

REAÇÃO LEUCEMÓIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Aníbal Pereira de Santana Junior

¹ Biomédico graduado pela Faculdade de Saúde Ibituruna -FASI.

Acadêmico da Pós *Graduação Lato-Sensu* em Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciência de Tecnologia em São José do Rio Preto – São Paulo.

RESUMO

Introdução: A reação leucemóide é um fenômeno paraneoplásico associado predominantemente a tumores sólidos. É definido como uma contagem persistente de neutrófilos superior a 50×10^3 células / μL . As malignidades que apresentam reação leucemóide têm um prognóstico grave. **Objetivou-se** analisar, por meio de uma revisão sistemática, estudos sobre reação leucemóide. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada em bases de dados científicas que trazem diversos trabalhos, como: teses, artigos e dissertações sobre a temática. **Resultado e Discussão:** Foram identificados 5 artigos sobre a temática e que compõem a revisão. **Conclusão:** As malignidades que apresentam reação leucemóide têm um prognóstico grave.

Palavras-chave: *Reação Leucemoide. Hematologia. Medicação.*

ABSTRACT

Introduction: The leukemoid reaction is a paraneoplastic phenomenon predominantly associated with solid tumors. It is defined as a persistent neutrophil count greater than 50×10^3 cells / μL . Malignancies that have a leukemoid reaction have a severe prognosis. **The objective was** to analyze, through a systematic review, studies on leukemoid reaction.

Method: Integrative literature review carried out in scientific databases that bring several works, such as: theses, articles and dissertations on the theme. Result and Discussion: 5 articles were identified on the theme and which comprise the review. Conclusion: Malignancies that have a leukemoid reaction have a severe prognosis.

Keywords: Leukemoid reaction. Hematology. Medication.

INTRODUÇÃO

Reação leucemóide é um distúrbio hematológico, definido por uma contagem de leucócitos superior a $25.000/\text{mm}^3$, mas, geralmente, não ultrapassando o limite de $50.000/\text{mm}^3$, desencadeada por causas reativas fora da medula óssea, sendo caracterizada por um aumento significativo de neutrófilos. Simula e pode ser confundida com leucemia, mas que, de fato, é reacional a alguma outra doença. Na reação leucemóide, as anormalidades desaparecem quando é corrigida a condição subjacente.⁽¹⁾

Os leucócitos em número elevado ($>10.000/\text{mm}^3$) no sangue periférico (leucocitose) podem corresponder a uma reação normal do organismo ou a uma leucemia. O distúrbio nota-se uma resposta do organismo (não leucêmica), mas com valores de leucócitos muito elevados (geralmente superior a $30-50.000/\text{mm}^3$). De início pode-se pensar tratar-se de uma leucemia. Entretanto, os exames sequenciais e a evolução clínica acabam por revelar uma reação, geralmente secundária a infecções.⁽²⁾

As reações leucemóides podem ser mieloides ou linfóides. Mieloides raramente simulam a leucemia mieloide crônica, pois esta tem um espectro característico de alterações quase nunca encontrado em condições reacionais. As leucemias mieloides com maior probabilidade de serem simuladas por uma reação leucemóide são LMA, a leucemia mieloide crônica atípica da Filadélfia-negativa (aLMC), a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), a leucemia mielomonocítica infantil (iLMM) e leucemia neutrofílica. As causas incluem estímulos graves à atividade da medula óssea, como uma infecção bacteriana séria, tuberculose, algumas viroses, hemorragia e carcinoma ou outra doença maligna.⁽³⁾

