

UMA BREVE REVISÃO SOBRE A LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

VANESSA F. M. OLIVEIRA VIOTO

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre a Leucemia promielocítica aguda (LPA), onde visa esclarecer aspectos importantes sobre sua etiologia, manifestações clínicas, tratamento e diagnóstico da LPA.

É um subtipo de Leucemia mielóide aguda (LMA), designada como M3 e M3 variante pela classificação do grupo Franco-Américo-Britânica (FAB) e LPA com translocação dos braços longos do cromossomo 15 e 17 t(15;17) pela Organização Mundial da Saúde das Neoplasias Mielóides (OMS), sendo que em 90% dos casos está associada a essa translocação cromossômica. Corresponde a aproximadamente 20% a 25% das LMA nos países latino-americano e cursa com características clínico-biológicas típicos que a distinguem dos demais subtipos dessa doença e também pela boa resposta ao tratamento com ácido all trans retinóico (ATRA). A coagulopatia é a principal causa pelas altas taxas de mortalidade precoce durante as fases iniciais do tratamento, ocorrendo com maior frequência em adultos jovens.

A introdução de agentes terapêuticos que atuam diretamente na lesão molecular, como o ATRA e o trióxido de Arsênio, teve grande impacto na sobrevida dos pacientes com LPA. A eficácia do tratamento é dependente do rearranjo genético presente nas células leucêmicas, o diagnóstico morfológico é sugestivo da alteração genética, devendo ser rapidamente confirmado por técnicas de citogenética molecular.

Após o tratamento com ATRA a LPA passou a apresentar boa resposta clínica e melhor controle da coagulação intravascular disseminada (CIVD), tornando o subtipo com melhor prognóstico clínico.

A utilização de técnicas moleculares ou de citogenética utilizadas no diagnóstico permite alcançar alta taxa de cura da doença.

Palavras chave: Leucemia promielocítica aguda, manifestações clínicas, CIVD.

1. INTRODUÇÃO

As leucemias são classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células. Assim, as leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela presença de células imaturas, denominadas blastos e por rápida evolução fatal em pacientes não tratados (Silva et al., 2006).

Os eventos moleculares responsáveis pela transformação leucêmica ainda são desconhecidos, entretanto o resultado final consiste na proliferação das células hematopoéticas imaturas que perderam a sua capacidade de diferenciação normal. Na maioria dos casos, a LA surge sem motivo aparente, embora possa se identificar com algumas causas como radiação ionizante, fatores genéticos e congênitos, predisposição a doenças hematológicas, vírus oncogênicos como human T-lymphotropic virus type (Silva et al., 2006).

No grupo das leucemias agudas encontram-se as leucemias mielóides agudas (LMA) que correspondem a um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam pela expansão clonal de progenitores hematopoiéticos da linhagem mielóide (mieloblastos), ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas normais com consequente substituição do tecido normal. Essa LMA é representada por cerca de 15% a 20% das leucemias agudas da infância e 80% de adultos (Silva et al., 2006; Martins; Falcão, 2000).

Entre as leucemias mielóides agudas, está a Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) que caracteriza-se pelo bloqueio maturativo de diferenciação granulocítica na fase de promielócitos (Oliveira, 2007).

A LPA é designada segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde das Neoplasias Mielóides pela presença de uma translocação dos braços longos do cromossomo 15 e 17 t (15;17) (Figura 1). Geneticamente essa translocação envolvendo os cromossomos t (15;17) provoca a fusão dos genes PML (gene de leucemia promielocítica – localizado no cromossomo 15) e RARa (gene receptor de ácido retinóico – localizado no braço longo do cromossomo 17). Essa fusão resulta no gene PML/RARa, onde essa atua bloqueando a diferenciação mielocítica, mas permitindo a maturação de mielócitos na presença de um fármaco, ácido retinóico. Essa translocação é detectada em 90% dos casos. (Santos et.al., 2004; Prevedello; Sagrillo, 2008; Jacomo et.al., 2008).

