

Leucemie Acute in età pediatrica

Chiara Messina

U.O.C. CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITA' DI PADOVA



LEUCEMIE ACUTE IN ETA' PEDIATRICA

Obiettivi della lezione

- che cos'è una leucemia
- epidemiologia delle LA in età pediatrica
- segni e sintomi
- inquadramento diagnostico
- principi di terapia

Fattori di rischio per tumori pediatrici

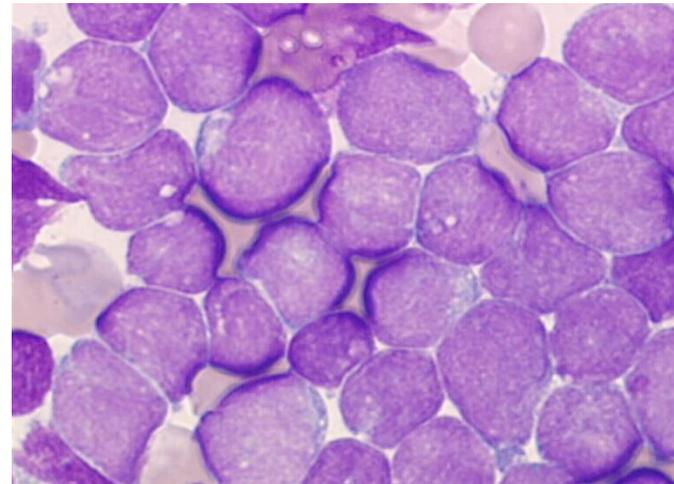
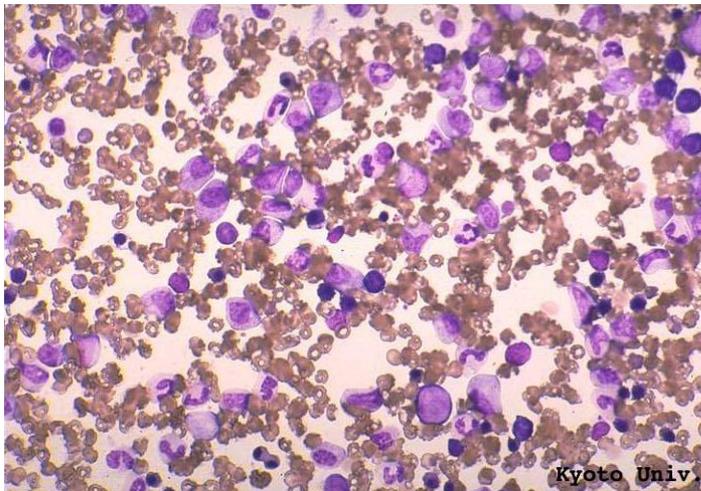
Tipo di tumore	Fattore di rischio	Commento
LLA	Radiazioni ionizzanti	Diagnosi prenatale, irradiazione terapeutica, incidenti nucleari
	Agenti chimici	Pesticidi, Benzene; Diossina, ...
	Anomalie genetiche	S. Down (R ↑ 20 volte) Neurofibromatosi tipo 1, S. di Bloom, Ataxia-teleangectasia, ID, deficit DNA repair Sindrome di Shwachman, Malattia di von Hippel-Lindau, Sindrome di Klinefelter
LMA	Anomalie genetiche	S. Down, NF1, monosomia 7
	Agenti chemioterapici Agenti chimici	Alchilanti, epidopodofilotossine, solventi, pesticidi
NHL	Immunodeficienze	S. Immunodeficienze congenite o acquisite, terapia immunosoppressiva
	Infezioni	EBV (Linfoma di Burkitt)
HD	Infezioni	EBV

leukos emos = sangue bianco

Malattia neoplastica dei tessuti emopoietici caratterizzati da:

proliferazione neoplastica, clonale, automantenuta, dei tessuti linfoidei o mieloidi con un aumento della proliferazione cellulare, una diminuzione della differenziazione e una alterazione dell' apoptosi

- **Acute** → proliferazione delle cellule incapaci di differenziarsi
- **Sede di insorgenza** → midollo osseo



PRESENTAZIONE CLINICA

Segni e sintomi di *insufficienza midollare*.

- **Segni** → petecchie, porpora, emorragie, infezioni, pallore cutaneo, linfadenomegalia, epatosplenomegalia.
- **Sintomi** → astenia, anoressia, febbre, dolori ossei, difficoltà respiratoria
- **Interessamento del SNC all'esordio** → 5 % di casi soprattutto se età < 2 anni → cefalea, vomito, edema della papilla, paralisi del sesto o settimo nervo cranico, convulsioni
- **Interessamento testicolare all'esordio** → raro, in genere compare durante il decorso della malattia → dolore testicolare, tumefazione testicolare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Anemia ndd
- Mononucleosi
- Toxoplasmosi
- CMV
- Porpora idiopatica trombopenica
- Anemia aplastica
- Malattia reumatica
- Artrite reumatoide
- Osteomielite
- LNH-MH
- NB
- RMS
- Retinoblastoma

LEUCEMIE ACUTE

Sintomatologia clinica %

	LLA	LANL
Pallore	55	25
Perdita di peso	13	22
Stanchezza	50	19
Anoressia	33	22
Febbre	61	34
Diatesi emorragica	48	18
Dolori osteoarticolari	23	18
Difficoltà di deambulazione	15	-
Dolori addominali	19	13
Adenopatia	50	14
Splenomegalia	63	>50
Epatosplenomegalia	68	>50

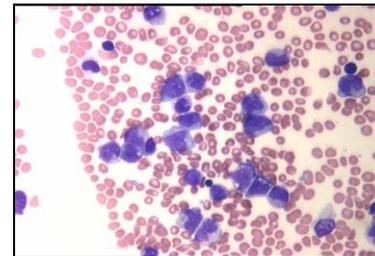
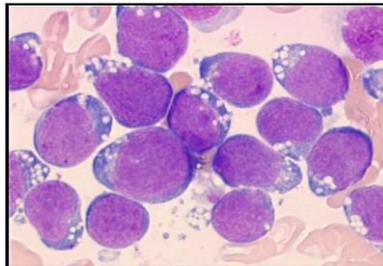
DIAGNOSI

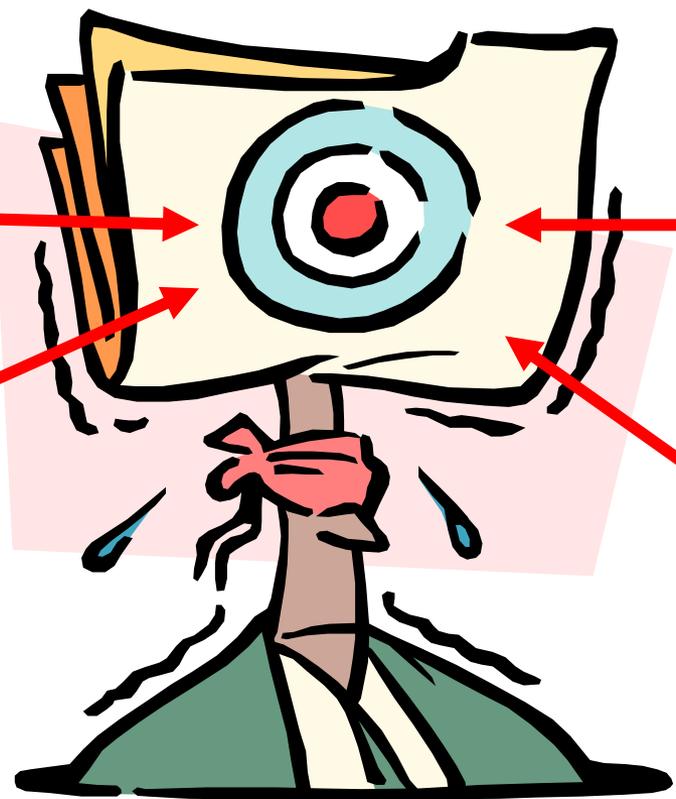
Esami I livello

- Esame emocromocitometrico con formula e conta piastrinica
- Striscio periferico
- Funzionalità renale (azotemia, creatininemia, uricemia, elettroliti)
- LDH
- Prove di coagulazione + FDP

Esami di II livello

- AGOASPIRATO MIDOLLARE eseguito in sedazione in cresta iliaca (posteriore, anteriore)
 - sterno, femore, tibia fino 2 aa solo in casi eccezionali
- valutazione: morfologia, citochimica, immunofenotipo, citogenetica, biologia molecolare
- Rachicentesi eseguita in sedazione → esame microscopico, biochimico, citocentrifugato





Morfologia

Citogenetica

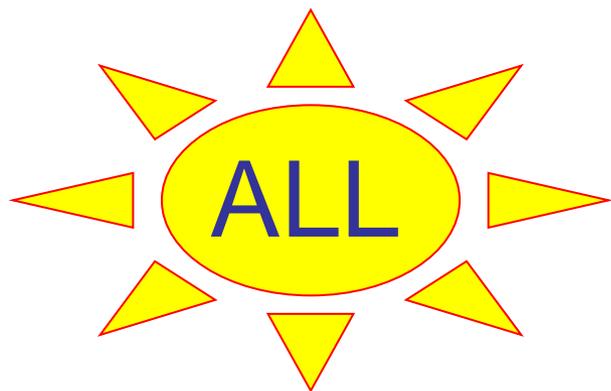
Citochimica

**Genetica
Molecolare**

Immunofenotipo

Genomica

Proteomica



?



Diagnosi

?

Prognosi

TECNICHE DIAGNOSTICHE

- MORFOLOGIA MGG
- CITOCHIMICA PEROSS < 3% LAL
>3% LAM
- IMMUNOFENOTIPO ESTERASI ASPECIFICHE
- DNA INDEX
- BIOLOGIA MOLECOLARE
- CITOGENETICA

IMMUNOLOGIA PANNELLO OBBLIGATORIO

CD45 per GB

CD8 per LT

CD7 per LT

CD5 per LT

CD34 per blasti

CD3 per LT

CD19 per LB

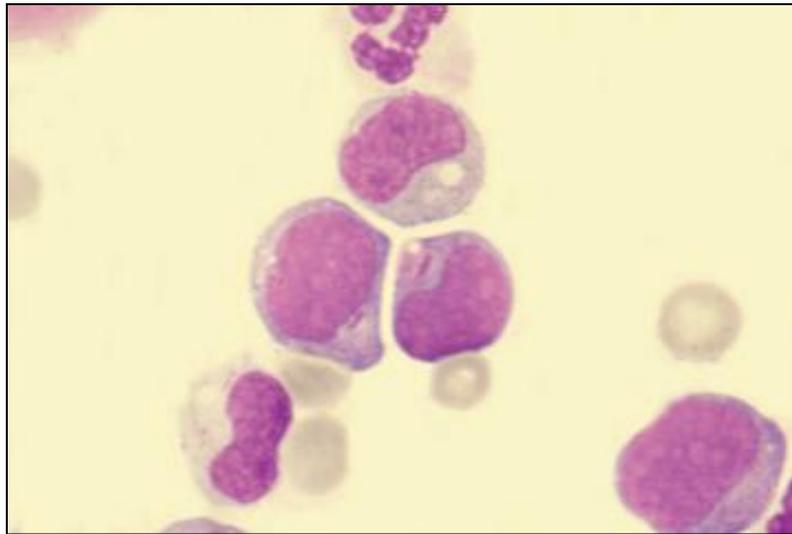
DIAGNOSI

Valutazione clinica basale e dell'estensione tumorale

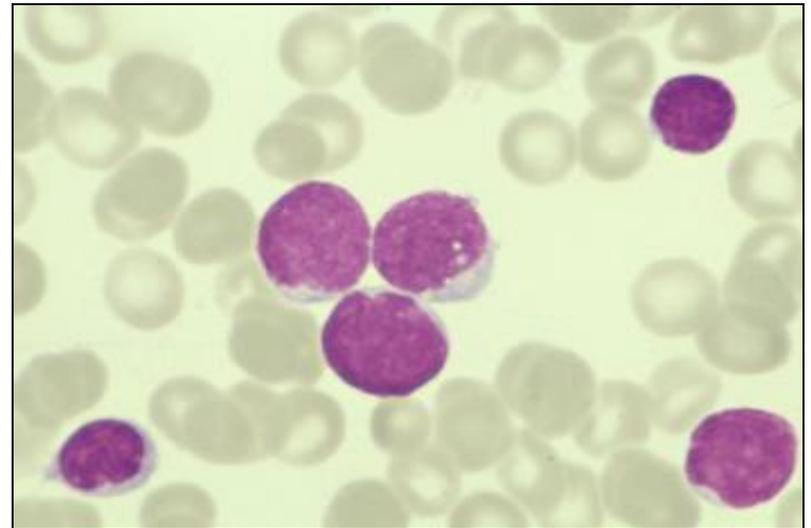
- Anamnesi ed esame obiettivo
- Radiografia torace
- Rachicentesi eseguita in sedazione Ecografia addominale
- TAC cerebrale /RMN cerebrale
- TAC toracica in casi particolari
- ECG-Ecocardio
- Visita neurologica + oculistica, fundus oculi
- Screening per malattie infettive in corso o pregresse

Caratteristiche morfologiche differenziali

Blasti mieloidi



Blasti linfoidi



Rapporto N/C

Citoplasma

Nucleo

Altro

Basso

Granuli azurofilari, c. Auer

Cromatina lassa;

1-4 nucleoli evidenti

**Possibili alterazioni
displastiche associate**

Elevato

Agranulato

Cromatin Aaddensata;

1-3 nucleoli indistinti

**Assenza di displasia
granulocitaria**

CLASSIFICAZIONE IMMUNOLOGICA

75%	<p>Linea B*</p> <p>LLA-pro-B (BI) LLA-common (BII) LLA-pre-B (BIII) LLA-B (BIV)</p>	<p>CD19+ e/o CD79a+ e/o CD22+ non vi è espressione di altri antigeni B CD10+ IgM citoplasmatiche catene k o λ citoplasmatiche o di superficie</p>
14%	<p>Linea T**</p> <p>LLA-pro-T (TI) LLA-pre-T (TII) LLA-T corticali (TIII) LLA-T mature (TIV) LLA-T α/β+ (gruppo a) LLA-T γ/δ+ (gruppo b)</p>	<p>CD3 citoplasmatico/di membrana CD7+ CD2+ e/o CD5+ e/o CD8+ CD1a+ CD3+ di membrana, CD1a- anti-TCR α/β+ anti-TCR γ/δ+</p>
	<p>LLA con espressione di antigeni mieloidi</p>	<p>My+</p>

* Positive ad almeno 2 dei 3 marcatori. Sono inoltre TdT+ e HLA-DR+, ad eccezione del sottotipo BIV, in genere TdT-.

