

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA ESSENCIAL
E PRÁTICA

EVELIM PRISCILA MAGALINI PIOVANI

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE
PACIENTES IDOSOS

BRODOWSKI-SP

RESUMO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença que ocorre com maior incidência em idosos acima dos 60 anos de idade e é mais comum no sexo masculino do que no feminino. Ela representa cerca de 15 a 20% das leucemias agudas na infância e 80% nos adultos apresentando um prognóstico pobre em pacientes idosos. As leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estado de maturação das células leucêmicas. A leucemia aguda é caracterizada pela presença de blasto e sua rápida evolução. A LMA é subclassificada em oito tipos e seu diagnóstico se baseia na suspeita clínica e na avaliação do sangue periférico, incluindo técnicas de imunofenotipagem, avaliação citogenética e genética molecular. Os sintomas característicos das LMA são a palidez, febre em consequência de infecções, dor óssea, hemoglobina baixa, contagem diferencial de células brancas anormais com neutropenia, presença de blastos, anemias normocíticas e normocrômicas e a trombocitopenia, que pode ser severa. O tratamento de qualquer leucemia se baseia em dois pontos principais que são as medidas de suporte e o tratamento específico, onde a medida de suporte visa melhorar as condições gerais dos pacientes, diminuindo os riscos de complicações com a transfusão de hemácias ou plaquetas, desinfecção da pele e orifícios naturais, descontaminação de possíveis focos infecciosos e a hidratação oral; o tratamento específico se baseia na utilização de quimioterápicos associados a drogas sendo subdividido em indução de remissão, tratamento pós-indução e consolidação da remissão de tratamento, que pode ser através de quimioterapia e radioterapia onde os protocolos são bastantes variados devido as várias fases de um ciclo de tratamento e dois tipos de leucemias. Este resumo acadêmico vem com o intuito de abordar a leucemia mieloide aguda em frente a fatores ambientais que modificam as células geneticamente formando a patologia e indicando possíveis formas de tratamento e remissão da doença. A metodologia deste trabalho foi realizado através de uma revisão literária utilizando artigos, livros e sites. Os bancos de dados consultados foram o Scielo, Pubmed. Os resultados dos diagnósticos realizados mostram-se ineficientes nos pacientes que tem uma faixa etária maior que 65 anos, não obtendo bons resultados da remissão completa, porém com o mal prognóstico os pacientes que se submetem a um tratamento adequado aumentam a sua sobrevivência, e os pacientes que não se submetem a estes tratamentos normalmente acabam indo a óbito devido ao rápido desenvolvimento da doença. Palavras chaves: Leucemias Agudas – LA. Leucemia mielóide aguda – LMA. Leucemia mieloblástica aguda.

LISTA DE IMAGENS

Figura 1- Diagrama de diferenciação das células hematopoiéticas	10
Figura 2- LMA-M0	16
Figura 3- LMA- M1 com pouca diferenciação celular.....	17
Figura 4- LMA- M2 com diferenciação celular	18
Figura 5- LMA-M3	19
Figura 6- LMA- M4	20
Figura 7- LMA- M5	21
Figura 8- LMA-M6	22
Figura 9- LMA- M7	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Sistemas de classificação das LA	14
Tabela 2 - Classificação da LMA	15
Tabela 3- Sintomas clínicos e alterações do hemograma na LMA.....	24