Além disso as Reações leucemóides podem decorrer do uso de fatores de crescimento, como o fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) ou o fator estimulante de colônias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF), e IL-3, se a história clínica não for conhecida pela equipe laboratorial, pode haver confusão com LMMC, aLMC ou leucemia eosinofílica. Os aspectos úteis para fazer a distinção entre uma leucemia e uma reação leucemóide incluem a presença de granulações tóxicas e vacuolização, assim como a preponderância de células mais maduras neutrófilos hipogranulares e um número desproporcional de mieloblasto (em muitas leucemias). Um baixo escore de LAP é fortemente favorável ao diagnóstico de leucemia, pois está quase invariavelmente elevado nas reações leucemóides. Se forem observados bastões de Auer nas células blásticas, pode-se fazer com segurança o diagnóstico de leucemia ou síndrome mielodisplásica.^(3,4)

Reação leucemóide Linfóides o hemograma na coqueluche e na linfocitose infecciosa pode simular leucemia linfocítica crônica (LLC), mais, como os aspectos clínicos e a faixa etária dessas duas doenças são totalmente diferentes, isso não constitui problema na prática. Em pacientes com linfocitose pós-esplenectomia já foi feito um diagnóstico errado de LLC. Sabendo-se os altos níveis que podem atingir a contagem de linfócitos nos esplenectomizados, evita-se problema realizando um exame cuidadoso da distensão de sangue periférico quanto aos aspectos pós-esplenectomia. A linfocitose pós-esplenectomia também pode simular uma leucemia com linfócitos grandes e granulares, pois, às vezes, predomina esse tipo de célula. Linfocitose B policlonal persistente também pode ser confundida com a LLC ou linfoma de não Hodgkin. O conhecimento dessa síndrome e a detecção dos aspectos citológicos característicos permitem que se estabeleça a distinção.⁽⁵⁾

A reação leucemóide pode ter influenciado a evolução torpida dos sintomas respiratórios, uma vez estabelecida.⁽⁴⁾ As causas de leucocitose neutrofílica são os agentes infecciosos, necrose tecidual, doenças imuno-mediadas, corticosteróides endógenos ou exógenos, catecolaminas, neoplasia hematopoiética e a neutrofilia paraneoplásica.⁽⁵⁾

A relevância do estudo destaca-se na medida em que reúne informações científicas sobre a temática. Dessa forma, o presente artigo tem como proposta discutir sobre as reações leucemóides.

Esta investigação objetivou-se analisar, por meio de uma revisão sistemática, estudos sobre reação leucemóide.

O estudo é uma revisão integrativa de literatura realizada em bases de dados científicas que trazem diversos trabalhos, como: teses, artigos e dissertações sobre a temática.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, meio de pesquisa que permite a busca, avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, tem como produto final identificar o estado do conhecimento do tema investigado e as lacunas que direcionam para o desenvolvimento de pesquisas futuras. ⁽⁶⁾

O levantamento bibliográfico foi conduzido na seguinte rede de acesso da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), no período de maio a junho de 2020. Os mesmos foram selecionados nas seguintes bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), com publicações recentes.