** Sono in genere TdT+, HLA-DR-, CD34-.

Leucemia Acuta Linfoblastica in età pediatrica

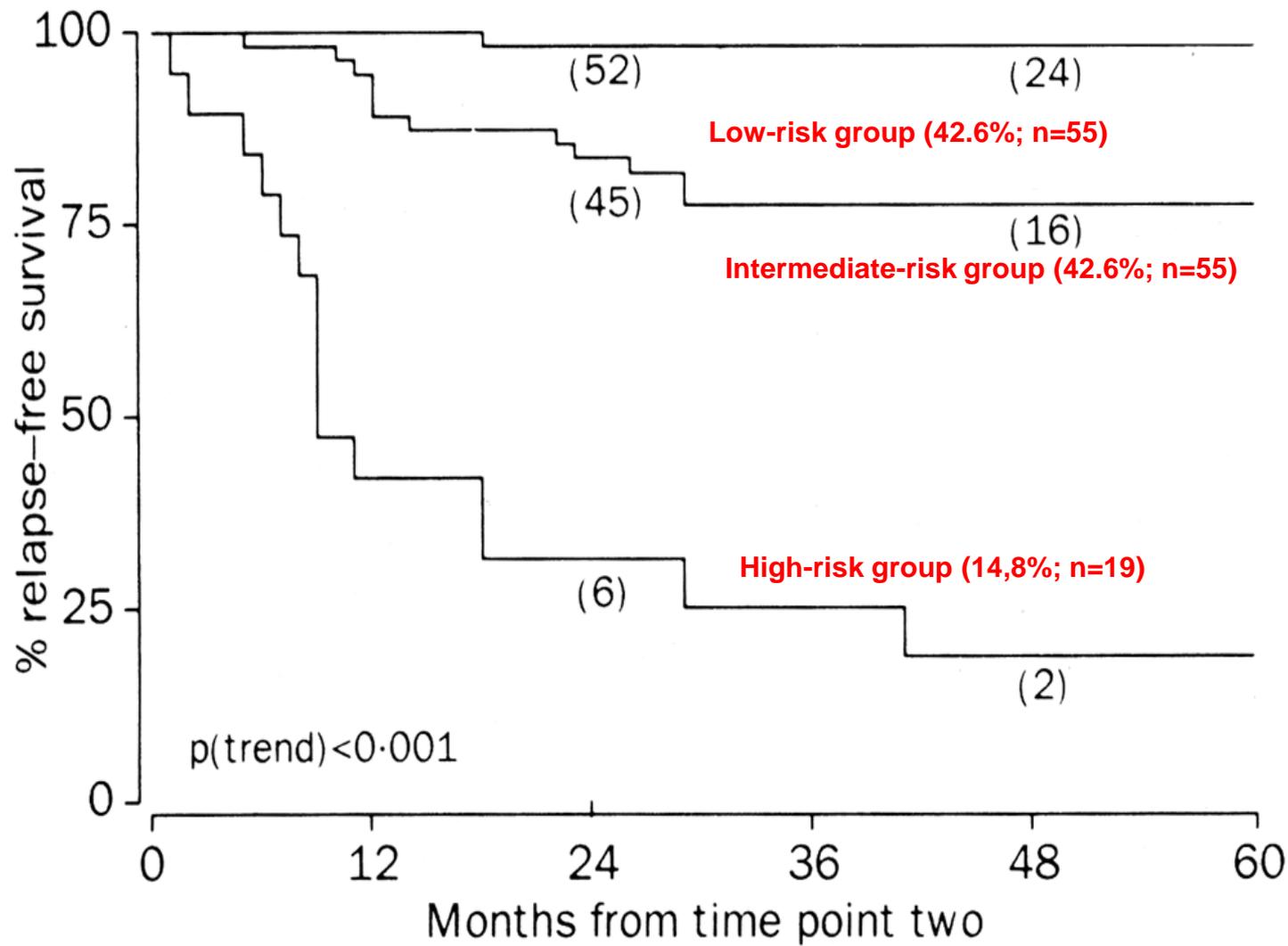
Fattori prognostici statici

- Età
- Globuli bianchi
- Sesso
- Etnia
- Morfologia
- Caratteristiche biologiche e molecolari:
 - *Immunofenotipo*
 - *Ploidia*
 - *Traslocazioni*

Leucemia Acuta Linfoblastica in età pediatrica

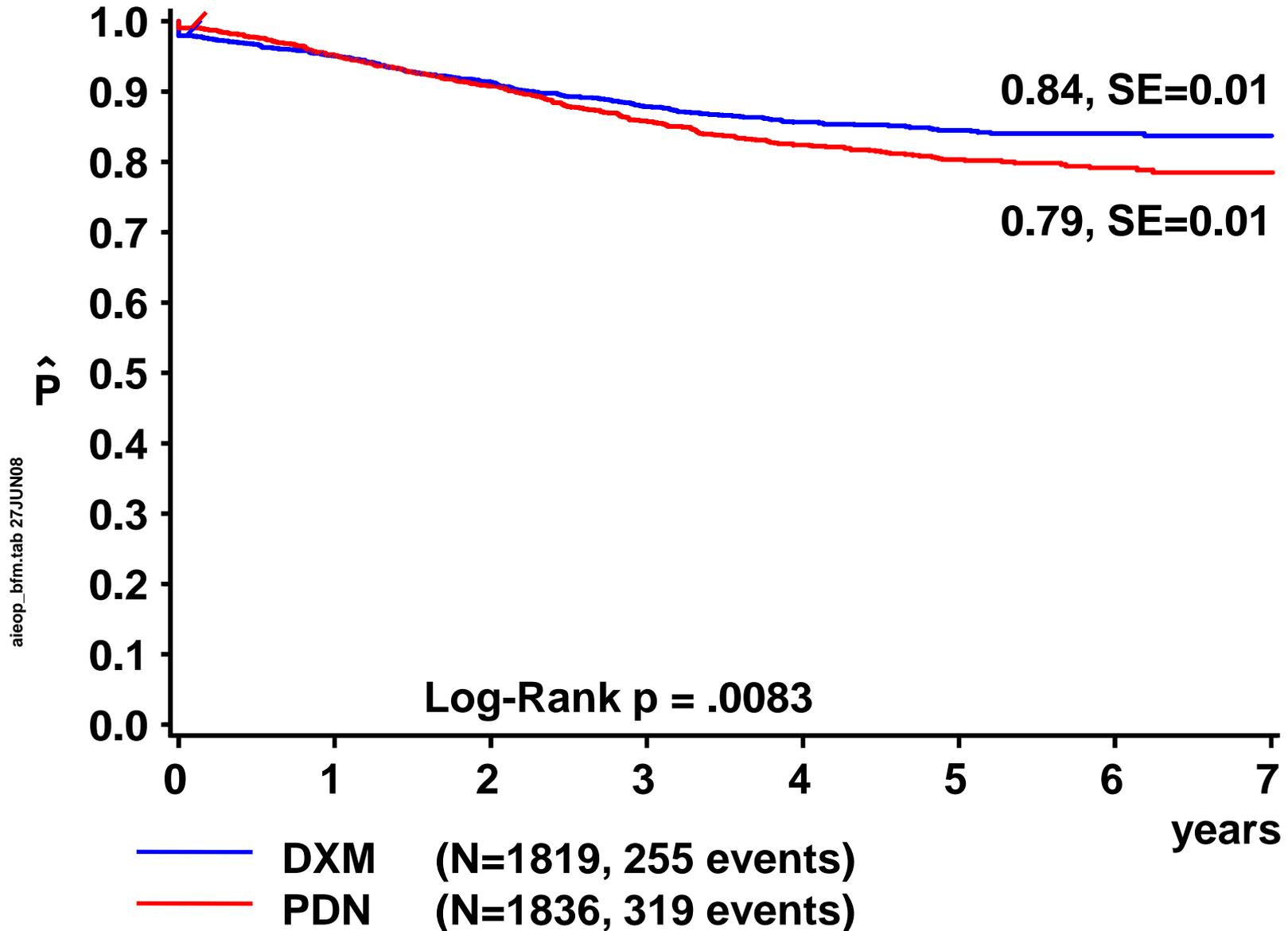
Fattori prognostici dinamici

- Numero assoluto dei blasti al +8
- % blasti al +15 (citofluorimetria)
- Malattia Residua Minima (+33 e +78)



AIEOP-BFM ALL 2000: DXM vs PDN (ITT)

Event-free survival (6 years)



AIEOP-BFM ALL 2000
pSurvival (6 yrs)
Pred Good-Response

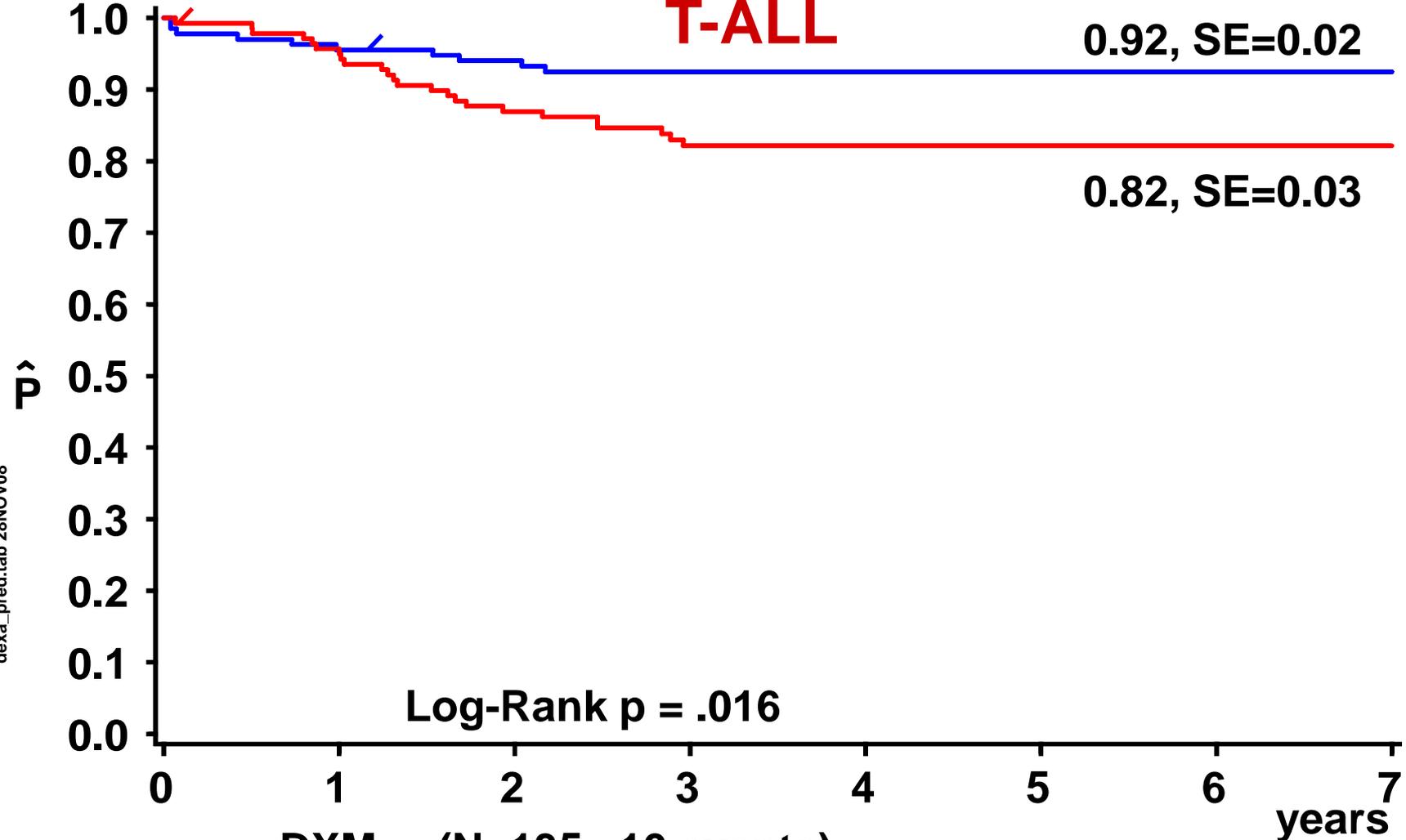
T-ALL

0.92, SE=0.02

0.82, SE=0.03

Log-Rank p = .016

dexa_pred.tab 28NOV08



- DXM (N=135, 10 events)
- PDN (N=140, 24 events)

Leucemia Acuta Linfoblastica in età pediatrica

Definizioni di Malattia e Localizzazioni

- **LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA:** presenza di almeno il 25% di blasti di origine linfoide nell'aspirato midollare.
- **LOCALIZZAZIONE AL MEDIASTINO:** massa mediastinica $> 1/3$ del diametro toracico a livello di D5 (Mediastino/Torace > 0.33).
- **LOCALIZZAZIONE AL SNC:** presenza di GB liquorali $> 5/\text{mmc}$ (con blasti nel citocentrifugato liquorale) o di deficit di nervi cranici o di localizzazione al tessuto cerebrale.
- **LOCALIZZAZIONE TESTICOLARE:** aumento volumetrico uni- o bilaterale dei testicoli $> 2\text{DS}$ valutato con orchidometro di Prader con caratteristiche cliniche di infiltrato leucemico.

Santuari

- SNC
- Testicoli
- HDMTX, HD ARA-C
- Rachicentesi medicate
- RT per profilassi craniale utilizzata per VHR

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Modalita' di trattamento di una malattia neoplastica

- Studiato da esperti dell'argomento sulla base delle migliori esperienze internazionali
- Riconosciuto ufficialmente dalle associazioni mediche scientifiche e dal comitato etico
- Indica gli accertamenti necessari per corretta diagnosi
- Prevede tipo, dosi, ritmi della chemioterapia
- Prevede studi di ricerca clinica
- Suggerisce comportamento medico