LISTA DE SIGLAS

CFU- L: Unidade formadora linfóide

CFU-S: Unidade formadora mieloide

CFU-E: Unidade formadora de Eritrócitos

CFU-NM: Unidade formadora de neutrófilo monócito

CFU-N: Unidade formadora de neutrófilo

CFU-M: Unidade formadora de monócito

CFU- Eo: Unidade formadora de eosinófilo

CFU-B: Unidade formadora de basófilo

CFU- Me: Unidade formadora de megacariócito

LA: leucemia aguda

LC: Leucemia crônica

LMA: Leucemia mieloide aguda

Qt: Quimioterapia

RC: Remissão Completa

RT: Remissão total RP: Remissão parcial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 METODOLOGIA.....	8
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	9
3.1 Hematopoese.....	9
3.2 Leucemia	12
3.2.1 Etiologia	13
3.2.2 Incidência.....	13
3.2.3 Classificações da LMA.....	13
3.2.4 Diagnóstico	23
3.2.4.1 Hemograma	23
3.2.4.2 Mielograma	24
3.2.4.3 Imunofenotipagem.....	25
3.2.4.4 Citometria de Fluxo	25
3.2.4.5 Citogenética	25
3.2.4.6 Análise de genética molecular.....	25
3.5 Tratamento.....	26
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é uma doença neoplásica caracterizada pelo o acúmulo de leucócitos malignos presentes na medula óssea (MO) e no sangue. Estas células anormais causam sintomas de insuficiência da MO levando o paciente a apresentar quadros de anemia, trombocitopenia, neutropenia, além de serem capazes de infiltrar outros órgãos como baço, cérebro, fígado, linfonodos, meninges, pele e testículos. As leucemias são classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e o seu grau de maturação. Elas podem ser classificadas como linfoide, que acomete a linhagem linfoide e como mieloide, que afeta a linhagem mieloide, e também podem ser classificadas como aguda e crônica (SILVA et al., 2005; MOURA, 2014; INCA, 2017). Na sua forma aguda o infiltrado medular tem uma predominância de blastos e células com diferenciação celular inicial, neste caso as células leucêmicas não conseguem desenvolver o trabalho das células sanguíneas normais e a proliferação destas células se desenvolve rapidamente e a doença se agrava num curto período de tempo. Já na leucemia crônica o infiltrado medular tem uma predominância de células diferenciadas, maduras, mas estas são anormais. Além disso elas conseguem desenvolver o trabalho dos glóbulos brancos normais mas lentamente a leucemia crônica se agrava a medida que a proliferação das células leucêmicas aumentam (SILVA et al., 2006; MOURA, 2014; RODRIGUES et al., 2015). Dentro das leucemias agudas enquadramos a leucemia mieloide aguda (LMA) como uma doença hematológica de grupo heterogêneo, maligna, de doenças clonais do tecido hematopoético, caracterizada pela proliferação clonal de blastos mieloides no sangue periférico e na MO (SILVA et al., 2005). Esta patologia tem uma incidência maior em idosos acima dos 65 anos de idade presente em 80% dos casos, tendo uma incidência maior no sexo masculino do que no feminino e na raça branca, mas também acomete crianças, jovens e adultos (SILVA et al., 2005; VERRASTRO, 2005; HOFFBRAND, 2013). Os métodos de diagnóstico são através do hemograma, mielograma, imunofenotipagem, citoquímica e biologia molecular. Através destas técnicas podese identificar a leucemia, analisar a linhagem acometida e classificá-las de acordo com o seu subtipo. A LMA é classificada em 8 tipos diferentes onde em cada uma delas tem uma predominância de células blásticas, e pode ou não apresentar uma diferenciação celular. As LMA estão classificadas desde a LMA-M0 até a LMA- M7, dependendo do tipo da LMA o tratamento terapêutico pode variar (SILVA et al., 2005). Os tratamentos para a LMA são realizados através da administração da poliquimioterapia sistêmica, mas o seu prognóstico varia de acordo com a faixa etária do paciente, quanto mais velho for o paciente pior será o seu prognóstico. Mesmo que o prognóstico seja baixo em pacientes acima de 65 anos de idade, ainda existe uma melhora no quadro clínico do paciente, desde que este tenha um tratamento adequado não sendo exposto as altas doses do quimioterápico, onde altas concentrações de quimioterapia podem levar o paciente a óbito, assim como o não tratamento da neoplasia levará a um percurso mais rápido da doença por causa da

