Cancer**. Edição 55. Página: 434-439. 2010.

GOMES, B.T.L; SOUZA, F.A.P; PEREIRA, I.S; PORTELA, B.Y.M; et al. Avaliação da função hepática: uma revisão bibliográfica. **Mostra Científica em Biomedicina**. Edição 4. 2019

CATALÁ, M; OCQUETEAU, M; SARMIENTO, M; Leucemia linfoblástica aguda con grave alteración hepática como manifestación inicial. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. **Revista médica de Chile**. Edição 145. Página: 804-807. 2017

DENTON, C.C; RAWLINS, Y.A; OBERLEY, M.J; BHOJWANI, D; et al. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leucemia treated according to contemporary regimens. **Pediatr Blood Cancer**. Edição 65; Março 2018.

HASHMI, S.K; NAVAI, S.A; CHAMBERS, T.M; SCHEURER, M.E; et al. Incidence and predictors of treatment-related conjugated hyperbilirubinemia during early treatment phases for children with acute lymphoblastic leucemia. **The American Society of Pediatric Hematology/Oncology**. Outubro, 2019.

MERCADO, C.A.G; CARDONA, A.M.S; CANTILLO, D.E.P; LARGO, M.C. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con câncer pediátrico. **Universidad y Salud**. Antioquia. Edição 22; Página: 112-119. 2020. DOI:10.22267//rus.202202.182

FIGUEROA, J.A.S; RODRIGUEZ, L.D.P; MAMPOSO, J.C.V. Disfunción orgánica en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el Instituto de Hematología e Inmunología. **Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, Ciudad de la Habana, v. 37, n. 3, ed: 1418 ,sept ,2021. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300001. Acesso em 20 jun. 23

PERIN, N.M.M. Avaliação laboratorial do fígado. Departamento Científico de Hepatologia. **Sociedade Catarinense de Pediatria**. 01 de dezembro de 2021. Disponível em: <http://www.scp.org.br/wp-content/uploads/2021/12/dc-avaliacao-laboratorial-figado.pdf>. Acesso em: 02/07/23

POZZER, Y. M. P; TAVARES, D. S; DALLACQUA, D. S. V. Análise clínica da leucemia linfocítica aguda no contexto infantojuvenil. **REVISTA FIMCA**, volume: 9(3), página: 9-11. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37157/fimca.v9i3.569>