**E' DIMOSTRATO CHE PAZIENTI TRATTATI CON
PROTOCOLLI SCIENTIFICI HANNO PROGNOSI MIGLIORE**

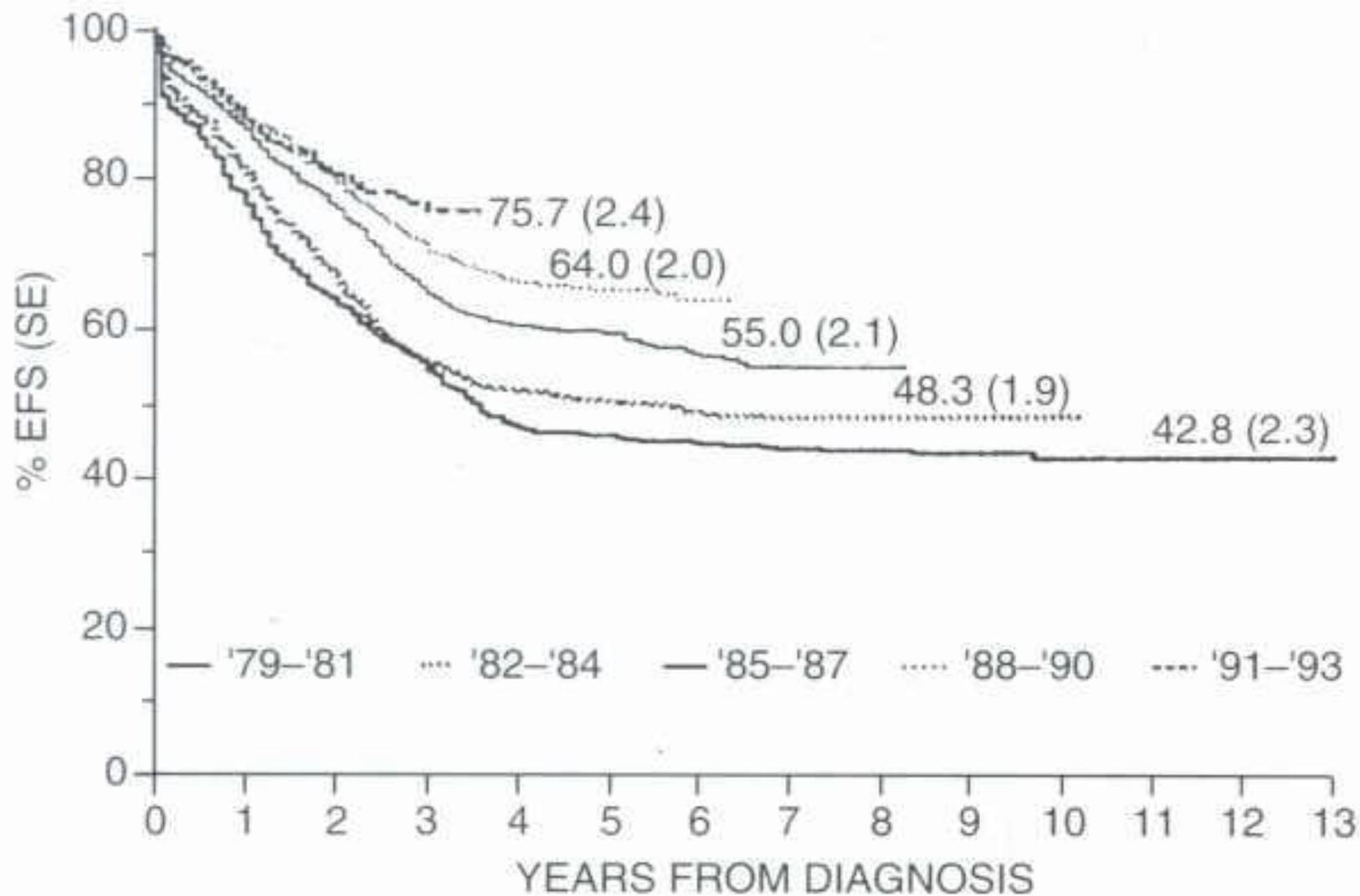
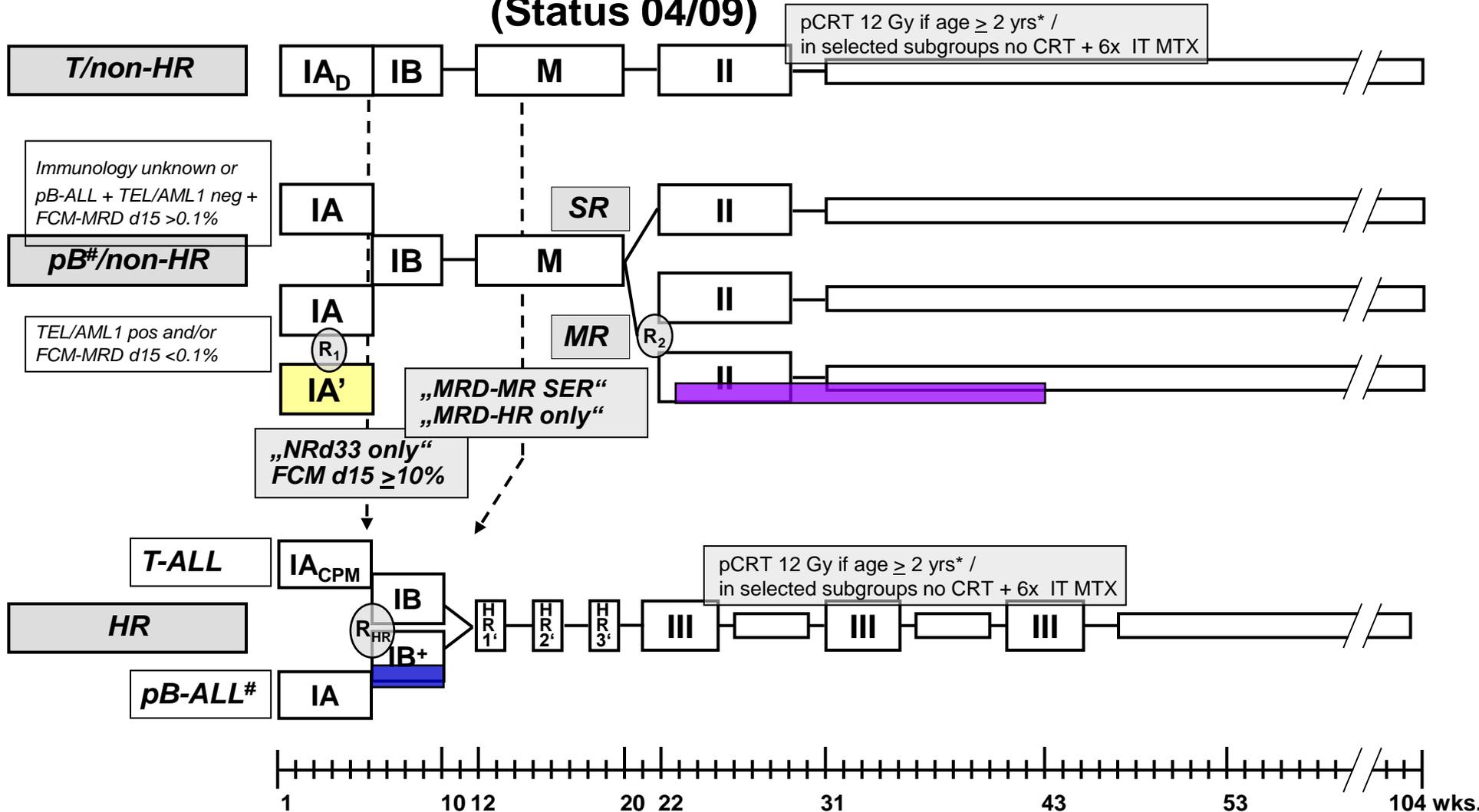


FIGURE 2 Event Free Survival (EFS) rates and Standard Error (SE) by periods of three years in children with ALL treated with AIEOP protocols from 1979 to 1993.

AIEOP-BFM ALL 2009

(Status 04/09)



IA Prot. IA with 4 DNR doses
(day 8, 15, 22 and 29)

IA' Prot. IA with 2 DNR doses
(day 8 and 15)

PEG-ASP 2500 IU/m² every 2 weeks, over 20 weeks in total

PEG-ASP 4 x 2500 IU/m² over 4 weeks

or immunophenotype unknown

* in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy/18 Gy (dose age-adapted)

STRATIFICAZIONE in Gruppi di Rischio

• Rischio standard

- Buona risposta al Prednisone < **1000 blasti / mm³ nello striscio periferico g +8**
- Immunofenotipo +15 (Midollo)
- non t(9;22) o non t(4;11)
- CR al +33 (Midollo)
- MRD neg

• Rischio medio

- Buona risposta al Prednisone < **1000 blasti / mm³ nello striscio periferico g +8**
- Immunofenotipo +15 (Midollo)
- non t(9;22) o non t(4;11)
- CR al +33 (Midollo)
- MRD pos tp 1 o 2 e pos < 10³ tp 2

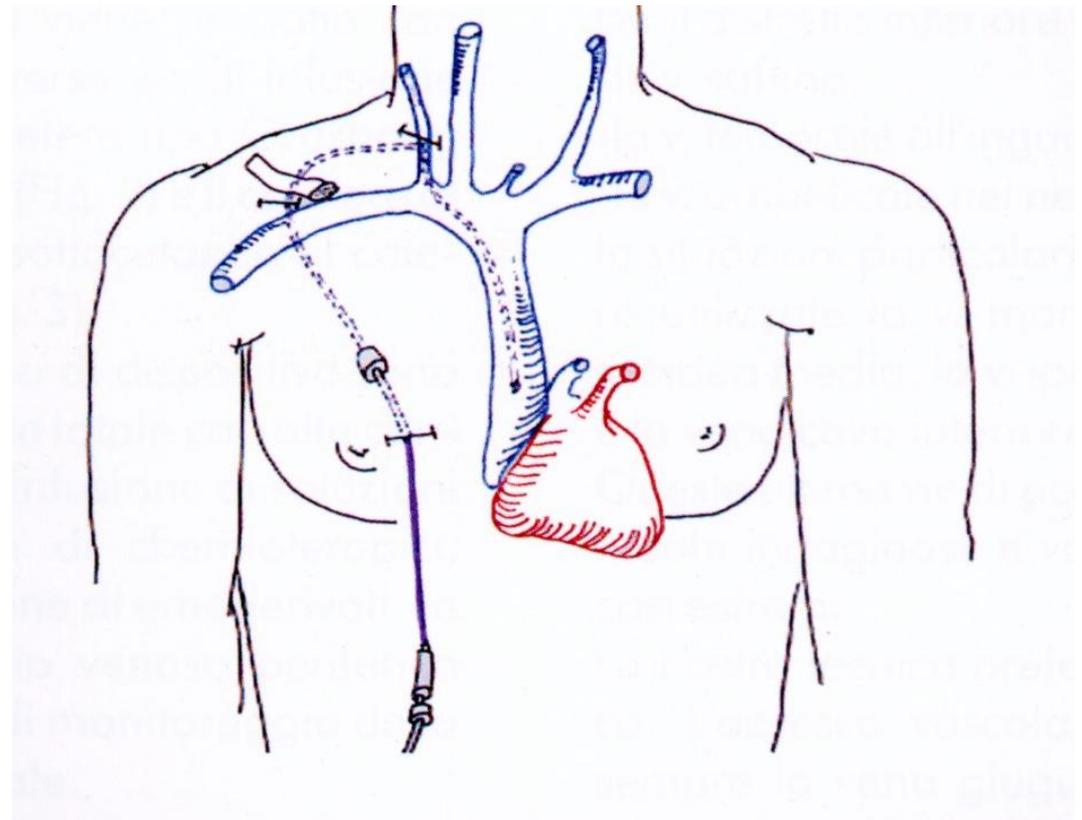
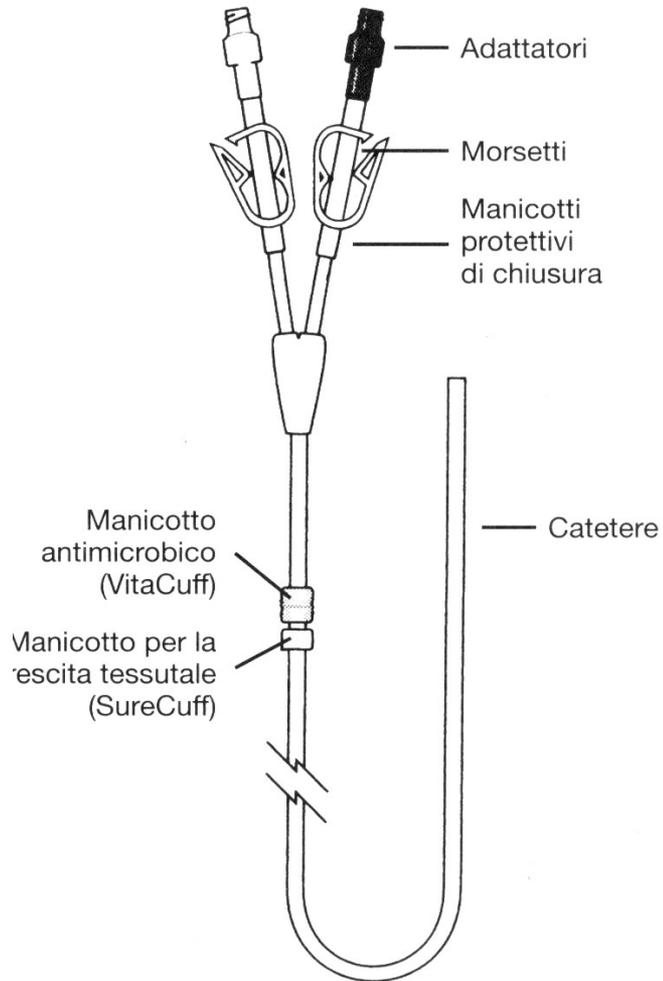
• Alto rischio

- non risposta al prednisone > **1000 blasti / mm³ nello striscio periferico g +8**
- Immunofenotipo +15 (Midollo)
- t (9;22) o t (4;11)
- non CR al g. +33 (Midollo)
- MRD pos \geq 10³ tp 2

Leucemie particolari

- LLA Ph + trattamento con CT e “farmaci intelligenti “ inibitori tirosin Kinasi (*glivec*, *dasatinib et*)
- Infants < 1 anno

CATETERE VENOSO CENTRALE CVC



Cardini del trattamento LLA

Induzione della remissione, I parte

Farmaci utilizzati: PDN/Dexa, VCR, DNM, L-asi peghilata,
Rachicentesi con MTX

durata 33 giorni

II parte

EDX, 6MP, 4 bocchi ARA-C, Rachicentesi con MTX

Durata 64 giorni

% RC 98%

Consolidamento

6MP, 4 blocchi HDMTX 5 gr/mq, Rachicentesi con MTX

Reinduzione

Simile induzione, basata sulla teoria di Norton e Simon, 1976

Mantenimento

Citoriduzione continuativa con 6MP, MTX, Rachicentesi con MTX se non RT

Durata totale trattamento 24 mesi

Effetti collaterali

- Mucosite
- Perdita dei capelli
- Enterite
- Congiuntivite da Ara-C (*collirio*)
- Prevenzione emorragie mestruali con Decapetlyl (Triptorelina, GnRH analogo)

Altro ...

Terapia di supporto :

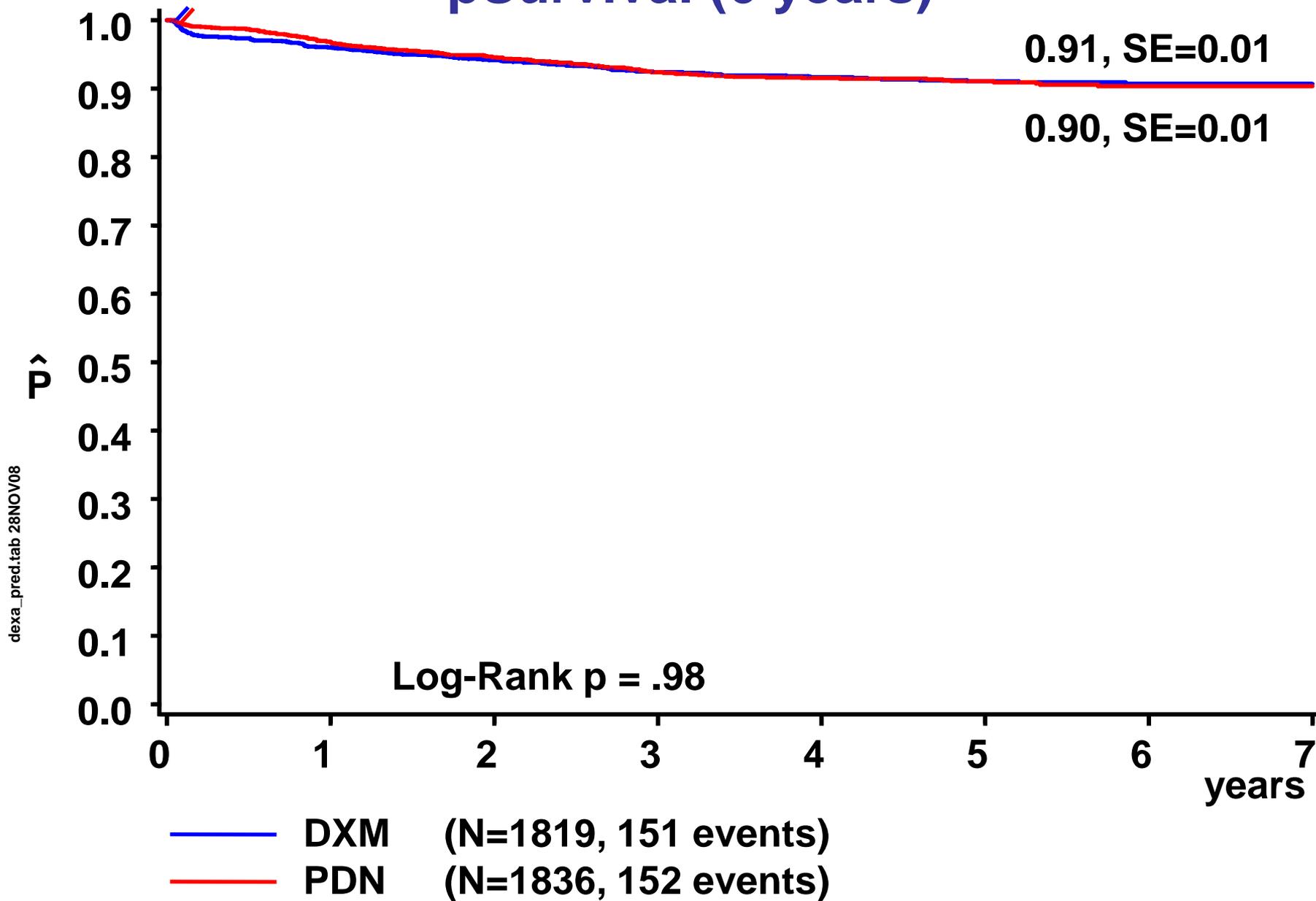
- Sangue irradiato e deleucocitato
- Piastrine da aferesi irradiate deleucocitate
- Immunoglobuline
- Fattori di crescita (*casi selezionati*)