rápida proliferação dos clones leucêmicos. Os tratamentos para as LMA são divididos em indução, consolidação e manutenção, e variam de acordo com o protocolo submetido (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). A terapia de indução procura levar o paciente a uma remissão completa (RC) da leucemia. A terapia de consolidação é igual a de indução, mas consiste de 2 até 6 ciclos de quimioterapia (Qt) adicionais, tendo um intervalo mínimo de duas semanas. O objetivo do tratamento de consolidação é de retardar e eliminar a recidiva das leucemias, quando não ocorre a remissão completa da indução. Já o tratamento de manutenção é realizado em doses baixas de drogas antileucêmicas utilizadas em ciclos mensais durante dois ou três anos, dependendo da recidiva do paciente (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Uma vez que a LMA é uma doença agressiva que pode levar o paciente a morte, se não tratada, e que acomete em sua maioria idosos do sexo masculino, tendo um crescimento nesta população de indivíduos nos últimos anos, o objetivo desta monografia é abordar a LMA presente nesses pacientes, diferenciando os processos que ocorrem em cada tipo de leucemia, as técnicas de diagnóstico mais utilizadas para a identificação da doença, e quais as formas de tratamento aplicadas atualmente.

2 METODOLOGIA

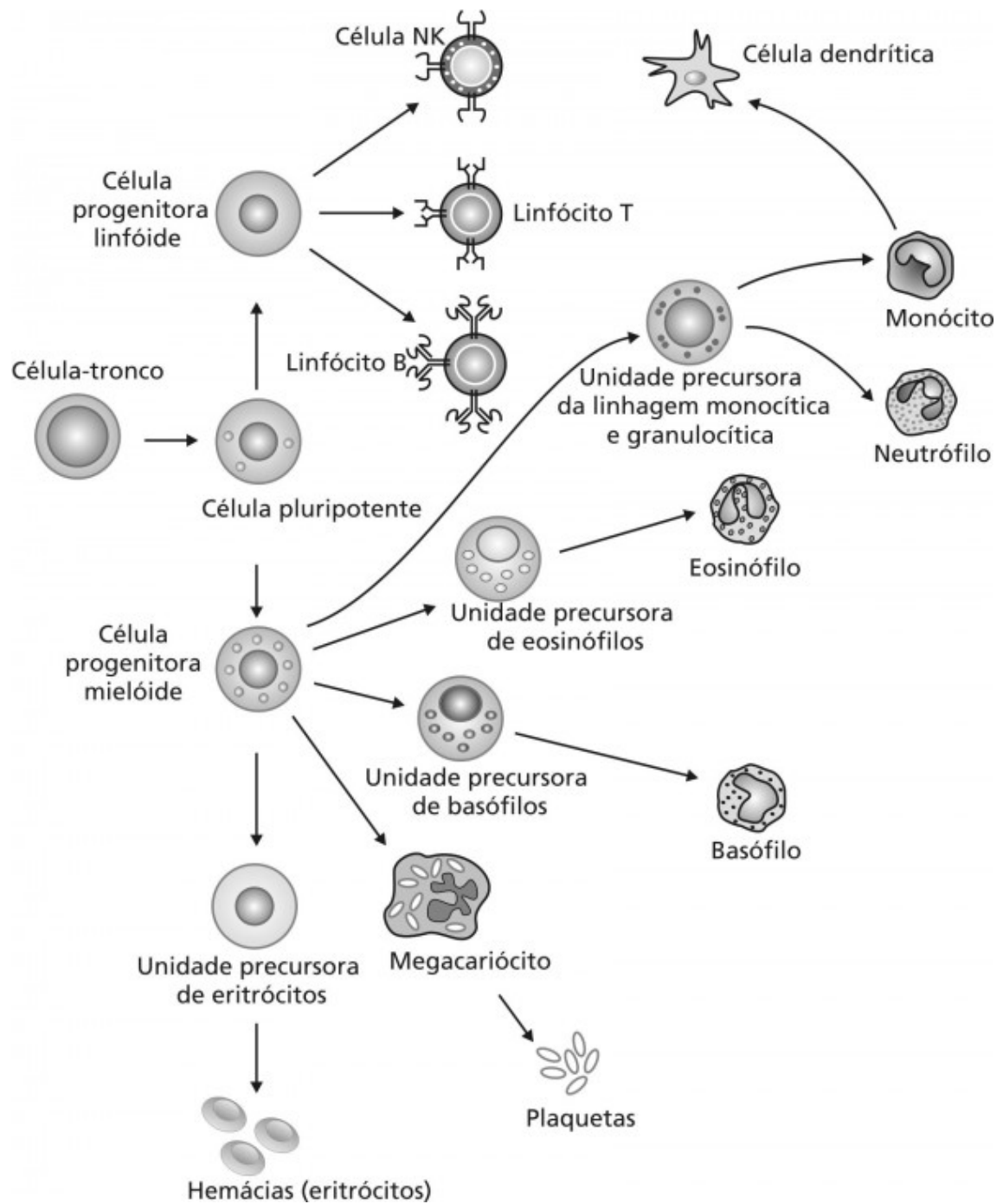
Este trabalho foi realizado através de uma revisão literária utilizando artigos, livros e sites. Os bancos de dados consultados foram Scielo e PubMed e as palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: leucemia mieloide aguda, leucemia aguda, leucemias em idosos. Foram excluídos desta revisão os artigos relacionados a leucemia mieloide aguda infantil e leucemia mieloide crônica. Os artigos utilizados foram publicados entre abril de 2006 a março de 2016, totalizando um total de 18 artigos científicos, e 6 livros acadêmicos e 3 sites de pesquisa sobre o câncer. Onde foram utilizados nove artigos científicos, os critérios de inclusão foram artigos que descreviam sobre o tratamento e o diagnóstico em pacientes idosos, que auxiliava na terapia e no monitoramento da remissão completa, e foram excluídos nove artigos científicos que não descrevia a faixa etária de pacientes ou os métodos utilizados, e artigos repetidos sobre a leucemia aguda, ou que focava na leucemia mieloide aguda em crianças.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Hematopoese