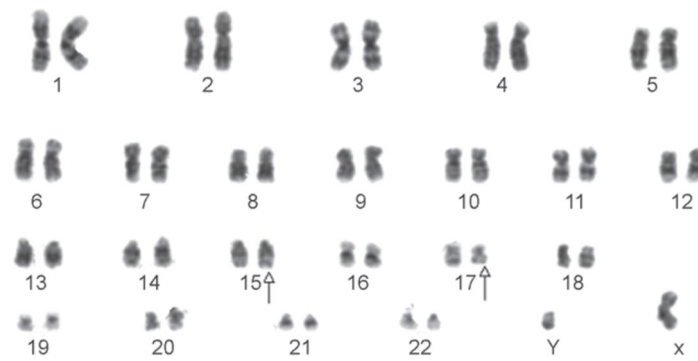


Figura 1. Cariótipo de paciente com a presença da $t(15;17)$ representada pelas setas.
Fonte: Leal et.al., 2009

Segundo a classificação do grupo Franco-Américo-Britânica (FAB) em hipergranular clássica (M3) ou variante hipogranular (M3v). Na forma clássica que ocorre em aproximadamente 80% dos casos, os blastos apresentam-se com o núcleo excêntrico, citoplasma com abundante granulação, alguns com numerosos bastonetes de Auer ("faggot cells"), em alguns casos, torna-se difícil distinguir o núcleo do citoplasma de tão numerosos e grandes, os grânulos citoplasmáticos (Figura 2). Na forma variante que corresponde a aproximadamente 25% dos casos, os blastos têm núcleo bilobulados e convoluto e granulação citoplasmática escassa (Figura 3) (Jacomó et al., 2008; Martins; Falcão, 2000).

A LPA corresponde a cerca de 20% a 25% das LMA nos países latino-americanos e apresenta características clínicas, morfológicas e biológicas típicas que a distinguem dos demais subtipos dessa doença. Está associada à coagulopatia em cerca de 60% a 90% dos casos, sendo essa a principal causa pelas altas taxas de mortalidade precoce durante as fases iniciais do tratamento (Jacomó et al., 2008).

Ocorre com maior frequência em adultos jovens e tem incidência entre os 20 e 59 anos. Não há predomínio de nenhum dos sexos. A maioria dos estudos a respeito da LPA baseia-se em registros hospitalares (Jacomó et al., 2008).

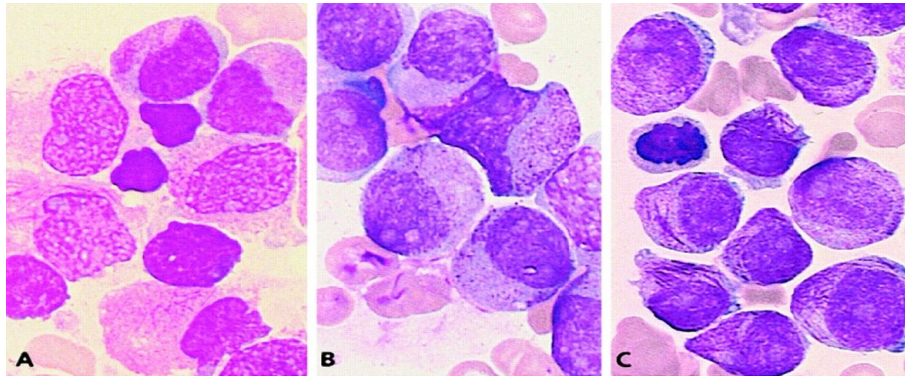


Figura 2. (A) maioria dos blastos possuem núcleo irregular, citoplasma hipergranular e bastonete de Auer. (B) blastos com núcleo regular e citoplasma hipergranular. (C) Blastos com as mesmas características nucleares e um número elevado de bastonete de Auer.
 Fonte: Sainty et al., 2000.

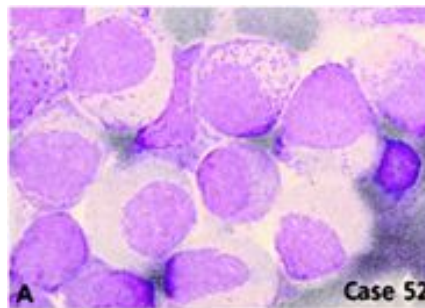


Figura 3. (A) Blastos com núcleo regular e hipogranular
 Fonte: Sainty et al., 2000.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Nos últimos anos, essa leucemia passou de uma leucemia aguda rapidamente fatal para um dos mais curáveis subtipos de LMA, devido ao progresso em seu tratamento (Leal et al., 2009).

Os pacientes com LPA apresentam quadro clínico e laboratoriais compatíveis com coagulação intravascular disseminada (CIVD) e podem evoluir rapidamente ao óbito, devido a fenômenos hemorrágicos (Sagrilo et al., 2005).

Esses pacientes apresentam sintomas relacionados à anemia, trombocitopenia e distúrbios da coagulação. Na LPA clássica está presente a leucopenia e na variante a leucocitose (Sagrilo et al., 2005).