Attenzione

- Prevenzione dell'infezione da *Pneumocystis carinii* o *jirovecii* (Bactrim)
- Obbligo di ospedalizzazione in regime di ricovero x febbre e neutropenia
- Isolamento stretto
- Antibiotici, Antifungini, G-CSF in casi selezionati
- Cardiopatia da antracicline
- Sistema endocrino se RT craniale

AIEOP-BFM ALL 2000

pSurvival (6 years)



La recidiva

S1
(5% dei pazienti)

- Ricadute extramidollari tardive

EFS 77%

S2
(55% dei pazienti)

- Ricadute extramidollari precoci
- Ricadute extramidollari molto precoci
- Ricadute midollari o combinate tardive non-T
- Ricadute combinate precoci non-T

EFS 36%

S3
(15% dei pazienti)

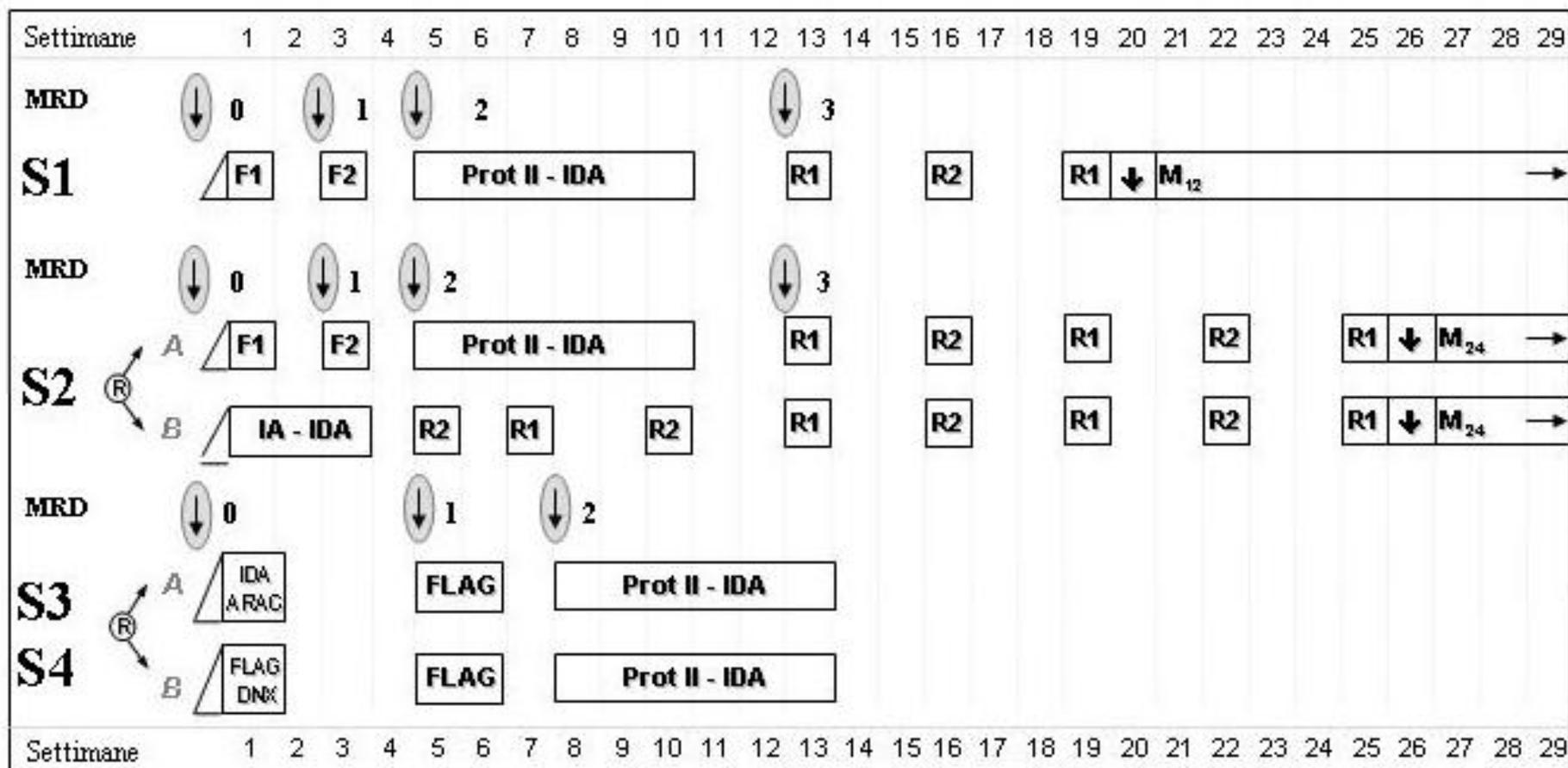
- Ricadute midollari precoci non-T

EFS <5%

S4
(25% dei pazienti)

- Ricadute midollari o combinate molto precoci
- Ricadute midollari di LLA ad immunofenotipo T, indipendentemente dal tempo di recidiva

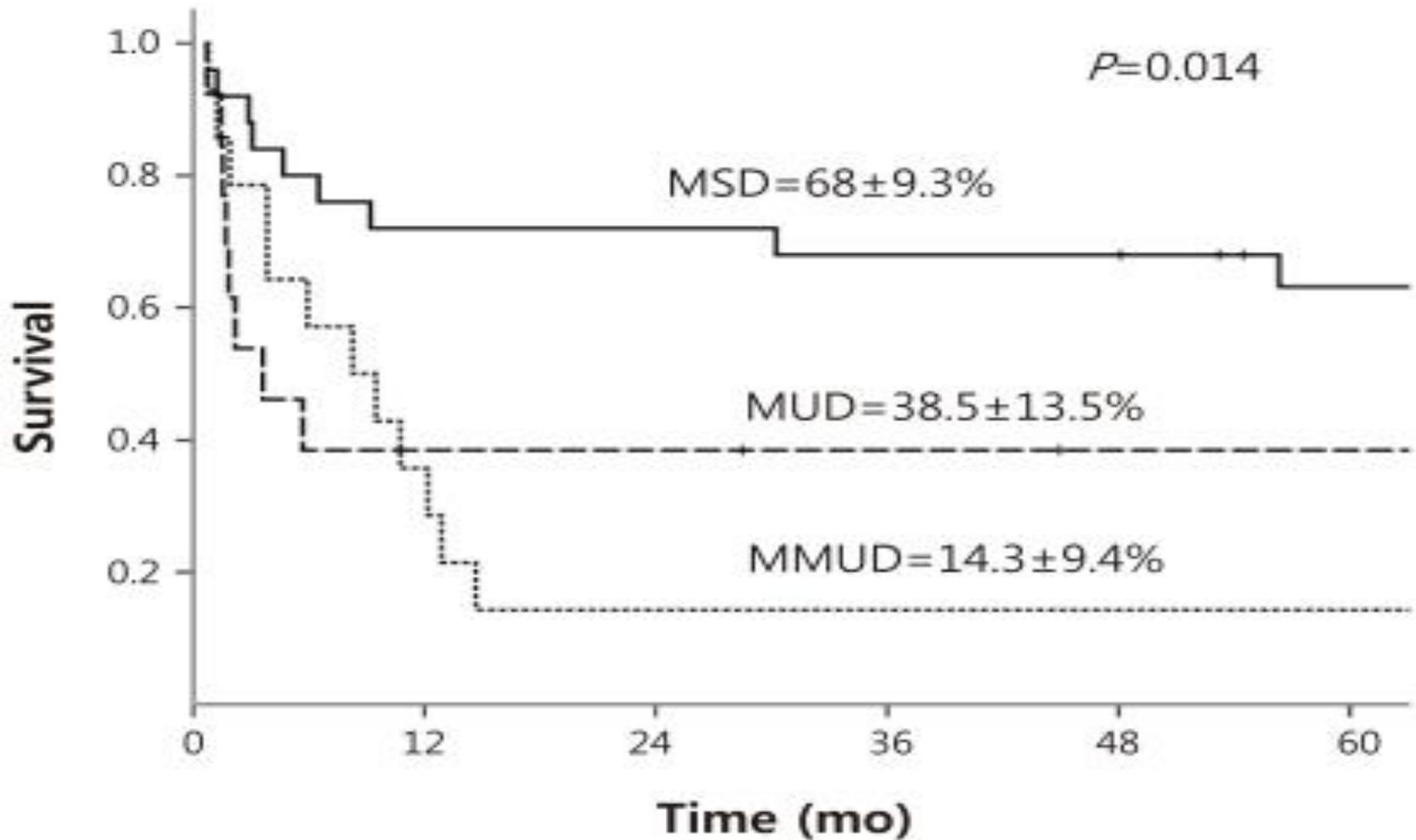
EFS <5%



↓ **Valutazione MRD prima del TMO**

TCSE per LLA

EFS a 5 anni



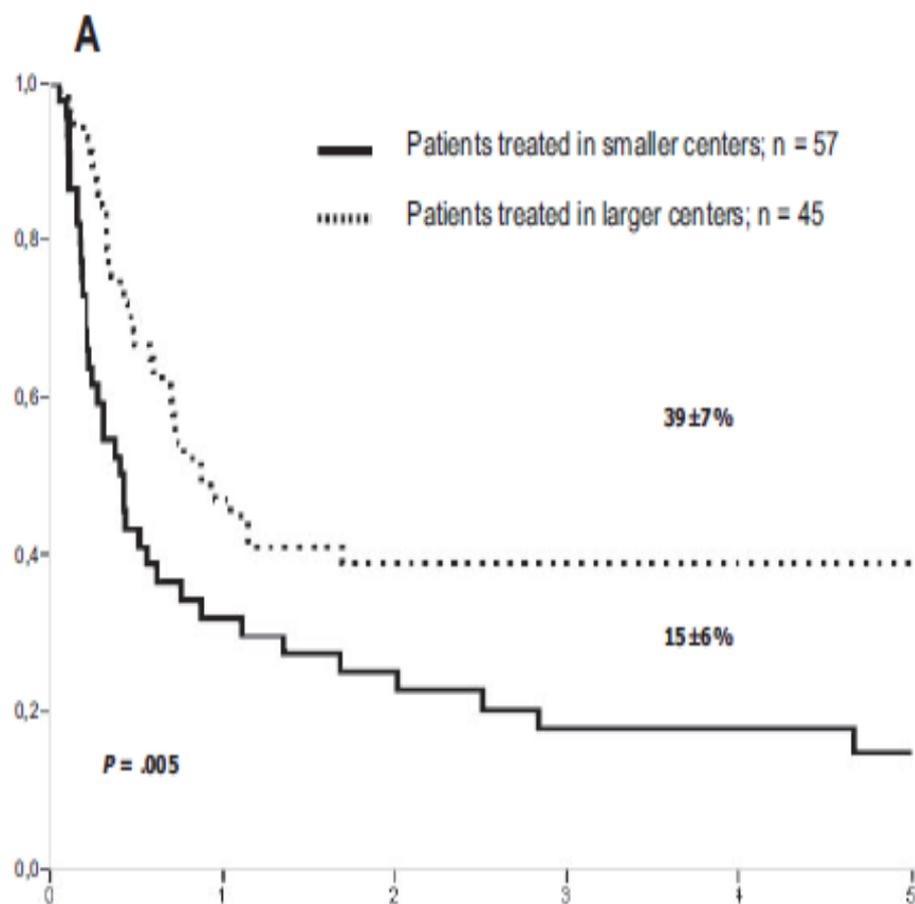


Figure 1. (A) Leukemia-free survival after haploHSCT in children with ALL according to number of alloHSCTs performed in participating transplant centers. (B) Cumulative incidence of relapse after haploHSCT in children with ALL according to number of alloHSCTs performed in participating transplant centers. (C) Cumulative incidence of nonrelapse mortality in patients with ALL in remission only, according to number of haploHSCTs.

LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI

Gruppo eterogeneo di malattie di origine per lo più monoclonale da un precursore mieloide indifferenziato o parzialmente differenziato. Arresto di maturazione lungo una linea cellulare, proliferazione incontrollata, invasione di midollo, periferico e organi emopoietici invasione di cute, mucose, liquor.

