

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

KARINE LOUREIRO DINIZ DA SILVA¹

KEYLLA DE CARVALHO FONTOURA²

RESUMO

A temática abordada nessa pesquisa foi alterações hematológicas em pacientes portadores da LLA (Leucemia Linfóide Aguda). A LLA assim como os demais tipos de leucemia nada mais é do que um câncer que atinge a medula óssea onde são produzidas as células sanguíneas. Desta forma apresentou-se como problema quais dessas alterações hematológicas é causada neste tipo de leucemia e qual o melhor diagnóstico e tratamento que devem ser seguidos. Esta pesquisa foi elaborada tendo como base revisões bibliográficas já existentes entre o período de tempo de 1998 a 2010, os principais autores aqui citados foram Chauffaille (2009), Lorenzi (2006) entre outros. Na explicação desta experiência buscou-se compreender que a Leucemia Linfóide Aguda é uma neoplasia hematológica determinada pela proliferação de células imaturas (linfoblastos) no sangue periférico.

Palavras-chave: Leucemia. Câncer. Linfoblastos.

ABSTRACT

The issue addressed in this study was in patients with haematological disorders of the ALL (Acute Lymphoid Leukemia). The ALL as well as other types of leukemia is nothing more than a cancer that affects the bone marrow where blood cells are produced. Thus was presented as a problem which is caused these hematologic changes in this type of leukemia and the best diagnosis and treatment that should be followed. This research was developed based on literature reviews that already exist between the time period 2002 to 2011, the main authors cited here were Chauffaille (2009), Lorenzi (2006) outros. Na explanation of this experiment sought to understand the Leukemia Acute lymphoid hematologic malignancy is determined by a proliferation of immature cells (lymphoblasts) in peripheral blood.

Key-words: Leukemia. Cancêr. Lymphoblasts.

¹ Pós-Graduanda em Oncologia Multidisciplinar MAXPÓS/UNINGÁ. Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário da Grande Dourados – UNIGRAN/MS – Rua Adroaldo Pizinni nº1729, Residencial Mirim 2 ,apartamento 201, CEP : 79810-100, Dourados MS, Brasil. Email karine_biomedicina@yahoo.com.br

² Professora do Curso de Oncologia Multidisciplinar Pólo MAXPÓS / UNINGÁ – PR, Pós Graduada em Oncologia Multidisciplinar pela UNIDERP-MS (Universidade para O Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal) e Farmacêutica graduada pela UFMS (Universidade Federal do Mato Grosso do Sul). kdcfon@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

De acordo com Sobrinho et al. (2010) A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica determinada pela proliferação de células imaturas no sangue periférico ,apesar de ser uma leucemia aguda que tem como seu publico alvo as crianças (80% dos casos), também atinge adultos (20% dos casos). Em crianças o percentual de cura esta muito mais elevado do que em adultos, em adultos a sobrevida global prolongada se encontra em torno de 30% a 40% dos casos.

Leucemia linfóide Aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer na infância constituindo um terço de todas as neoplasias malignas em crianças. Anteriormente no século passado as leucemias em geral eram consideradas universalmente como uma doença maligna fatal, mais o avanço da tecnologia juntamente com o desenvolvimento das combinações terapêuticas, utilizando diversas drogas citotóxicas com ou sem o transplante da medula óssea, tem aumentado esse percentual de cura em crianças portadores de LLA alcança até 80% dos casos. Nos Estados Unidos anualmente cerca de 1.500 crianças estão sendo curadas, no Brasil esse percentual evoluiu de 29% para 75% nos últimos 80 anos. (LINS, PEDROSA, 2002).

Chauffaille (2009) afirmou que:

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) Dentre os fatores prognósticos destacam-se as alterações genéticas. Uma das aberrações cromossômicas identificadas como indicativa de prognóstico altamente favorável é a t(12;21), que cria um gene de fusão que inclui a porção 5' do gene *TEL* (ETV6) no cromossomo 12 e a região codificante do gene *AML1* (RUNX1) no 21. A proteína de fusão decorrente inibe a atividade transcricional normal mediada por *AML1*, resultando em alteração na capacidade de autorrenovação e de diferenciação das células precursoras hematopoéticas. Acredita-se, nos casos que portam a *TEL/AML1* (ETV6/RUNX1), que essa fusão seja o primeiro passo na leucemogênese ao dotar a célula pré-leucêmica com propriedade de autorrenovação e sobrevida. Essa translocação não é detectada pelo cariótipo por banda G, pois as regiões cromossômicas envolvidas são idênticas do ponto de vista citogenético, mas o rearranjo é observado por hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) ou por RT-PCR.