A LPA distingue-se pela elevada frequência com que se acompanha de coagulação intravascular disseminada e pela resposta ao tratamento com o ácido all trans retinóico

(ATRA), o qual induz a diferenciação mielóide terminal das células leucêmicas. O tratamento com ATRA resulta em taxas de remissão completa superiores a 90% e de sobrevida livre de doença estimada em três anos superiores a 80% (Santos et al., 2004).

Os eventos hemorrágicos estão presentes em praticamente 60% dos pacientes e a sua incidência tende a aumentar nos primeiros dias do tratamento. A coagulopatia é o principal fator adverso na evolução da doença, sendo responsável pelo maior número de óbitos no período inicial de tratamento (Jacomo et al., 2008).

Esta coagulopatia depende de três fatores: ativação da cascata da coagulação, aumento da fibrinólise e proteólise. Os blastos da LPA expressam o fator tecidual, ativador da via clássica da cascata da coagulação, aumentando a atividade pró-coagulante em células endoteliais. Um fator pró-coagulante alternativo, denominado *Cancer Procoagulant* é liberado pelos blastos da LPA e ativa diretamente o fator X, com isto leva à geração de fibrina de forma semelhante ao processo de coagulação intravascular disseminada (CIVD) (Jacomo et al., 2008).

Diferentemente da CIVD clássica algumas peculiaridades são encontradas nos pacientes com LPA, onde a meia vida das plaquetas é normal e as concentrações plasmáticas de antitrombina e proteína C também são normais (Jacomo; Rego, 2009).

2.1 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é definida como uma síndrome hemorrágica adquirida, que ocorre após a ativação não controlada dos fatores pró-coagulantes, plaquetas e enzimas fibrinolíticas nos microvasos. Ocorre um depósito excessivo de fibrina, levando a obstrução, isquemia e necrose do tecido comprometido. Há um consumo excessivo de pró-coagulantes plasmáticos e plaquetas (Oliveira, 2003).

O sistema fibrinolítico está geralmente inativado durante a fase de ativação da coagulação, contribuindo então para a deposição de fibrina, no caso da LPA, a fibrinólise pode estar acelerada, contribuindo, para quadros de sangramento grave (Pintao; Franco, 2001).

A deposição de fibrina pode levar à oclusão dos vasos e conseqüente comprometimento da irrigação sanguínea de diversos órgãos. O consumo e conseqüente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, resultantes da contínua atividade pró-

coagulante, pode levar a sangramento difuso, o que frequentemente é a primeira manifestação notada. É importante ressaltar que a CIVD é sempre secundária a uma doença de base (Pintao; Franco, 2001).

Não existe isoladamente um exame laboratorial que estabeleça ou afaste o diagnóstico de CIVD, porém a combinação de alterações clínicas e laboratoriais compatíveis e, principalmente, a presença de doença sabidamente relacionada à síndrome permitem diagnóstico na maioria dos casos (Pintao; Franco, 2001).

Os exames laboratoriais necessários para a confirmação diagnóstica de CIVD são, Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) que estarão prolongamentos, pois refletem o consumo dos fatores da coagulação e, portanto, uma fase de ativação fraca da coagulação, no entanto resultados normais nestes exames não exclui a presença de CIVD, uma vez que, nas fases iniciais da síndrome, não há consumo suficiente de fatores da coagulação para prolongar o TP e o TTPa. Sua realização seriada (TP e TTPa), diante da suspeita de CIVD, permite avaliar a evolução do quadro assim como a resposta terapêutica. A Trombina (TT), por sua vez, reflete a hipofibrinogenemia relacionada ao consumo de fibrinogênio, além de alterar-se mediante ação dos produtos de degradação da fibrina/ fibrinogênio (PDFs) sobre o fibrinogênio. A contagem de plaquetas é inicialmente baixa (Pintao; Franco, 2001).

Observação do esfregaço de sangue periférico é um importante dado nos casos de suspeita de CIVD, à medida que a deposição intravascular de fibrina pode causar fragmentação de hemácias com conseqüente aparecimento de esquizócitos, sendo esse um indicativo da presença de trombose microvascular (Pintao; Franco, 2001).

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial preciso e rápido é crucial para definir a conduta ideal para cada paciente, de forma rápida, decorrente de suas implicações prognósticas e terapêuticas (Leal et al., 2009).

O exame de hemograma apresenta pancitopenia e podem ser visualizados na lâmina de sangue periférico blastos com morfologia de promielócitos e esquizócitos (Jacomo et al., 2008).

Já o mielograma evidencia infiltração de promielócitos neoplásicos, que se coram fortemente à reação da mieloperoxidase e ao Sudan Black (Jacomó et al., 2008).