AML - Classificazione morfologica (FAB 1976-85-91)

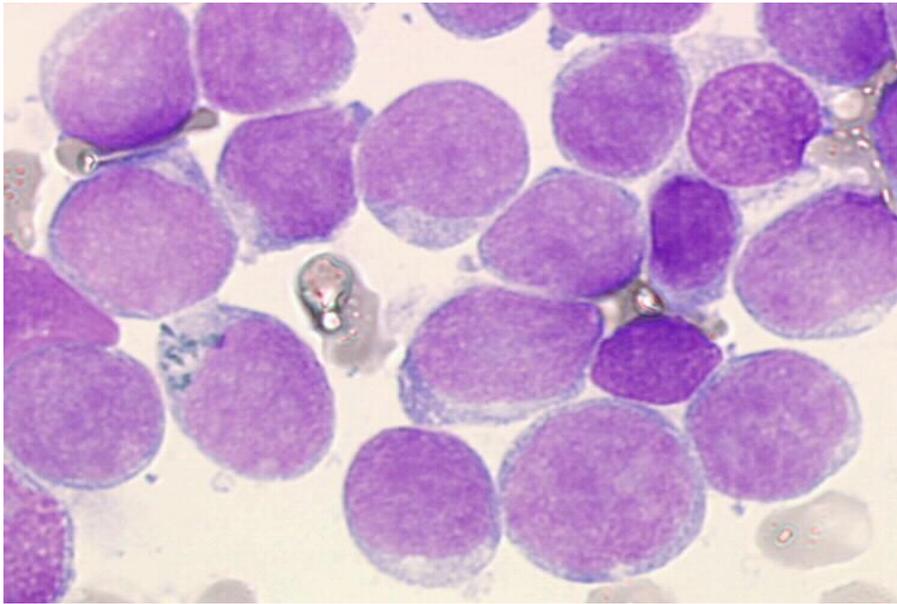
Sottotipo	% nei bambini	Caratteristiche principali
M0	2	Mieloblasti – blasti indifferenziati
M1	10-18	Mieloblasti con cellule di differenziazione < 10%
M2	27-29	Mieloblasti con maturazione mieloide >10%
M3/v	5-10	Promielociti ipergranulari
M4	16-25	Mieloblasti e monoblasti (>20% / < 80%)
M5	13-22	Monoblasti e/o promonociti monociti (> 80%)
M6	1-2	Eritroblasti < 50% (blasti >30% NEC)
M7	4-8	Megacarioblasti

Marcatori utilizzati per la diagnosi immunofenotipica delle LAM

<i>Ag leucocitario</i>	<i>CD45</i>
<i>precursori</i>	<i>CD34, TdT</i>
<i>Ag Mieloidi</i>	<i>CD33, CD13, CD117, MPO</i> <i>CD15, CD68, CD116</i>
<i>Ag Monocitari</i>	<i>CD14</i>
<i>Ag Eritroidi</i>	<i>glicoforina A</i>
<i>Ag Piastrinici</i>	<i>CD41a, CD42b, CD61</i>

ANOMALIE CITOGENETICHE - LAM

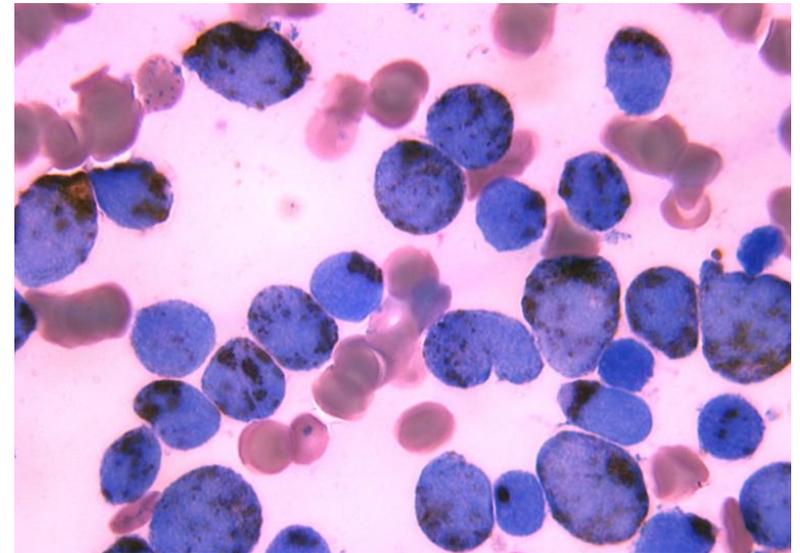
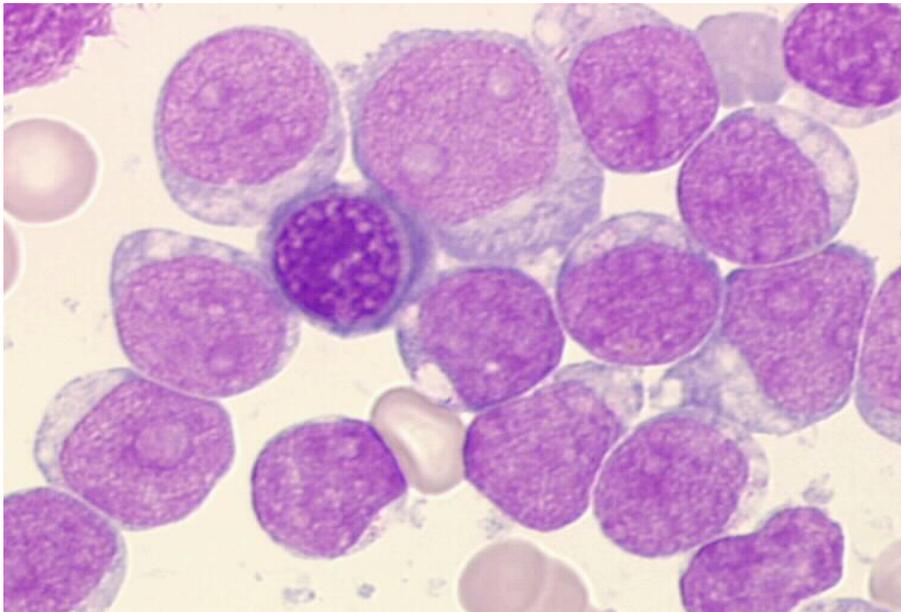
Anomalia cromosomica	AML -FAB	Geni	Frequenza
t (8;21)	M1,M2	ETO-AML1	5-15%
t(11;17)	M3,M3v	PML-RARA	6-15%
t (11;17)	M3	PLZF-RARA	rara
Inv (16)	M4eo	MYH11	2-11%
t (8;16)	M5	MOZ-CPB	1%
t (9;11)	M4,M5a	AF9-MLL	rara
t(10;11)	M5	AF10-MLL	rara
t(11;17)	M5	MLL-AF17	Rara
t(1;22)	M7	?	2-3%
Del(7)	Tutti, MDS	?	2-7%
Del(5)	Tutti, MDS	?	rara



LAM MIELOBLASTICHE NON DIFFERENZIATE

**IPERLEUCOCITOSI
NEONATI e LATTANTI
riarr. 11q**

**LAM M0
MPO negativa**



MIELOPEROSSIDASI

LAM M1 MPO positiva

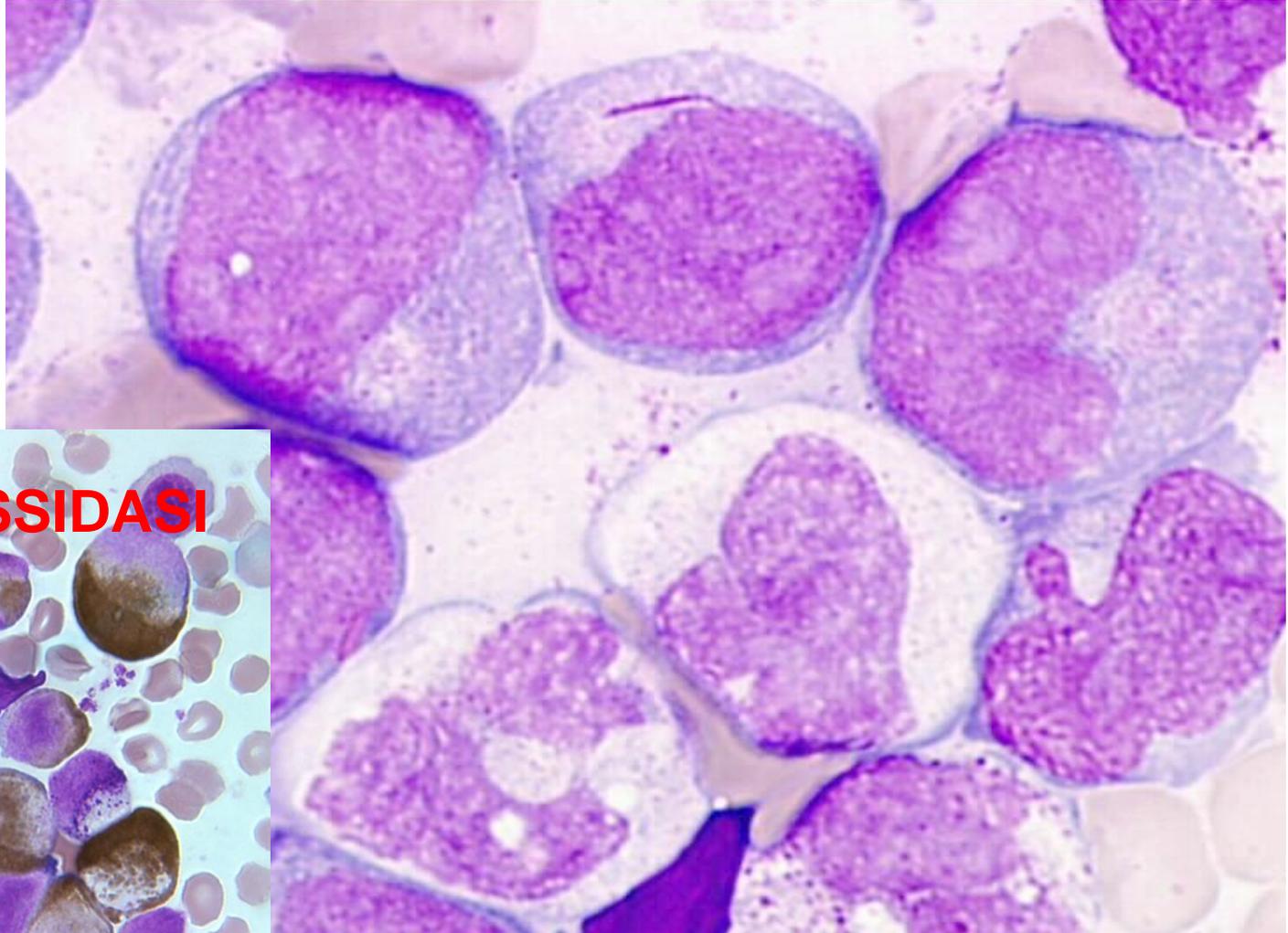
AML-M2 t(8;21)(q22;q22)

AML/ETO+

DR+/CD34+/CD33+/CD19+/CD56+

COLOROMA

“RISCHIO
STANDARD”



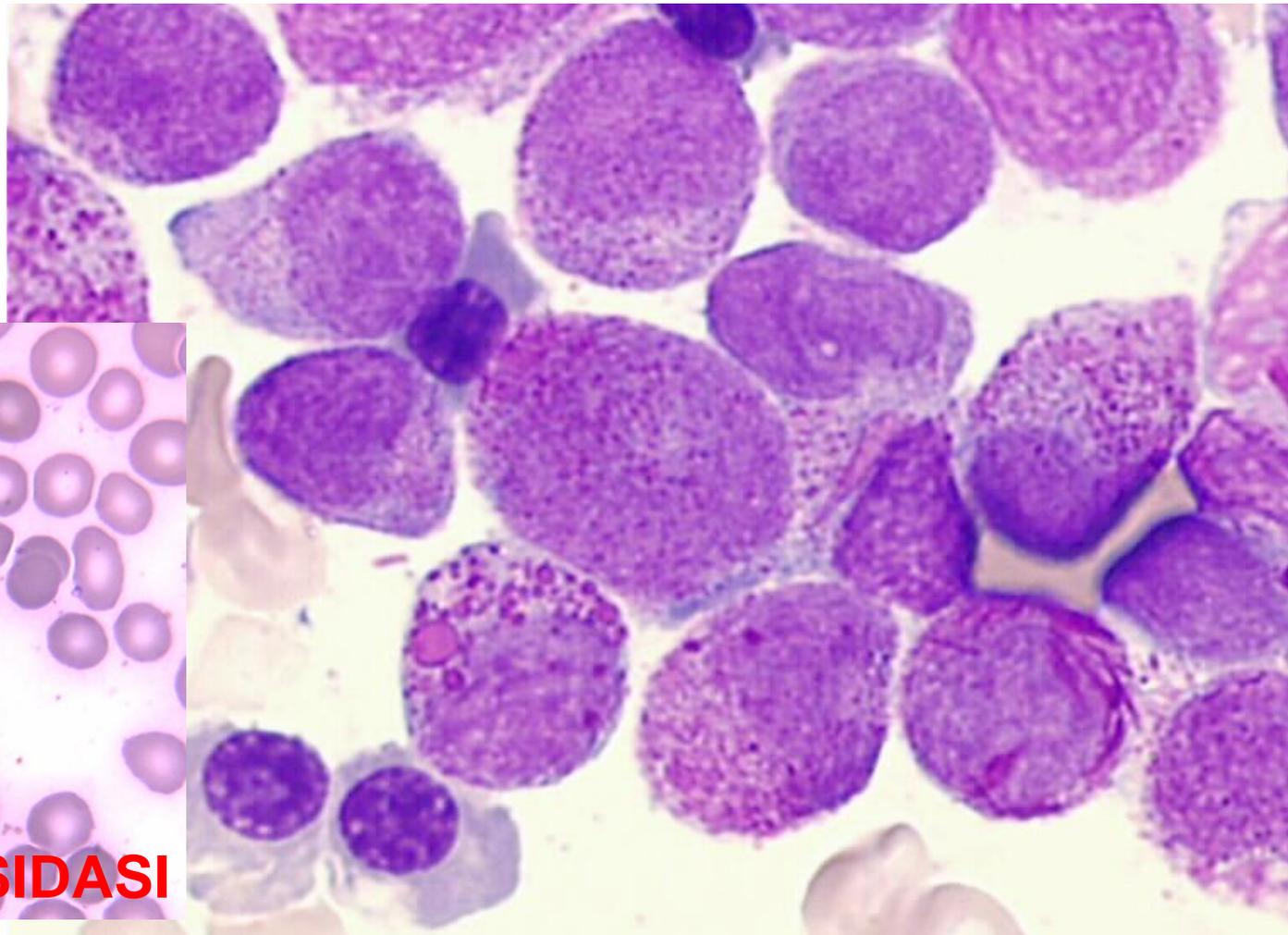
MIELOPEROSSIDASI

AML-M3

t(15;17)(q22;q21)