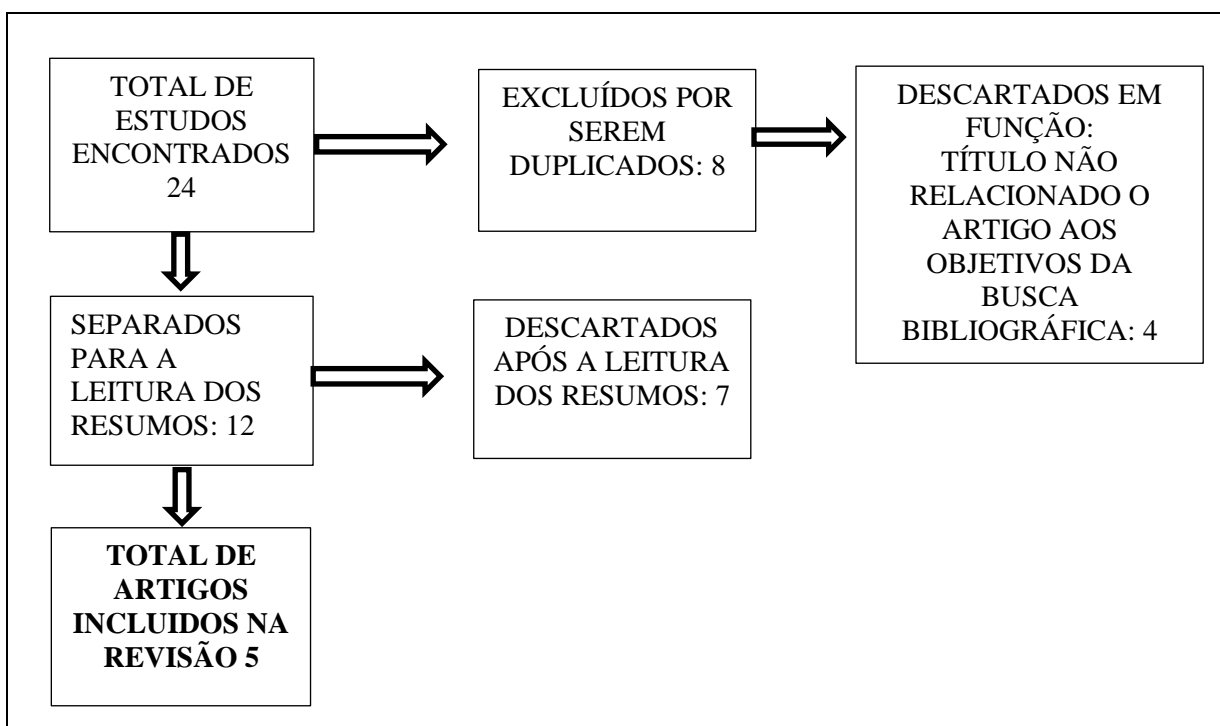
Os critérios de inclusão foram estudos disponíveis na íntegra, ano recente de publicação, contendo a seguintes combinações em suas palavra-chaves: Reação Leucemóide. Hematologia. Medicação.

Como critérios de exclusão adotamos artigos sem resumo e publicados antes de 2008; artigos que não abordaram a reação leucemóide; e textos não científicos

Os dados foram trabalhados pela análise de conteúdo, a discussão dos resultados obtidos foi realizada de forma descritiva, possibilitando avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram identificados 5 artigos sobre a temática, de acordo com os critérios de inclusão e estão assim distribuídos: três na base SCIELO, dois LILACS, conforme mostra a fluxograma.



1. Fluxograma de seleção de estudos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2020.

A figura 1, que apresenta o fluxograma de seleção dos estudos, traz ainda as fontes de dados que foram utilizadas, os que inicialmente foram encontrados, e aqueles descartados por não estarem relacionados com os critérios definidos.

Quadro 1. Distribuição dos artigos selecionados.