O estudo de imunofenotipagem evidencia blastos com elevada auto-fluorescência, expressando marcadores mielóides precoces como o CD117 com baixa intensidade de fluorescência, CD13 com padrão homogêneo e CD33 com padrão heterogêneo. O marcador de células precursoras hematopoéticas CD34 é comumente negativo. A imunofenotipagem por ser um método rápido reforça a suspeita de LPA e ajuda na terapêutica precoce (Jacomó et al., 2008).

A confirmação diagnóstica deve ser feita por técnicas capazes de detectar a mutação t (15;17) ou o gene híbrido PML/RARa seja por métodos de citogenética ou por técnicas de biologia molecular. Entretanto, a citomorfologia e a imunofenotipagem contribuem significativamente para o diagnóstico (SANTOS et al., 2004; Jacomó et al., 2008).

Tem sido utilizada para confirmar o diagnóstico morfológico da LPA a análise citogenética. Embora a t (15;17) não seja detectada em outros tipos de leucemia, podem ocorrer resultados “falso-negativos” decorrentes da análise de células que não pertencem ao clone neoplásico, da dificuldade de visualização da translocação ou da existência de rearranjos críticos que mascaram a translocação (SAGRILLO et al., 2005).

Citogenética convencional, hibridização por sondas de fluorescência in situ (FISH) e reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (PCR) são opções disponíveis. A técnica de FISH permite a visualização de sequências específicas de ácidos nucléicos, no caso os genes PML/RARa em cromossomos metafásicos ou núcleos interfásicos, apesar de ter menor sensibilidade que a PCR, porém é mais específica. A PCR é uma técnica da biologia molecular que permite a amplificação de pequenas sequências do DNA a partir do mRNA. A vantagem de se utilizar o cariótipo convencional é que o mesmo permite o diagnóstico de alterações citogenéticas, porém o tempo de execução é maior e nem sempre se observam metáfases em número e qualidade necessárias para análise (Jacomó et al., 2008; Sagrilo et al., 2005; Prevedello; Sagrillo, 2008).

4. TRATAMENTO

Nos últimos 20 anos o tratamento da LPA sofreu importantes modificações sendo que o maior impacto foi, sem dúvida, a administração do ácido all trans retinóico (ATRA). Diante

da suspeita morfológica, o tratamento com ATRA deve ser imediatamente iniciado, mesmo antes da confirmação genética do diagnóstico, pois leva à melhora da coagulopatia e diminuição do risco de sangramento grave (Jacomio et al., 2008).

O ácido all trans retinóico (ATRA) é um derivado da vitamina A, que atua diretamente na lesão molecular, onde concentrações farmacológicas desse medicamento induz a diferenciação do promielócito leucêmico e o destina à morte celular programada. Segundo estudos têm demonstrado a oncoproteína de fusão PML/RAR α é alvo direto do ATRA. Mesmo que o ATRA induza a diferenciação das células leucêmicas é necessária à utilização de quimioterapia, pois não é capaz de erradicar o clone leucêmico. A associação de ATRA mais quimioterapia, aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva quando comparado à quimioterapia isoladamente (Leal et al., 2009; Kotowski et al., 2007).

Mais recentemente, o trióxido de arsênio (ATO) também tem sido utilizado no tratamento da LPA, sendo talvez o único agente mais ativo. Tem se mostrado capaz de induzir remissão nos pacientes que apresentam recorrência da LPA após o tratamento com ATRA. Em baixas concentrações induz a diferenciação mielóide, enquanto que em doses mais elevadas induz a apoptose (Rego et al., 2008; Kotowski et al., 2007).

A combinação de ATRA e ATO, segundo estudos atuam de forma sinérgica, aumentando a degradação da oncoproteína de fusão e a apoptose, o que representa uma explicação plausível para os bons resultados observados na clínica (Leal et al., 2009)

Embora o tratamento com ATRA apresente bons resultados, aproximadamente 14% a 16% dos pacientes em tratamento com esse fármaco desenvolvem a síndrome do ácido retinóico (SAR) que foi descrita pela primeira vez por Frankel et al., em 1992. Potencialmente fatal, é caracterizada por febre, ganho de peso, edema generalizado, insuficiência respiratória aguda, derrame pleural e/ou pericárdico, hipotensão arterial e insuficiência renal, comumente se associam ao aumento súbito do número de leucócitos no sangue periférico. Seu diagnóstico é clínico, necessitando ser precocemente diagnosticado, pois o mesmo pode levar o paciente a óbito (Leal et al., 2009; Rego et al., 2008; Kotowski et al., 2007).