PML-RARalfa

**EMORRAGIE
TROMBOSI
CID
TERAPIA DIFF.
con ATRA**



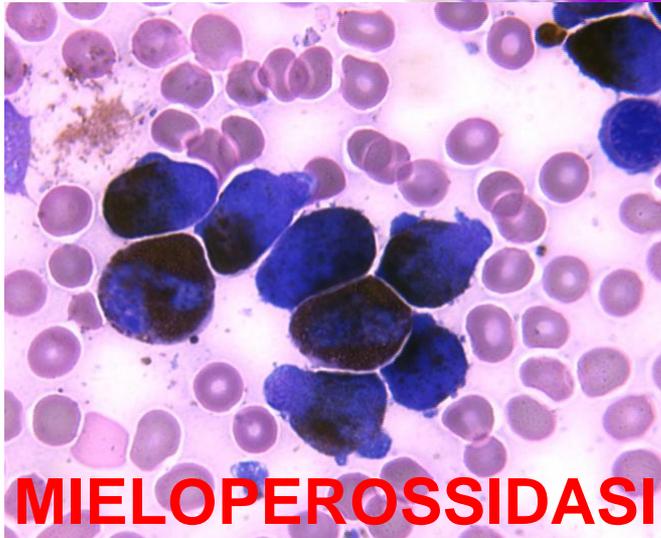
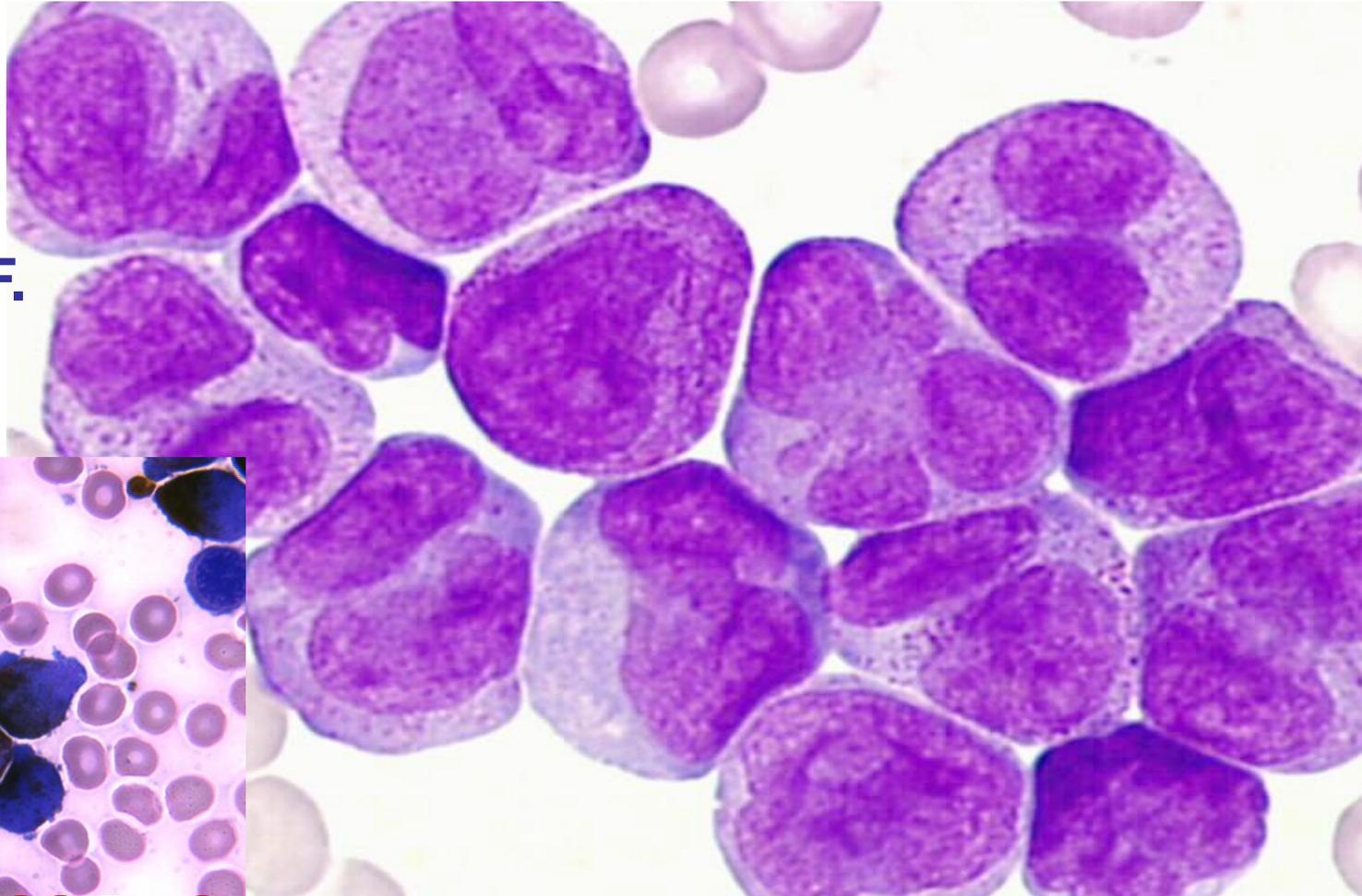
MIELOPEROSSIDASI

AML-M3v

t(15;17)(q22;q21)

PML-RARalfa

**EMORRAGIE
TROMBOSI
CID
TERAPIA DIFF.
con ATRA**



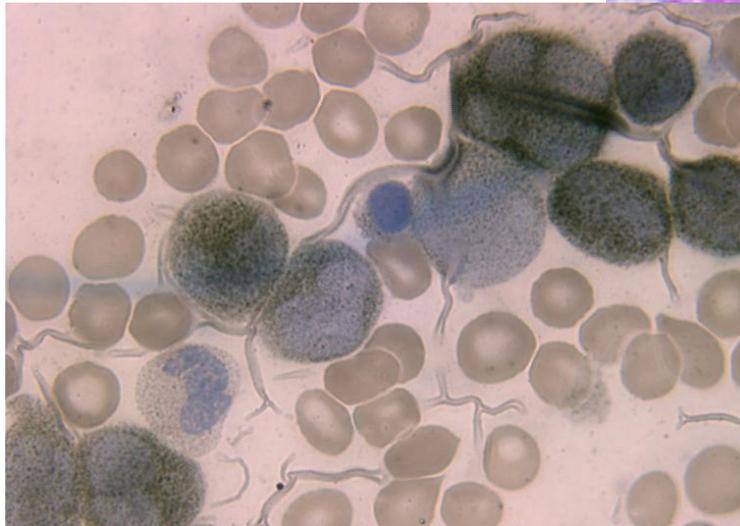
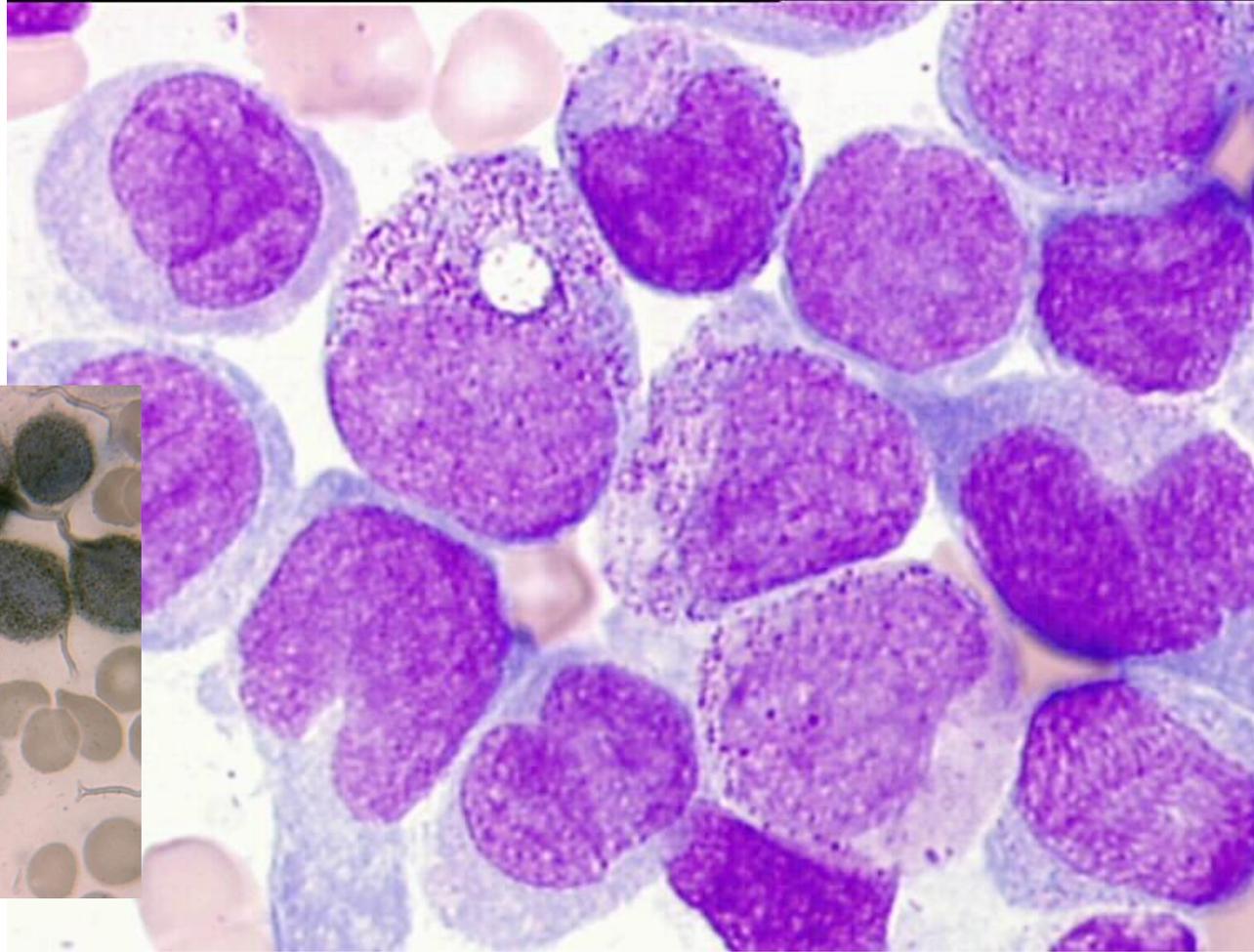
MIELOPEROSSIDASI

IPERLEUCOCITOSI

AML-M4

MIELO-MONOCITICA

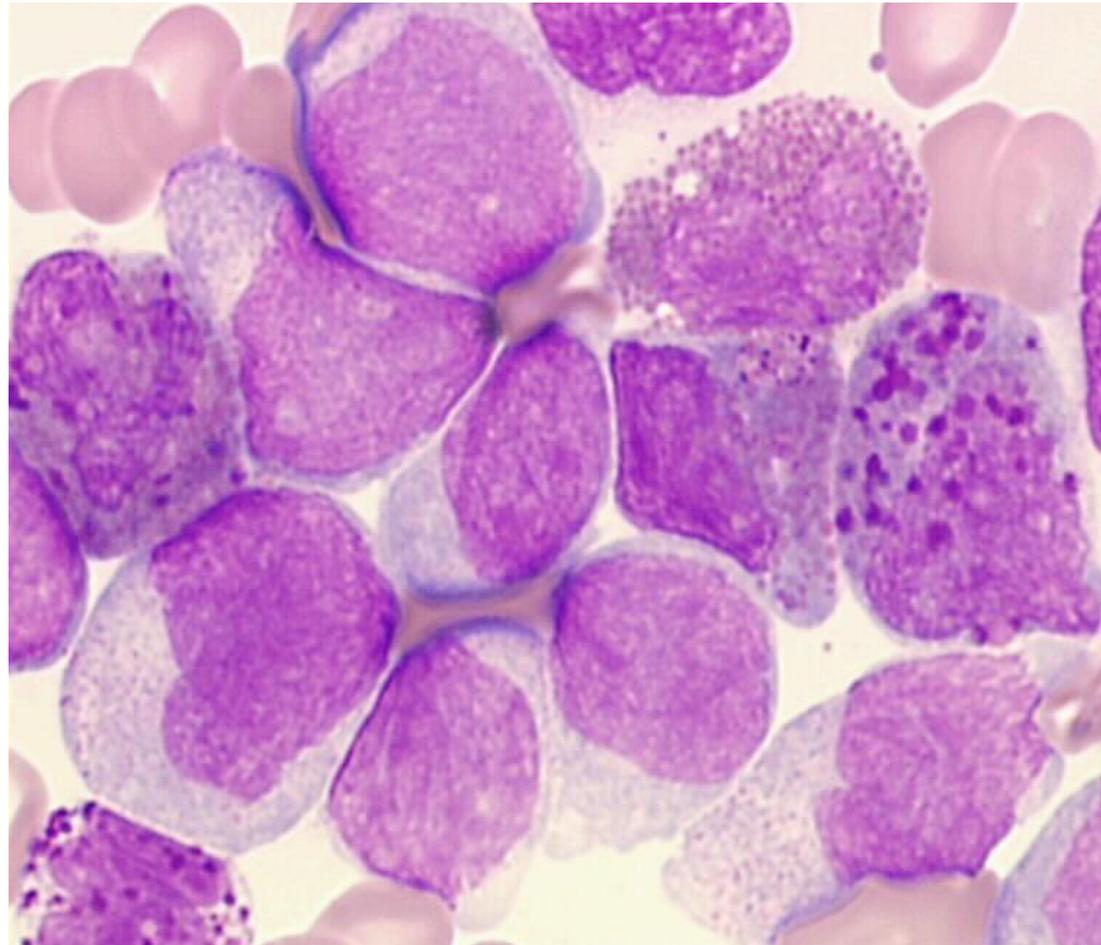
IPERLEUCOCITOSI
SNC+



**AML-M4 Eo inv(16)(p13;q22)
CBF beta +
CD34+ / CD13+ / CD11b_± / CD14_± / CD33_±**

**IPER
LEUCOCITOSI**

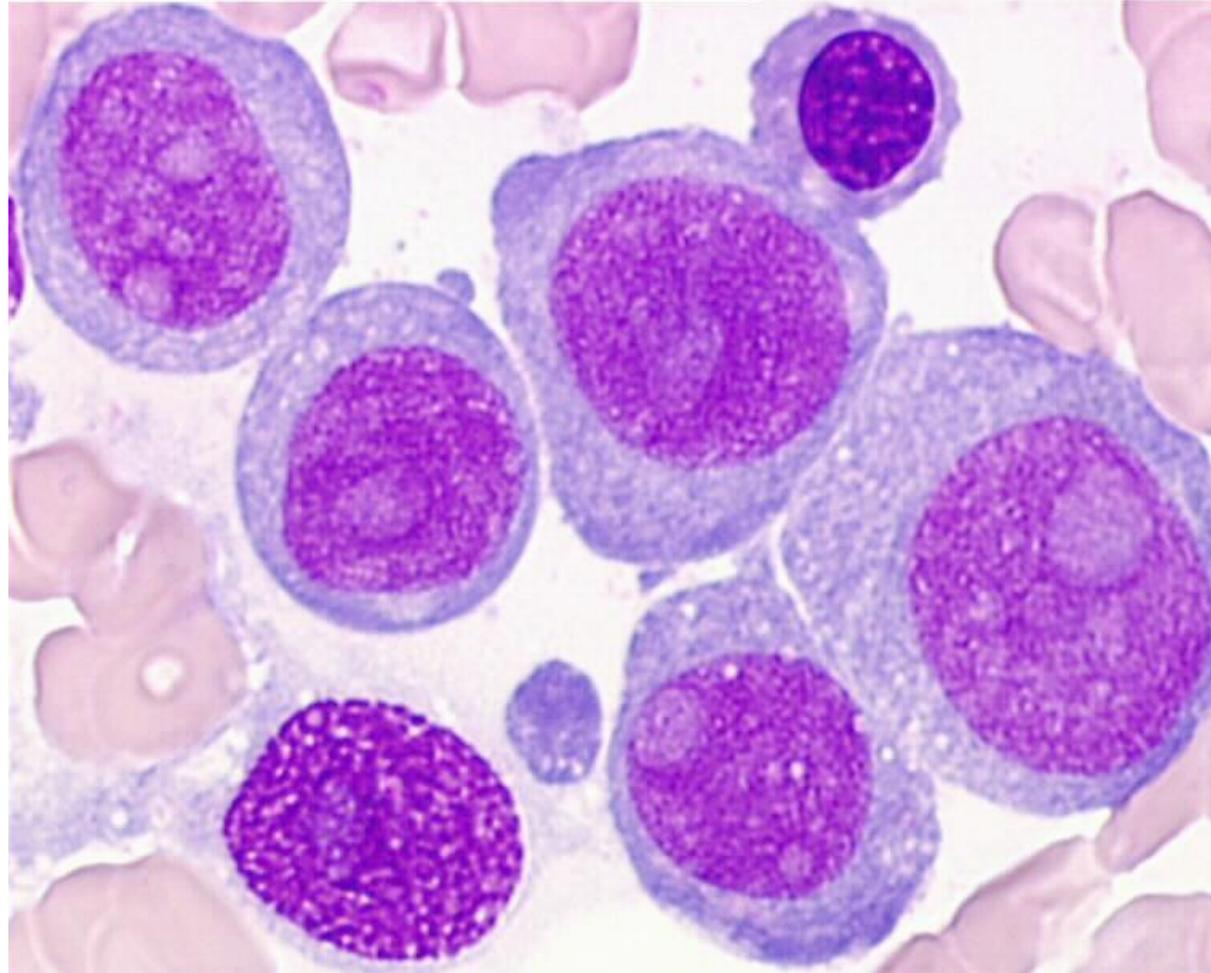
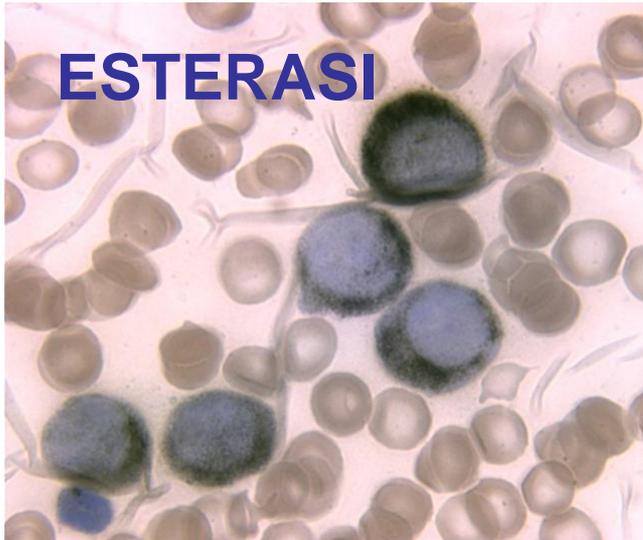
**“RISCHIO
STANDARD”**