É um sistema contínuo e regulado para a formação sanguínea, envolvendo a renovação, proliferação, diferenciação e a maturação celular. As células sanguíneas têm uma vida curta e são renovadas constantemente pela proliferação mitótica das células localizada nos órgãos hematopoiéticos. As primeiras células sanguíneas surgem aproximadamente no 19º dia da gestação no mesoderma do saco vitelino, chamamos esta fase de mesoblástica, caracterizada pelo desenvolvimento dos eritroblastos primitivos que ocorre nos vasos sanguíneos em desenvolvimento. Em seguida, o fígado funcionará como órgão hematopoiético, esta é a fase conhecida como hepática, pois incidirá o desenvolvimento de eritroblasto, granulócitos e monócitos, sendo uma fase muito importante durante período fetal tendo um pico até os 4 meses de gestação e depois declinando até o nascimento. Outros órgãos como o timo, baço e os linfonodos contribuem também para a hematopoese principalmente na produção dos linfócitos no segundo mês de vida uterina, onde há a formação da clavícula, iniciando-se o processo de ossificação e entrando assim na fase medular; à medida que a ossificação ocorre a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão hematopoiético (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011). Após o nascimento os eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos e plaquetas se originam através das células tronco da MO, e o processo de formação dessas células recebem os seguintes nomes: eritropoese, granulocitopoese, linfocitopoese, monocitopoese e megacariocitopoese, respectivamente. Estas células vão passar por diversos processos de diferenciação e maturação na medula óssea antes de migrarem para a circulação sanguínea (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2011). Na medula óssea, a célula mãe dará origem a duas células filhas, estas irão se multiplicar e se diferenciar através dos fatores de crescimento como substâncias indutoras (indução parácrina) e outras substâncias produzidas em órgãos distantes que são encaminhadas para a MO através do sangue (indução endócrina). Quando o fator de crescimento interage com o receptor específico da membrana plasmática, a célula hematopoiética pluripotencial irá se multiplicar dando origem a duas células filhas, estas irão se diferenciar e darão origem as células multipotencial linfóide ou multipotencial mielóide. As células multipotenciais e seus descendentes são identificados como unidades formadoras de colônia (CFU – colony-forming unit), que se diferenciam em unidade formadora de colônia linfóide (CFU-L) e unidade formadora de colônia mielóide (CFU-S). A partir da CFU-L, são formadas as unidades dos linfócitos T e B (CFU- LT e CFU- LB) e da CFU-S, formam-se as colônias dos eritrócitos (CFU-E), neutrófilo-monócito (CFU-NM), neutrófilo (CFU-N), monócito (CFU-M), eosinófilo (CFU-Eo), basófilo (CFU-B) e megacariócito (CFU-Me) (Figura 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011).