Os mecanismos pelos quais o ATRA induz a SAR não são completamente conhecidos, no entanto, já foram implicadas na sua fisiopatologia, alterações na expressão de moléculas de adesão nos blastos leucêmicos e nas células endoteliais, aumento da permeabilidade capilar, formação de agregados de leucócitos e ativação leucocitária induzida por diferentes citocinas. A mortalidade associada a SAR é de aproximadamente 5% - 18%, sendo importante a identificação de pacientes com maior risco de desenvolvê-la (Santos et al., 2004).

O tratamento envolve também um suporte hemoterápico, onde devido ao risco de sangramento, a contagem de plaquetas deve ser mantida acima de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$, enquanto houver evidência clínica ou laboratorial de consumo de fatores da coagulação (avaliado por quantificação de dímeros-D, produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio, bem como TP e TTPa) devem ser prescritos plasma fresco congelado e crioprecipitado, objetivando manter o fibrinogênio acima de $150\text{mg}/\mu\text{L}$ (Jacomó et al., 2008).

5. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a LPA é uma importante leucemia, que apesar da terapia existente fenômenos hemorrágicos continuam sendo a grande preocupação, sendo de suma importância o diagnóstico laboratorial rápido e preciso, para se definir a conduta a ser tomada, devido suas implicações prognósticas e terapêuticas, minimizando dessa forma suas consequências.

O avanço no tratamento com ATRA, fez com que essa leucemia passasse de leucemia aguda fatal para um dos subtipos mais curáveis da LMA, mas que apesar de bons resultados obtidos com esse fármaco, o mesmo também apresenta efeitos colaterais que é a SAR, onde deve-se detectar o mais rápido possível essa síndrome, para se obter êxito. A utilização de trióxido de arsênio é uma alternativa, pois tem se mostrado com um papel importante na recaída da LPA ou pacientes que não toleram o uso do ATRA.

O diagnóstico rápido juntamente com o tratamento eficaz, é essencial para que se possa alcançar resposta satisfatória para o paciente portador da doença.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JACOMO RH, PONTES LLF, REGO EM. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. Rev. Assoc. Med. Bras. 2008; 54: 82-89.

JACOMO RH, REGO EM. Coagulation abnormalities in acute promyelocytic leukemia. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31: 48-50.

KOTOWSKI A, MONTEIRO GA, ARAÚJO MCS. Leucemia promielocítica aguda. Ciências da Saúde, Santa Maria, 2007; 8: 69-89.

LEAL AM, KUMEDA CA, VELLOSO EDRP. Características genéticas da leucemia promielocítica aguda de novo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31: 454-462.

MARTINS SLR, FALCÃO RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. Rev. Assoc. Med. Bras. 2000; 46: 57-62.

OLIVEIRA, MRAA. Hematologia básica. Livraria Luana Editora, São Paulo, 2003.

OLIVEIRA, RAG. Hemograma: como fazer e interpretar. Livraria Médica Paulista Editora, São Paulo, 2007.

PINTÃO MCT, FRANCO RF. Coagulação intravascular disseminada. Medicina, Ribeirão Preto, 2001; 34: 282-291.

PREVEDELLO CP, SAGRILLO MR. Leucemia promielocítica aguda. Ciências da Saúde, Santa Maria, 2008; 9: 39-50.

REGO EM, LEMOS BAAS, TAMAROZZI, MB. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: pathogenesis and risk factors. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30: 33-36.

SANTOS FLS, DORE AI, LIMA ASG, GARCIA AB, ZAGO MA, RIZZATTI EG, JUNIOR JE, FALCÃO RP, REGO EM. Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. Rev. Assoc. Med. Bras. 2004; 50: 286-292.

SAGRILLO MR, CARDOSO SH, SILVA LRJ, GRAÇA CHN, FERREIRA E, HAMERSCHLAK N, GUERRA JCC, BACAL NS, ANDRADE JAD, BOROVIC CL. Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005; 27: 94-101.

SAINTY D, LISO V, RAJNOLDI AC, HEAD D, MOZZICONACCI MJ, ARNOULET C, BENATTAR L, FENU S, MANCINI M, DUCHAYNE E, MAHON FX, GUTIERREZ N, BIRG F, BIONDI A, GRINWADE D, POCHITALOFF ML, HAGEMEIJER A, FLANDRIN G. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying *PLZF/RARA* gene rearrangements. Blood. 2000; 96: 1287-1296.

SILVA GC, PILGER DA, CASTRO SM, WAGNER SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. J Bras Patol Med Lab. 2006; 42: 77-84.