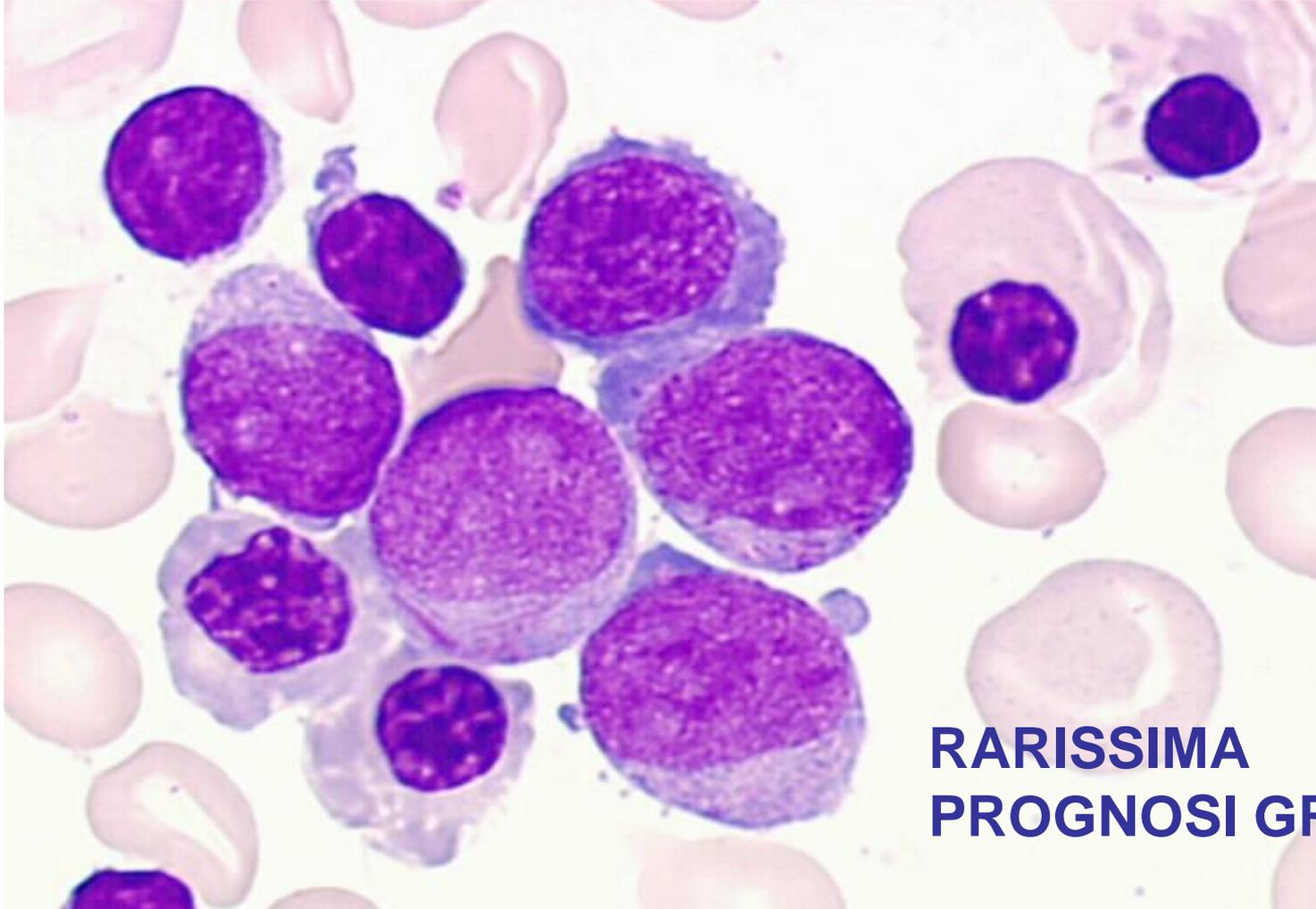
AML-M5

MONOCITICA MONOBLASTICA

IPERLEUCOCITOSI
SNC
CUTE E GENGIVE
INFANT



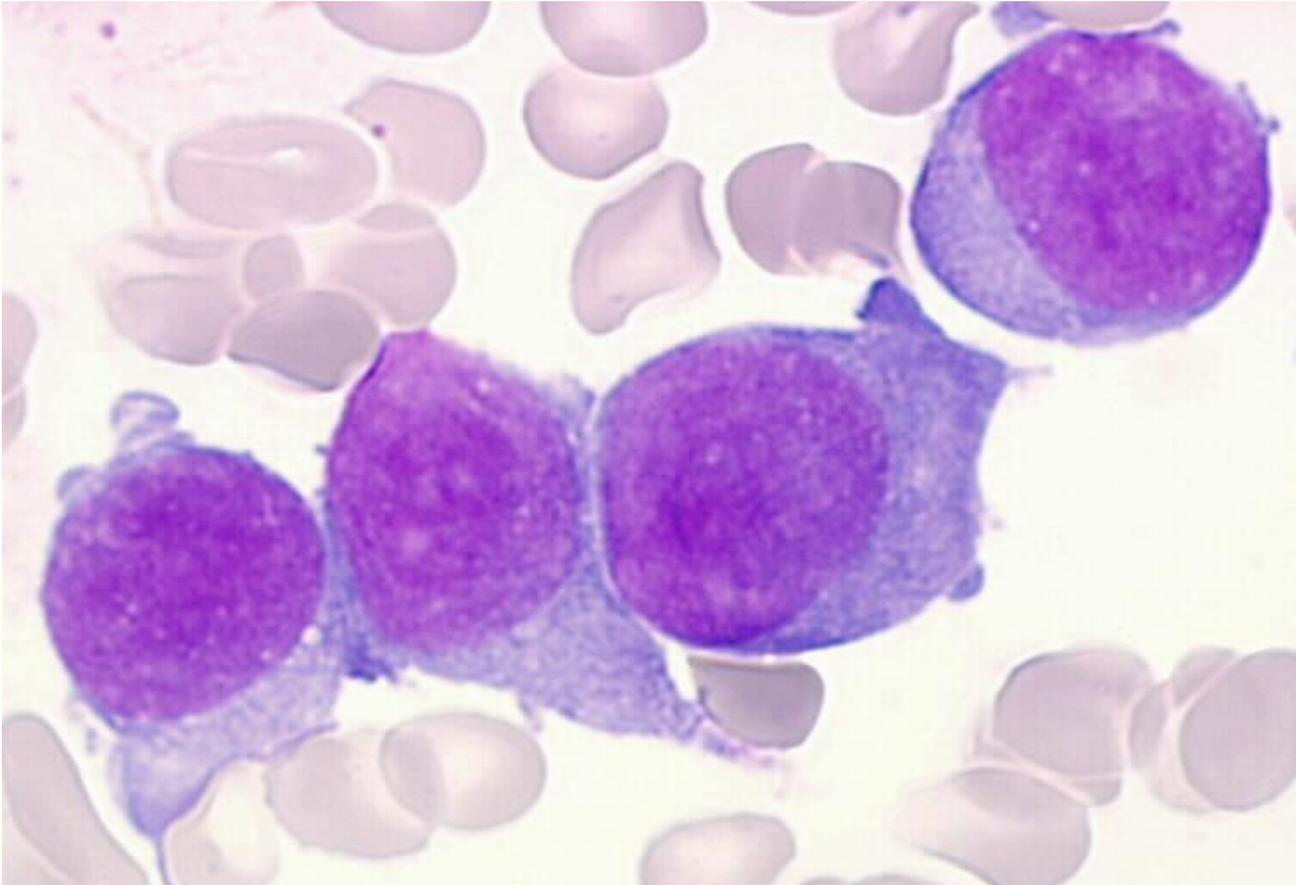
AML-M6 ERITROLEUCEMIA



**RARISSIMA
PROGNOSI GRAVE**

AML-M7

MEGACARIOBLASTICA



RARA
S.DOWN,
TAM

FIBROSI
MIDOLLARE

PROGNOSI GRAVE

LAM: fondamenti della chemioterapia

INDUZIONE:

Ara-C + Antracicline+ VP16

2 cicli uguali

terapia molto intensa

alta tossicità d'organo e infettiva

CONSOLIDAMENTO:

stessi farmaci, dosi diverse:

per lo più Ara-C HD, ripetute

2-3 cicli, sempre alta tossicità

LAM: fondamenti del trattamento

Fase di Intensificazione post-remissionale
suddivisione in base la rischio:

R.Standard: t(8,21) AML/ETO, FAB M2
inv (16) CBFb, FAB M4Eo
in REMISSIONE COMPLETA

completano con sola CT

con consolidamento più lungo
(altri 3 cicli)
+/- mantenimento (BFM)

LAM: fondamenti del trattamento

Fase di Intensificazione post-remissionale

Alto Rischio citogenetica normale o complessa
Infant
No RC dopo 1° ciclo

TCSE

Allo TCSE da fratello HLA compatibile (se disponibile)

TCSE da MUD: Infant, M7, -7, LAM secondarie, post MDS

TERAPIA LAM

Risultati del trattamento

- **REMISSIONE COMPLETA 85-90%**

MORTI IN INDUZIONE 8-10%

LEUCEMIA RESISTENTE 15%

RECIDIVE 40%

- **Chemioterapia sola - E.F.S. 25-45%**
- **TCSE Allogeneico - E.F.S. 55-70%**
- **BMT Autologo - E.F.S. 45-55%**

LAM e risposta alla CT: Flow-chart

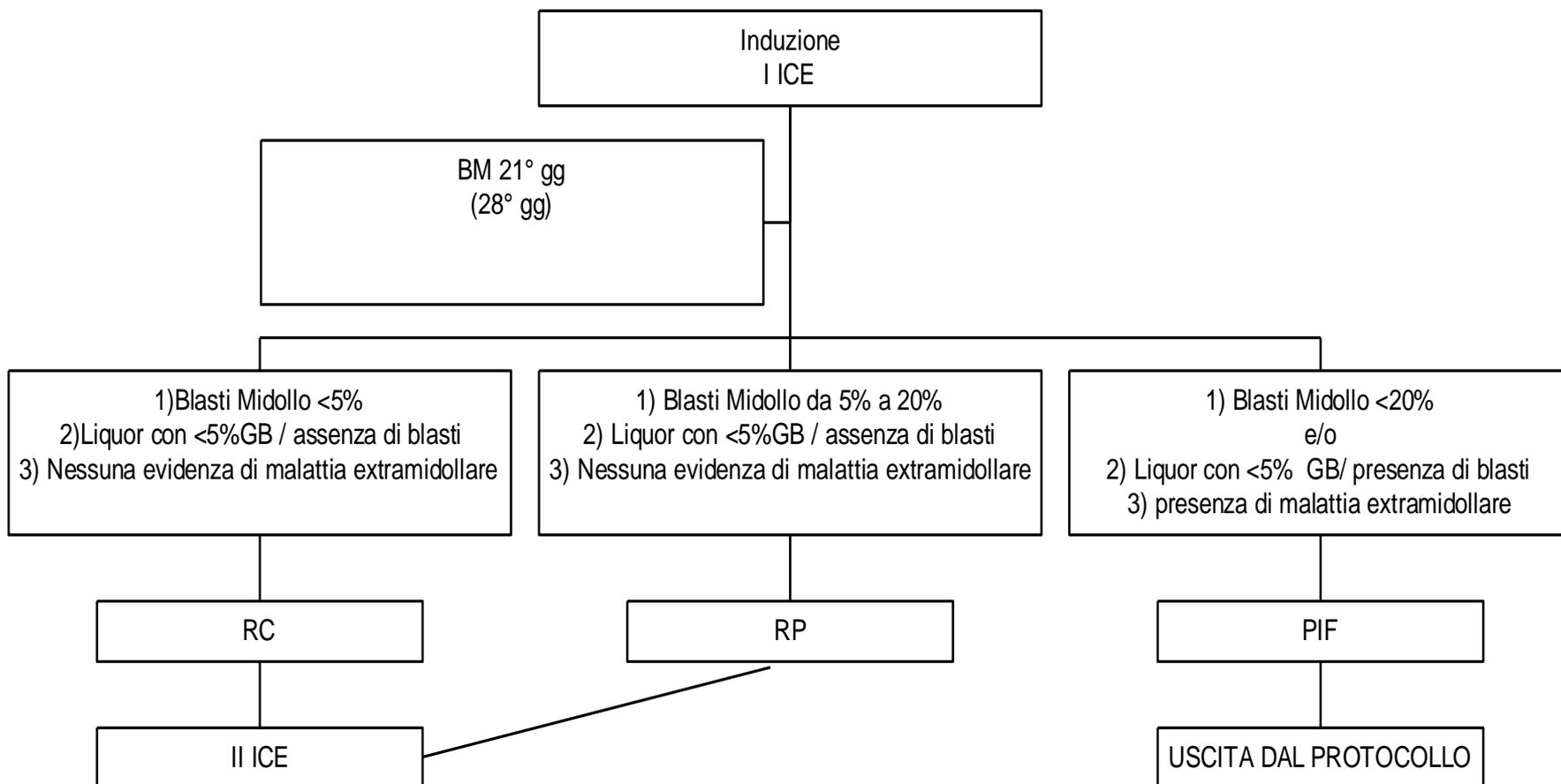
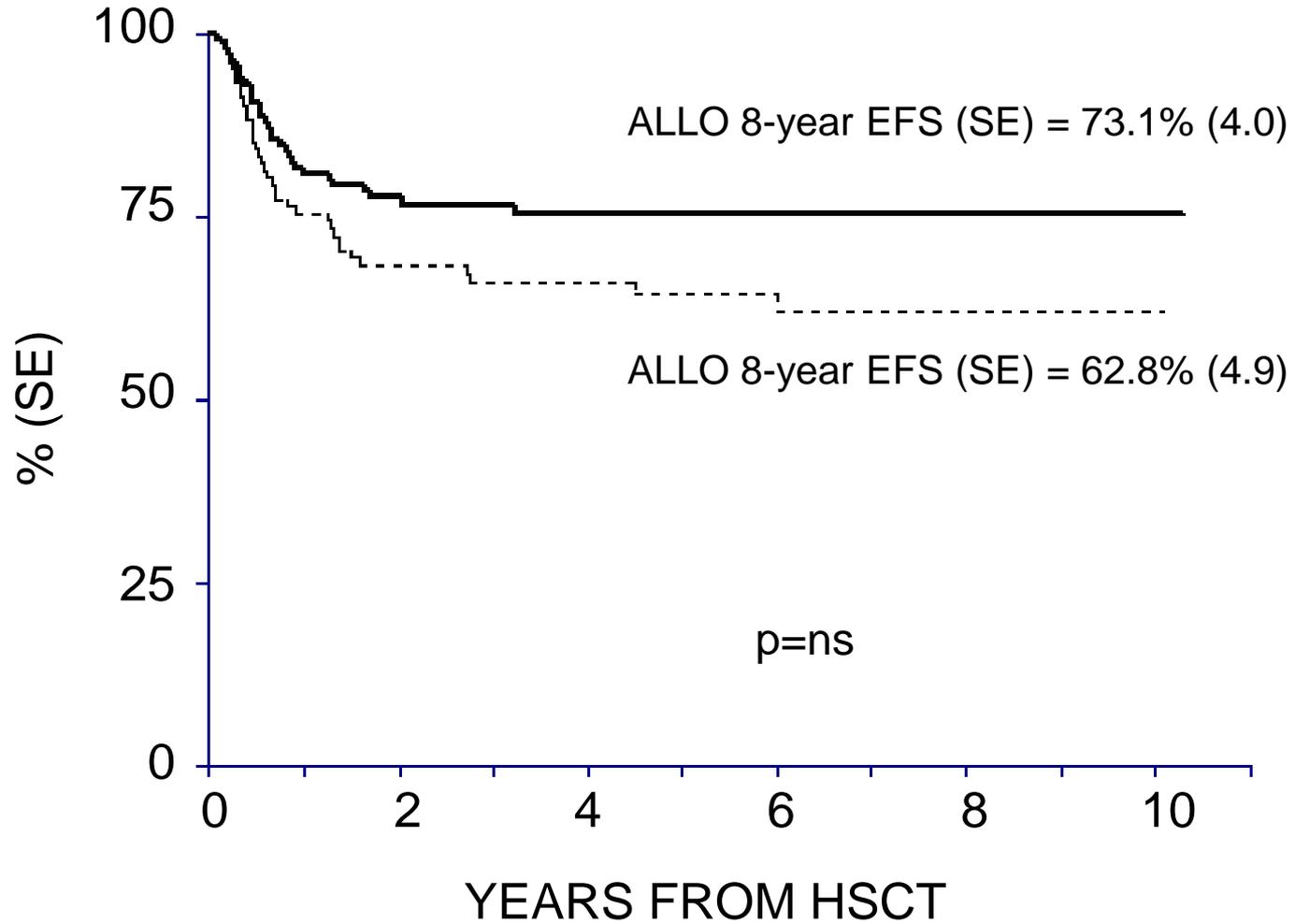