Esta pesquisa teve como objetivo mostrar alterações hematológicas em pacientes portadores de LLA o mais precocemente possível e uma melhor maneira de diagnosticar e tratar este tipo de leucemia, proporcionando uma melhor qualidade de vida para este paciente.

REFERÊNCIAL TEÓRICO

Leucemia Linfóide Aguda

Segundo Hernandez (s.d) leucemia linfóide aguda é uma doença maligna clonal que atinge a medula óssea e principalmente os precursores linfóides imaturos e ela se diferenciam das outras neoplasias linfóides por imunofenotipagem que são semelhantes

aos precursores dos linfócitos B e T, essa anormalidade ocorre nos precursores linfóides que no caso são os linfoblastos que são linfócitos imaturos sendo lançados na corrente sanguínea.

Esse tipo de leucemia é mais comum em crianças, mais atinge 20% das leucemias agudas em adultos e é geralmente fatal por ser muito sensível a quimioterapia inicial. Já em crianças a chance de cura é bem mais alta, a sobrevivência de crianças com LLA que conseguem chegar à cura é de quase 80%. (PASQUINI et al., 2005).

A LLA mantém certa capacidade de multiplicação, mais não se diferenciam até formas mais maduras e normais. Assim, acumulam-se os linfoblastos em grande número e em etapas diferentes de sua maturação. Essa parada de maturação pode ser detectada por meio de anticorpos monoclonais capazes de demonstrar os antígenos de diferenciação linfocitária. A LLA pode ser do tipo B ou T, sendo mais comuns do tipo B, os marcadores das células leucêmicas diferem conforme tipo de linfócito proliferante, esta pesquisa é extrema importância principalmente para um bom prognóstico e medidas terapêuticas. (LORENZI, 2006).

As células malignas deixam de responder a ação controladora dos fatores estimuladores e inibidores da hematopoese normal, elas se tornam como se fossem independentes e permanecem cristalizadas ou eternizadas numa fase de maturação, estudos sobre biologia molecular e citogenética tem permitido localizar genes cuja função é codificar fatores estimulados do crescimento celular ou receptores de membrana para estes fatores, sendo a função destes genes alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes, ou seja, eles seriam os responsáveis pelas proliferações malignas. (LINS, PEDROSA, 2002).

Sobrinho et al. (2010) afirmou que a LLA esta relacionada com mutações de genes secundários a uma virose ou a ação de agentes físicos e químicos (radiação, quimioterápicos em geral e o benzeno). Entretanto nem todas as pessoas que estão em contato com certos agentes reconhecidamente mutagênicos acabam apresentando leucemia ou linfoma.

Diagnóstico clínico

De acordo com Chauffaille (2009) O quadro clínico não permite o diagnóstico diferencial entre LLA (leucemia linfóide aguda) e LMA (leucemia mielóide aguda), pois em ambas há queixas de fraqueza, palidez progressiva, hemorragias e quatro infeciosos.

“A maioria dos pacientes com LLA apresentam sintomas clínicos resultando da insuficiência da medula óssea e da invasão de órgãos por células leucêmicas”. (PASQUINI, et al., 2005).

Segundo Lorenzi (2006) Na LLA é mais frequentes o crescimento de tecidos linfóides, provocando adenomegalia e esplenomegalia também pode haver infiltração do sistema nervoso, que resulta em casos semelhantes ao da meningite e quando o crescimento de órgãos linfóides é mais do tipo tumoral, acentuado, suspeita-se de leucemização de um linfoma maligno.

São encontradas anormalidades citogenéticas cerca de 60-85% dos pacientes com LLA. Diversas técnicas podem ser utilizadas para identificar estas anormalidades, entre elas: hibridização fluorescente *in situ* (FISH), reação em cadeia de polimerase (PCR) e *Southern blot*. (PASQUINI et al., 2005).

“No sexo masculino é relativamente freqüente a infiltração leucêmica dos testículos, motivo pela qual a biópsia testicular é preconizada nos pacientes que estão em remissão da doença” (LORENZI, 2006).