Figura 1- Diagrama de diferenciação das células hematopoiéticas



FONTE: Morvan Neto

As CFU-S são induzidas pela eritropoietina que é um fator de crescimento produzido pelo rim e chega na MO pelo sangue, a se diferenciar em eritrócito. A célula formadora de colônia eritrocítica (ECFC) dará origem a uma célula mais diferenciada que chamamos de proeritroblasto, que possui um núcleo esférico com vários nucléolos e um citoplasma levemente basófilo. Os proeritroblastos originaram os eritroblastos basófilos, que são células menores com um núcleo esférico e cromatina condensada, o citoplasma é mais basófilo em decorrência da grande quantidade de ribossomos livres. Ao se dividirem, os eritroblastos basófilos se diferenciam em eritroblastos policromatófilos, chamados assim porque o citoplasma não revela apenas a basofilia dos ribossomos, mas também a eosinofilia da hemoglobina. Quando os eritroblastos policromatófilos se dividem, suas células filhas se transformam em eritroblastos ortocromáticos, menores e com um núcleo mais denso que os policromatófilos. A cromatina do ortocromático é fragmentada, e seu núcleo é expulso e fagocitado por um macrófago, a célula resultante é chamada de reticulócito, que possui apenas um citoplasma repleto de hemoglobina devido a preservação do ribossomo. Quando o reticulócito interrompe sua produção de hemoglobina e não há mais ribossomos, ele se converte na forma de eritrócito, sendo translocado para a corrente sanguínea atravessando a parede endotelial dos capilares (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011; HIB, 2013). A granulocitopoese é induzida por fatores de crescimento que atuam de maneira conjunta com as CFU-S onde seus descendentes irão se converter em três tipos celulares diferentes: um bipotencial e dois unipotenciais. O tipo bipotencial é representado pela CFU-NM que dá origem a CFU-M (que participa da formação dos monócitos) e a CFU-N (que dá origem aos neutrófilos). Os tipos unipotenciais são constituídos pelas CFU-Eo (que dá origem aos eosinófilos) e a CFU-B (que dá origem aos basófilos). Portanto, as células vinculadas com a granulocitopoese são as CFU-N, CFU-Eo e CFU-B, que, quando se dividem em células filhas, vão se converter em mieloblastos. Os mieloblastos do neutrófilo, eosinófilo e basófilo são iguais na morfologia, possuem um núcleo grande e o citoplasma basófilo desprovido de grânulos. Para formar os granulócitos maduros, estes três tipos de mieloblastos se dividem e formam suas linhagens evolutivas, representados cada vez mais por células diferenciadas, chamados de promielócitos, mielócitos, metamielócitos, e granulócitos em bastão, os quais vão se diferenciar em sua forma final madura. As características dos três promielócitos são idênticas, sendo maiores que o mieloblastos, tendo um núcleo esférico e seu citoplasma contendo lisossomo, após a divisão destes promielócitos, as células se diferenciam pela presença de grânulos específicos em seu citoplasma, chamados de mielócito neutrófilo, mielócito eosinófilo e mielócito basófilo. Estas células são menores que os promielócitos e possuem uma cromatina mais densa. Os mielócitos se dividem e suas células filhas dão origem aos metamielócitos onde seus grânulos são mais específicos, maiores e numerosos do que nas células precursoras. Os metamielócitos formados não se dividem, apenas se diferenciam em granulócito bastão, assim nomeado devido a forma curvada de seu