Nº	Periódicos/ autor/ ano de publicação	Objetivo do estudo	Característica do estudo	Síntese das conclusões/ recomendações
1	Revista Cubana de Hematol, Imunol e Hemoterapia/ Aray Nuñez Garcia, Lianet Martínez Pérez, Gricel Durán Guarch, Yudelkys Roque Herrera, Yaima Piloña Valdés, Lilia Zenayda Escalona Muñoz/ 2018	Apresentar um caso clínico de reação leucemóide em recém nascido	Descritivo, exploratório e tipo estudo de caso.	Um paciente que entrou no serviço de neonatologia com 27 dias de idade, com quadro respiratório agudo iniciado seis dias antes, devido ao acesso de tosse úmida com cianose e regurgitação, que estava aumentando. Na admissão, os achados do hemograma foram: leucócitos $13,3 \times 10^9 / L$, com diferencial: linfócitos 86%, neutrófilos 12%, eosinófilos 1%, monócitos 1%; hemoglobina 14,1 g / L, contagem de plaquetas $285 \times 10^9 / EU$; taxa de sedimentação de eritrócitos 12 mm / h, gases no sangue com tendência à acidose respiratória. Essa condição permaneceu inalterada, apesar do início dos esteróides parenterais (hidrocortisona 10 mg / kg / dia por 5 dias), azitromicina 10 mg / kg / dia por 5 dias e oseltamivir 3 mg / kg / dose a cada 3 dias após a admissão. 12 h por 5 dias. Nove dias após a admissão, foram observados polipneia, estertores, diminuição de peso e aumento de leucócitos para $75 \times 10^9 / L$, com desvio esquerdo dos diferenciais mielócitos 12%, juvenis 7%, facada 3%, segmentada 36%, linfócitos 36% monócitos 2%, eosinófilos 4%; contagem de plaquetas $692 \times 10^9 / L$, hemoglobina 120 g / L. Foi diagnosticada como uma reação leucemóide secundária ao quadro infeccioso respiratório. O tratamento com outros antibióticos de amplo espectro foi imposto: meropenem e vancomicina.
2	Arch.Argent. Pediatra/ Bioq. Adrián P. Mansini, Bioq. Patricia L. Rubio, Bioq. Jorge G. Rossi, Dra. Marta S. Gallego, Adriana Medina, Med. Pedro A. Zubizarreta, Med. Maria S. Felice, Bioq. Cristina N. Alonso/ 2013	Pesquisa em que são relatados os resultados do estudo de mutações no gene <i>GATA-1</i> em pacientes com Síndrome de Down e MAT / LMCA admitidos em nossa instituição	Descrito, exploratório e quantitativo.	Pacientes com síndrome de Down têm risco aumentado de leucemia megacarioblástica aguda (LCA). 10% dos recém-nascidos com essa síndrome têm um quadro de mielopoiese anormal transitória (MAT), indistinguível da ACLM, que geralmente remite espontaneamente. Uma alta incidência de mutações no gene <i>GATA-1</i> foi descrita em ambos os grupos de pacientes. Foram analisadas 14 amostras de DNA da medula óssea (10 MAT / 4 LMCA) correspondentes a 13 pacientes com síndrome de Down por PCR e sequenciamento, para descrever a frequência e as características das mutações no gene <i>GATA-1</i> .

				população estudada e suas conseqüências no nível proteico. Foram detectadas mutações em 10 de 10 MATs e em 3 de 4 LMCAs, que no nível da proteína causariam um códon de terminação prematuro ($n = 5$), alterações no <i>local de união</i> ($n = 6$) ou alteração de sequência ($n = 3$). A alta frequência de mutações no gene <i>GATA-1</i> em recém-nascidos com síndrome de Down e MAT ou LMCA foi confirmada.
3	Neonatology/ Yasuoka K. <i>et al.</i> / 2017	Relatar as etapas de um transplante de fígado realizado em um bebê associada a mielopiose anormal transitória	Descritivo, exploratório e quantitativo	Bebês com síndrome de Down (SD) correm o risco de desenvolver uma mielopiose anormal transitória (TAM). A TAM ocasionalmente envolve fibrose hepática, que pode ser fatal. O manejo da doença hepática na TAM ainda não foi estabelecido e é principalmente de apoio. Relatamos uma criança com SD e TAM que desenvolveu insuficiência hepática em estágio terminal. A disfunção hepática progrediu mesmo após o desaparecimento das células da circulação. Ele foi submetido a um transplante de fígado de doador vivo aos 56 dias de vida, sem complicações cirúrgicas. O fígado explantado apresentou atrofia e fibrose grave sem infiltração de células leucêmicas. O curso pós-transplante foi favorável, sem anormalidade hematológica. Ele está bem 8 meses após o transplante.
4	Tese/ São José do Rio preto/ 2015	Esclarecer e levar ao conhecimento de Leucemia mielóide crônica	Descritivo, exploratório e discutindo a história natural, as definições das fases da doença, os sinais clínicos, o diagnóstico laboratorial e o tratamento da LMC, através de revisões bibliográficas.	A Leucemia Mielóide Crônica (LMC), cuja incidência é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes por ano, corresponde de 15% a 20% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com