Diagnóstico laboratorial

Na perspectiva de Lorenzi (2006) o diagnóstico laboratorial basea-se no exame morfológico de medula óssea e esfregaço sanguíneo, sendo encontrada alta porcentagem de linfoblastos (linfócitos imaturos). Mais este exame sempre deve ser complementado com observação das células através de testes citoquímicos e imunofenotipagem.

Segundo Pasquini et al. (2005) grupo FAB (grupo cooperativo Francês-Americo-Britânico) classifica a LLA em três tipos morfológicos (L1, L2, L3), o subtipo L2 é a morfologia mais encontrada, sendo caracterizado por células grandes com presença de nucléolos e heterogêneas em seu tamanho.

Hemograma

Encontra-se quase sempre no sangue anemia (diminuição das hemácias que são os glóbulos vermelhos) e plaquetopenia (diminuição de plaquetas que são responsáveis pela coagulação do sangue periférico), com presença de blastos linfóides em proporção alta e leucocitose (aumento dos leucócitos que são os glóbulos brancos) variável. (LORENZI, 2006).

Conforme Pasquini et al. (2005) 92% dos casos encontra-se presença de blastos e em 16% dos pacientes esta contagem de blastos é acima de 100.000/ul, geralmente em LLA do tipo T. Em 23% dos casos é encontrada neutropenia intensa (menor que 500/ul de neutrófilos) e em 30% dos casos plaquetopenia intensa (menor que 25.000/ul de plaquetas), a análise do medulograma da biópsia da medula óssea é preenchido com mais de 50% de blastos.

Líquor

A avaliação da punção lombar (líquor) com presença de blastos deve ser realizada em todos os casos para determinar o envolvimento com o SNC (sistema nervoso central) podendo ocorrer um comprometimento inicial mesmo na ausência de sintomas específicos. (HAMERSCHLAK, 2008)

Tratamento

Segundo Pasquini et al. (2005) É recomendado que sempre que possível o paciente seja encaminhado a centros de experiências e disponibilidades tecnológicas porque o tratamento depende de uma correta avaliação diagnóstica, de um acompanhamento clínico e de quimioterapia combinada agressiva.

Cuidados Gerais

Brandalise et al. (1998) relataram que em período de tratamento da Leucemia linfóide aguda em crianças podem ocorrer alterações no crescimento causada por alguns fatores como: própria doença, a nutrição deficiente, a ocorrência de infecção, a quimioterapia e a radioterapia cranial. A radioterapia é o principal causador dessas alterações, pois leva a uma diminuição do hormônio de crescimento, esta deficiência pode ser de maneira parcial ou pode persistir por vários anos após o tratamento.

Segundo hamerschlak (2008) pacientes precisam ser tratados com quimioterapia assim que o diagnóstico é confirmado, é necessária a reposição sanguínea através de transfusões de glóbulos vermelhos brancos e plaquetas, a transfusão de plaquetas deve ser realizada a fim de evitar hemorragias. Para melhores resultados deve-se escolher adequadamente o esquema quimioterápico com base na idade, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial. Fatores prognósticos desfavoráveis (ex: cromossomo ph) o paciente deve ser direcionado a um tratamento mais agressivo, considerando-se aqui o transplante de medula óssea nas suas diversas modalidades.

A quimioterapia geralmente se inicia com o uso de quimioterápicos geralmente por via oral ex: prednisona, metotrexato e mercaptopurina. Logo depois são utilizados outros quimioterápicos como: doxorrubina endovenosa, asparaginase intramuscular, vincristina endovenosa, hidrocortisona intratecal e inibidores de tirosino-quinase nos casos com presença de cromossomo ph. (HAMERSCHLAK, 2008)

Brandalise et al. (1998) afirmaram que a profilaxia adequada do SNC (sistema nervoso central) pode ser realizada dependendo do protocolo com a administração intratecal de quimioterapia, altas doses de metotrexato sistêmico ou radioterapia em casos selecionados. E o transplante de medula óssea é a melhor maneira de curar esta doença, mais o difícil é achar voluntários compatíveis para este transplante.