FIGURE 4



LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA

Anomalia citogenetica su Recettore Ac Retinoico a
Attività differenziativa dell'ATRA

RC solo con ATRA, ma brevi

Protocollo AIDA ATRA+CT:

RC 85-90%

EFS 70-80%

Uso in MRM: se positiva: TMO

Esordio grave, con CID

Gravi effetti collaterali da ATRA

Alcuni dati negli adulti promettenti: dimostrano RC con
ATRA + Arsenico

Effetti tardivi

Definizione salute WHO

Ridotta velocità di accrescimento

Obesità

Ipotiroidismo (>TSH dopo RT)

Sviluppo puberale nei limiti

Fertilità nei limiti

Non sembra vi siano aumentate malformazioni nella prole

Altre

Sequela cardiologiche (Antracicline, EDX, VP16)

Osteoporosi , Anomalie dentarie

Secondo tumore 2,5-10% a 15 aa mediana 80 mesi (range 5-15 aa)

Gliomi x 200 volte post RT

Effetti tardivi

Definizione salute WHO

Sequele RT/CT

- Deficit intellettivi (attenzione, memoria, ideazione, astrazione)
- Atrofia cerebrale
- Dilatazione dei ventricoli e degli spazi subaracnoidei
- Calcificazioni endocraniche (sintomatiche e non)
- Demielinizzazione sostanza bianca per microangiopatia
- Leucoencefalopatia progressiva sintomatica rara (24 Gy,età)

EMERGENZE IN ONCOEMATOLOGIA



TUMOR LYSIS SYNDROME

Insieme di alterazioni metaboliche dovute al rilascio massivo di sostanze (K, P, acidi nucleici) dal comparto intracellulare a quello ematico

- Lisi tumorale da **chemioterapia**
- Lisi **spontanea** (neoplasie ad **alto indice proliferativo** come L. di Burkitt...)

Alta morbilità e mortalità !



DIAGNOSI

Iperuricemia > 0.47 $\mu\text{mol/L}$

Iperkaliemia > 6 mmol/L

Iperfosfatemia > 2 mmol/L

Ipocalcemia < 1.7 mmol/L

- almeno due alterazioni presenti in contemporanea, oppure
- una variazione del 25% di questi elettroliti (aumento di urato, K e P, diminuzione di Ca)

Tra 2 gg prima dell'inizio della CT a 7 gg dopo

TLS CLINICA

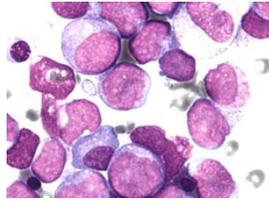
Presenza delle alterazioni di laboratorio e almeno una tra:

Insufficienza renale

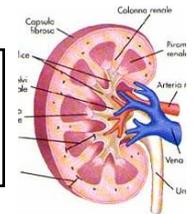
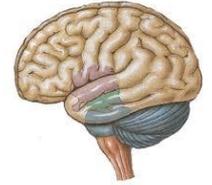
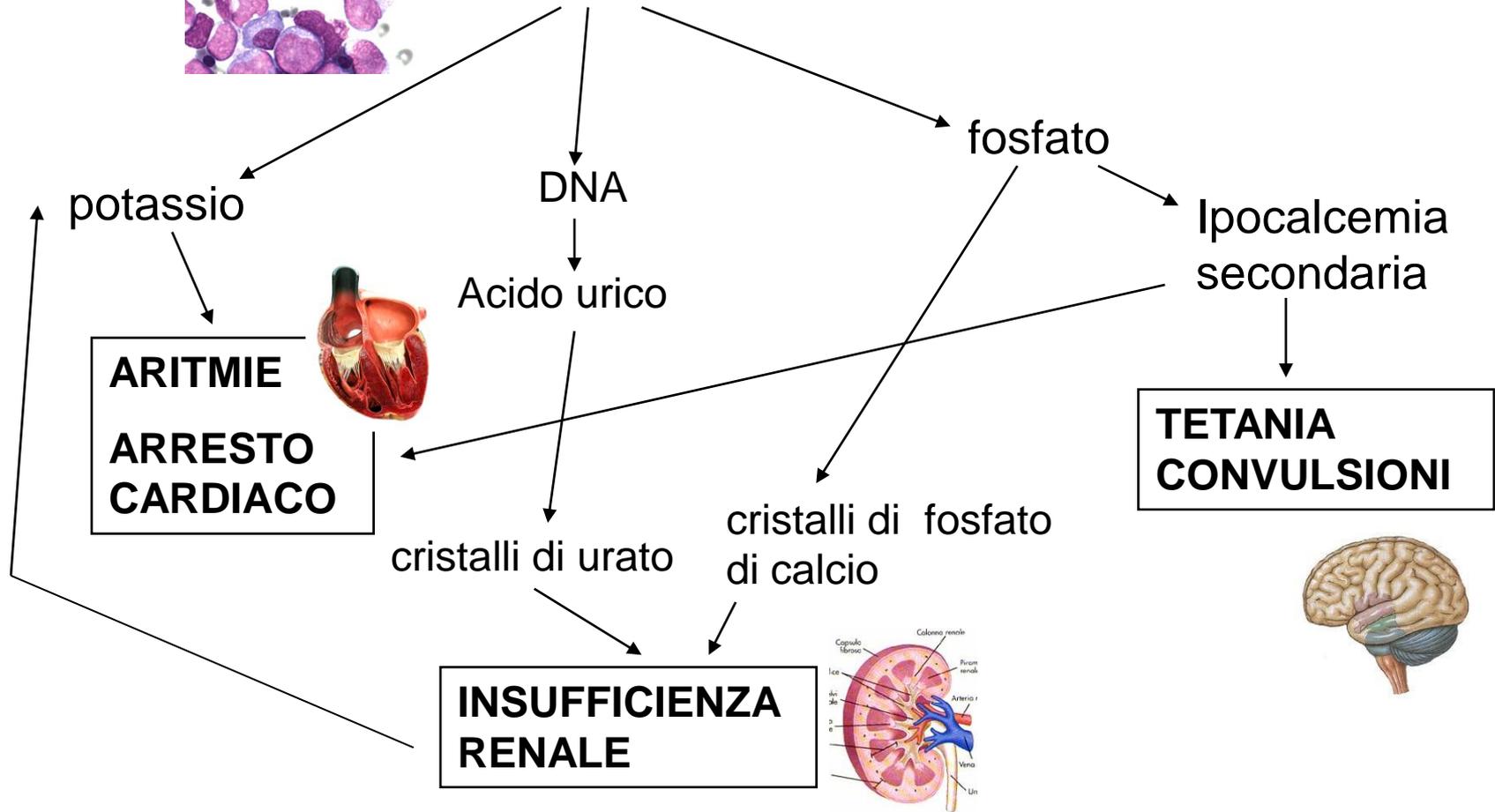
Aritmie

Convulsioni

Morte



LISI CELLULARE



Rilascio di citochine → Azione proinfiammatoria



CLINICA

IPERPOTASSIEMIA

diarrea, nausea, astenia, parestesie, crampi muscolari, paralisi ascendente flaccida, bradicardia, alterazioni ECG, aritmie cardiache, arresto cardiaco

IPERURICEMIA

Nausea, vomito, diarrea, letargia, oliguria, anuria, azotemia, dolore al fianco, ematuria, cristalluria, **insuff. renale**

IPERFOSFATEMIA

Oliguria, anuria, azotemia, insuff. renale

IPOCALCEMIA

Spasmi muscolari, tetania, laringospasmo, parestesie, convulsioni, ipotensione, aritmia ventricolare, arresto cardiaco



FATTORI DI RISCHIO

TUMORE

- Grande massa tumorale (iperleucocitosi, epatosplenomegalia, nefromegalia ,metastasi...)
- Tumore ad alto indice di proliferazione (LDH elevato) maggiore sensibilità alla CT

**ALTO
RISCHIO !**

**Linfoma di Burkitt
ALL, AML (soprattutto se con iperleucocitosi)**

STATO DEL PAZIENTE

- Pregressa nefropatia
- Disidratazione spt se con acidosi metabolica
- Ipotensione (ridotta perfusione renale)
- Uricemia di base elevata
- Esposizione ad altri farmaci nefrotossici



TRATTAMENTO

- **Iperidratazione** (3000ml/m² oppure 200 ml/kg per PC < 10 kg) con soluzione senza K né Fosfato (ES: solo Glucosata 5% oppure Fisiologica+Gluc 5%)
- **Alcalinizzazione urine** mediante NaHco₃ 10mEq ogni 500 ml di idratazione ev (previene precipitazione cristalli di urato)
- **No se iperfosforemia!!!** Le urine alcaline facilitano la precipitazione di fosfato di calcio
- Monitoraggio **diuresi** e **bilancio e/u** → eventuale **furosemide** per mantenere una diuresi almeno 2 ml/kg/h (non se ipovolemia o uropatia ostruttiva)
- Controllo **esami ematici** ogni 6-8 ore (provetta ac.urico da inviare in ghiaccio se tp con Rasburicase!!!)
- Monitoraggio **ECG**
- **Allopurinolo** (Zyloric)
- **Rasburicase** (Fasturtec)



TRATTAMENTO dell'IPERURICEMIA

Allopurinolo

Inibitore competitivo della xantina ossidasi, blocca la conversione di xantina e ipoxantina in allopurinolo

Dose 10 mg/kg/die :3 dosi per os

(ridurre del 50% se insuff. renale)

- Previene l'iperuricemia ma non agisce su quella già presente
- Aumenta i livelli di xantina e ipoxantina che possono precipitare a livello renale
- Reazioni di ipersensibilità
- Associare alcalinizzazione (NO se iperfosfatemia!)

 Indicato nella **profilassi dell'iperuricemia di pz a medio rischio di TLS** (almeno 12 h prima della CT)



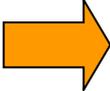
TRATTAMENTO dell'IPERURICEMIA

Rasburicase

Enzima ricombinante (urato ossidasi, presente in molti animali ma non nell'uomo) converte ac. urico in allantoina

Dose 0.1-0.2 mg/kg/die per 1/die ev per 1-5 gg

- Riduce i livelli di ac. urico rapidamente
- Molto costoso
- Induce emolisi se pz G6PD+ (**controindicato!!!**)
- Ph Urine indifferente → usare nei pz con iper fosforemia

 Indicato nella **trattamento dell'iperuricemia di pz a alto rischio di TLS** o se già presente TLS



TRATTAMENTO

IPERFOSFATEMIA

- Iperidratazione, furosemide, NO alcalinizzazione urine!
- Chelanti:
 - Idrossido di Alluminio 50-150 mg/kg/die :4 per os per 1-2 gg (attenzione a intox da Alluminio!!!)
 - Carbonato di Calcio
- Metodiche dialitiche

IPERPOTASSIEMIA

- Asintomatica → Kayexalate
- Insulina + Glucosio
- Bicarbonato
- Calcio Gluconato
- Metodiche dialitiche

IPOCALCEMIA

Trattare solo se sintomatica (rischio di aumentare la formazione di cristalli di fosfato di calcio)



IPERLEUCOCITOSI

Aumento della conta leucocitaria nel sangue periferico (GB>100.000/mmc).

AML (soprattutto M3-M4-M5) 5-22%

ALL (soprattutto tipo T e con massa mediastinica, oppure con ipodiploidia) 9-13%

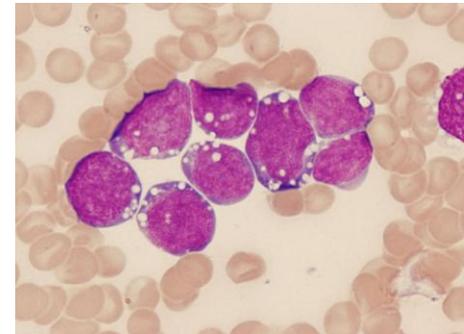
CML quasi 100%



LEUCOSTASI

Dovuta all'aumento della **viscosità** ematica:

- grandi dimensioni delle cellule blastiche (AML>ALL)
- espressione di molecole di adesione (AML>ALL)
- interazione blasti-endotelio con formazione di aggregati e danno della parete vascolare





CLINICA

- **Insufficienza respiratoria per leucostasi polmonare**

Dispnea, cianosi, ipossia, acidosi respiratoria...

Rx torace: infiltrato interstiziale diffuso, massa mediastinica (**t-ALL**)

- **Trombosi o emorragia cerebrale**

Alterazioni dello stato mentale, cefalea, visione offuscata, crisi epilettiche, deficit visivi o neurologici focali, papilledema, coma...

- **Tumor Lysis Syndrome ...**



TRATTAMENTO

- **Iperidratazione** (3000ml/m²)
- Inizio di **chemioterapia citoriduttiva** (iniziare a dose ridotte per l'elevato rischio di tumor lysis syndrome)
- **Leucaferesi** (indicata nei casi sintomatici)
- Se stabilità emodinamica evitare la **trasfusione di emazie** concentrate (aumentano la viscosità ematica)
- Indicata la **trasfusione di PTL** se <20.000/ul per l'aumentato rischio di emorragia

ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

PERCORSO ASSISTENZIALE INTEGRATO