				<p>LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. A doença evolui em três fases: crônica, acelerada e aguda. Na fase crônica (FC) ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (fase acelerada - FA) e progride para uma leucemia aguda (crise blástica - CB).</p>
5	<p>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia/ Kléber G. Luz, Roberto M. Mendonça, Ricardo H. M. Félix, Tásia A. F. Feitosa, Telma C. B Freire/ 2009/</p>	<p>Relatar o caso de pneumonia por <i>Mp</i>, que evoluiu com anemia hemolítica grave e reação leucemoide, combinação extremamente rara, tornando o caso um desafio ao diagnóstico.</p>	<p>Estudo exploratório, descritivo, tipo relato de caso. Para diagnosticar foram realizados teste de crioaglutininas à beira do leito e dosagem do título de anticorpo antimycoplasma</p>	<p>Após início do tratamento adequado, houve melhora importante da anemia e a leucometria foi reduzida de 56.100/mm³ para valores próximos do normal. O paciente foi de alta hospitalar em 15 dias de internação com Hb: 9,4 g/dl, Ht: 28%, leucócitos: 11,9 x 10⁹/L (55% segmentados, 1% bastões, 40% linfócitos), plaquetas: 135 x 10⁹/L , ureia: 44 mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl, LDH: 437 U/l; em desmame do corticoide, bom estado geral e assintomático. Além das manifestações respiratórias, presentes em metade dos infectados, o que torna o caso peculiar é a hemólise maciça associada a reação leucemóide. A contagem de leucócitos é normal em 75% a 90% dos casos¹² e leucocitose importante deve levantar a suspeita de infecção bacteriana de outra causa ou natureza neoplásica.</p>

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2020.

A reação leucemóide é um fenômeno paraneoplásico associado predominantemente a tumores sólidos. As malignidades que apresentam reação leucemóide têm um prognóstico grave.⁽⁷⁾

Em um estudo foi relatado um caso de reação leucemóide em um paciente com câncer peniano metastático. Um homem de 60 anos com status de penectomia parcial para carcinoma espinocelular de pênis em quimioterapia neoadjuvante apresentou linfadenopatia inguinal fungosa esquerda e contagem total de leucócitos 96×10^3 células / μL e hipercalcemia. A pontuação da fosfatase leucocitealcalina (LAP) foi excessivamente elevada. O paciente foi submetido à dissecação do bloqueio ilioinguinal esquerdo juntamente com retalho vasto lateral para reconstrução do defeito. No pós-operatório, a contagem de neutrófilos e o nível sérico de cálcio foram normalizados.⁽⁴⁾

Uma universidade publicou resultados de um estudo prospectivo analisando as placentas de todos os bebês nascidos antes das 33 semanas de idade gestacional e que foram admitidos em Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Desses, 1 (27%) apresentou dados de corioamnionite (CA). Do total de 223 pacientes, apenas 5,3% desenvolveram reações leucemóides; porém, no grupo com corioamnionite (61), 13% desenvolveram reações leucemóides. A diferença entre o grupo com placentas saudáveis e o grupo com CA é estatisticamente significativa. Assim, os autores concluem que há um risco aumentado de apresentar RL em crianças nascidas de mães com CA.⁽⁸⁾

Outras investigações sobre as reações leucemóides no período neonatal têm sido descritas nos últimos anos em pacientes sem síndrome de Down, e estas parecem estar relacionadas a diferentes causas. Porém, a relatórios aumentaram significativamente à medida que mais e mais baixo peso ao nascer e bebês extremamente prematuros sobrevivem.⁽⁹⁾ Em muitos dos primeiros relatos de reação leucemóide, o paciente não se recupera da doença primária, podendo, então, não ter havido correção da anormalidade hematológica. Em tais casos, é difícil ter certeza que o paciente não teve uma leucemia coexistente com outra patologia. Isso aconteceu em muitos dos primeiros relatos de reações leucemoides com a tuberculose. Não se deve responder como reação leucemóide a mielopoese anormal transitória de recém-nascido com síndrome de Down, trata-se de reação neoplásica, sendo considerada mais corretamente como uma leucemia com remissão espontânea.