Manutenção

O tratamento de manutenção tem como objetivo eliminar a doença residual mínima e, portanto, uma forma ótima de terapia não vai ser obtida até que métodos de detecção de doença residual mínima estejam amplamente disponíveis. A terapia utilizada preconiza o uso de 6-mecaptopurina diariamente, metotrexato semanal com ou sem pulsos mensais de vincristina e prednisona. (HAMERSCHLAK, 2008)

Considerações Específicas de Tratamento

De acordo com Chauffaille (2009) pode-se afirmar que pacientes com doença e linhagem B e leucocitose maior que 100.000/ul e/ ou citogenética adversa, como por exemplo, t (9;22) ou t (4;11), tem um péssimo prognóstico com o tratamento convencional e uma sobrevida de apenas 3 anos. Nesses casos, a melhor opção terapêutica é realizar transplante halogênio em primeira remissão.

PRESSUPOSTOS METODOLÓGICOS

Para a execução deste artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica tirando como fonte de pesquisa livros de hematologia e artigos científicos de bancos de dados confiáveis como Scielo, Bireme e Pubmed entre o período de 1998 até 2010, utilizando-se as palavras-chave “Leucemia Linfóide Aguda” e “alterações hematológicas causada pela Leucemia Linfóide Aguda”. Foram selecionados artigos, os quais, associados aos livros-texto, compuseram esta revisão.

Segundo Gil (2005), a pesquisa bibliográfica é desenvolvida mediante material já elaborado, principalmente livros e artigos científicos retirados de revistas e jornais confiáveis.

DISCUSSÃO

Conforme Pasquini et al. (2005) a maioria dos pacientes atingidos são crianças , mais também atingem adultos porem em adultos a doença se torna mais grave podendo levar a óbito em até 20% dos casos por serem mais sensível a quimioterapia inicial.

De acordo com Lorenzi (2006) o diagnóstico laboratorial da LLA é baseado na morfologia da medula óssea através do esfregaço sanguíneos sendo encontrados inúmeros Linfoblastos (Linfócitos imaturos) no sangue periférico, mais para haver confirmação da doença é preciso à realização de outros exames como testes citoquímicos e imufenotipagem.

CONCLUSÃO

As causas da Leucemia Linfóide Aguda ainda não estão bem definidas, mais suspeita-se da associação com diversos fatores de riscos como radiação ionizante, hereditariedade, e síndrome genética (Síndrome de Down, Síndrome de Nijmegen Síndrome de Bloom, ataxia-teleangectasia), e anemias mal tratadas.

É de estrema importância a realização do hemograma constantemente tanto em crianças como em adultos, pois a Leucemia Linfóide Aguda assim como as demais tipos de neoplasias malignas se detectada precocemente maior chance de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LORENZI, Terezinha. F . **Manual de hematologia propedêutica e clínica**. 4. Ed. Rio de janeiro, Editora Guanabara Koogans S. A, p. 303, 2006.

GIL, Roberto. C. **Metodologia Aplicada**. 2. ed. São Paulo, Editora Guanabara, p. 295, 2005.

HERNÁNDEZ, Calixto. Leucemia Linfóide Aguda. **Manual de práticas médicas-Hospital Hermanos Ameijeiras**. s. l. s. d.
Disponível em: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/llaarreglado.pdf>
Acessado em 03/04/2011.

PASQUINI,Ricardo et al. **Hematologia Fundamentos e Práticas**. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto e Belo Horizonte. Editora Atheneu, p. 478 – 491, 2005.

BRANDALISE. S.R et al.Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda e crescimento.**Revista da Associação Médica Brasileira**.Campinas, vol. 44,n. 2, p. 2, Abril/Junho1998.
Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000200002&lang=pt acessado em 08/04/2011.

LINS, Mecneide, PEDROSA, Francisco. Leucemia linfóide Aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**. Recife, vol. 2, n.1, p. 1, Janeiro/Abril 2002.
Disponível em
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100010&lang=pt acessado em 08/04/2011.

SOBRINHO, Jairo et al. Indicações em transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Revista Brasileira de hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, vol. 32, p. 2, Abril 2010. Disponível em
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700010&lang=pt acessado em 08/04/2011.

CLAUFFAILLE, Maria de Lourdes. L.F. LLA em portadores de Síndrome de Down e TEL/AML1(ETV6/RUNX1). **Revista Brasileira de hematologia e Hemoterapia**.São Paulo,vol. 31, n. 5, p. 3, 2009. Disponível em
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500003&lang=pt acessado em 09/04/2011.

HAMERSCHALAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, vol. 84, n. 4, p. 2 - 4, Agosto, 2008. Disponível em
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500008&lang=pt acessado em 09/04/2011.

Enviado em: janeiro de 2012.

Revisado e Aceito: janeiro de 2012.