Reações leucemóides em recém-nascidos podem ser resultados de sífilis congênita e, nos bebês, consequência da síndrome trombocitopenia com ausência dos raios, em particular quando complicada por hemorragia. Mieloma múltiplo e outras neoplasias plasmocíticas podem complicar-se em reações leucemoides neutrófilas. Várias infecções em crianças podem causar reações passíveis de confusão com a iLMMC, entre outras, histoplasmose, toxoplasmose e infecção por micobactérias, EBV, CMV e vírus humano 6, além de parvovírus B19.⁽⁴⁾

Estudos concluem que a exposição a citocinas pró-inflamatórias aumentadas, liberadas pelo número excessivo de glóbulos brancos circulantes, pode ser a causa de pacientes com agravamento dos sintomas respiratórios, uma vez que as citocinas são normalmente diminuídas nos recém-nascidos e, portanto, a resposta inflamatória é ainda mais grave. Também se sabe que algumas interleucinas imunomoduladoras, como a IL-10, que interrompe a cascata de inflamação no pulmão. Não existe uma causa única comum a todos os casos de reação leucemóide neonatal.⁽²⁾ É importante reconhecer que um aumento nas células inflamatórias circulantes pode levar ao desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica nesses bebês e levar à falência de múltiplos órgãos e à morte. Além disso, a resposta inata e adquirida do sistema imunológico do recém-nascido é limitada, tornando-os suscetíveis a infecções e sepse grave. A combinação desses elementos determinou a morte desse paciente.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

No geral os estudos mostram que principais causas de leucocitose com desvio à esquerda são infecção, inflamação e neoplasia. O monitoramento do paciente é necessário, com hemogramas sequenciais e punção aspirativa da medula óssea, devido as dificuldades de diagnóstico e diferenciação da leucemia mielóide crônica.

Contudo, é preciso mais pesquisas sobre a temática para melhor entendimento.

REFERÊNCIAS

1. Isik DU, Aydemir O, Kale Y. Reação leucemóide grave em um bebê prematuro com infecção congênita por citomegalovírus. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 138:1-3.
2. Anguiano Sánchez LD, Islas Domínguez LP. Reação leucemóide neonatal devido a sepse neonatal de início precoce em um bebê prematuro. Um relato de caso. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2015; 78(4):180-2. 8.
3. Martín Severini J, Lahitte M, Milano MJ, Gagliardo L, Cantizano LC, Miljevic JN. Reação leucemóide associada à orquidopididimite. Relato de um caso. *Rev Arg Urol.* 2013; 78(1):136-9.
4. Martínez R, Fernández A. Reações leucemóides no recém-nascido. *Acta Pediatr Hond.* 2010; 1(1):26-9.
5. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Color Atlas of Clinical Hematology*, Manole, Barcelona, 2001
Naoum FA, Naoum PC. *Hematologia Laboratorial- Leucócitos*, 2ª ed. São Jose do Rio Preto, 2010.
6. Mendes KS, SILVEIRA RCCP, GALVÃO CM. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008; 17(4):758-64.
7. Bortolheiro TC, Chiattonne CC. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2008; 30(1): 3-7.
8. Dobbin JÁ, Gadelha MIP. Mesilato de Imainibe para tratamento de LMC; *Revista Brasileira de Cancerologia*; 2002; 48(3):429-438.
9. Barboza LP, Souza JM, Simoes FV, Bragança IC, Abdelhay E. Análises dos transcritos da translocação t (9;22) em Leucemia Mielóide Crônica; *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2000; 22(2):89-98.
10. Luz Kléber G., Mendonça Roberto M., Félix Ricardo H. M., Feitosa Tásia A. F., Freire Telma C. B. Reação leucemóide e anemia hemolítica grave causada por *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2010; 32(1):83-85.