núcleo, que por sua vez irão se converter em granulócitos maduros: neutrófilos, eosinófilos e basófilos (HIB, 2013). Na monocitopoese, a célula bipotencial CFU-NM, através de estímulos locais, dá origem a CFU-M, que multiplica-se e suas células descendentes se transformam em promonócitos, possuindo um núcleo grande, em forma de rim, e citoplasma basófilo com grânulos azurófilos. Os promonócitos se dividem duas vezes e se transformam em monócitos. Mesmo a MO produzindo uma grande escala de monócitos por dia, e sendo transportados para o sangue, eles são menos numerosos na circulação, pois ficam em circulação até dois dias, ao entrarem nos tecidos e serem convertidos em macrófagos (COMACK, 2008; HIB, 2013). A megacariocitopoese leva a formação de uma célula volumosa que se encontra na MO chamada de megacariócito, que se desenvolve a partir da CFU-S por estímulos de fatores de crescimento locais, onde as células mãe se multiplicam e suas células filhas se convertem em CFU-ME. A proliferação da CFU-ME origina uma célula mais diferenciada que chamamos de megacarioblasto, que possui um núcleo esférico, onde seu DNA se multiplica em diversas vezes resultando as divisões mitóticas conhecidas como endomitoses, fazendo com que o número de cromossomos aumente geometricamente. Em seguida, o megacarioblasto diploide se transforma em poliploide e se converte em megacariócito. Os megacariócitos originam as plaquetas a partir de fragmentos do seu citoplasma, e normalmente, cada megacariócito pode originar milhares de plaquetas (HIB, 2003)

3.2 Leucemia

A leucemia é um carcinoma de células brancas presente no sangue, ela se desenvolve na MO se espalhando para todo o corpo, impedindo assim a produção dos glóbulos brancos, vermelhos e das plaquetas. Como existem vários tipos de leucócitos, ocorre uma grande variação dos subtipos de leucemia. Há uma maior incidência na área infantil, mas há grandes chances de ocorrer em jovens, adultos e idosos, onde a patologia se desenvolve rapidamente sendo mais agressiva dependendo do seu subtipo (MOURA, 2014; INCA, 2017). A leucemia é uma proliferação neoplásica generalizada, podendo ocorrer pela presença de células hematopoiéticas imaturas acumuladas na MO podendo envolver ou não o sangue periférico. A leucemia ocorre pela proliferação das células leucêmicas que extravasam para o sangue, onde estas podem ser vistas em grandes concentrações, sendo capazes de infiltrar o fígado, baço, linfonodos e outros tecidos (SILVA et al., 2006) A leucemia pode ser classificada de acordo com a linhagem celular afetada, podendo ser linfoide ou mieloide e ainda, pode ser separada nas formas aguda ou crônica (MOURA, 2014; RODRIGUES et al, 2015; INCA, 2017). Na forma aguda o infiltrado medular é constituído por uma predominância de blasto e células com diferenciação celular inicial. Neste caso, as

células leucêmicas não conseguem fazer o trabalho das células sanguíneas normais e a proliferação celular das células leucêmicas cresce rapidamente e a doença se agrava em um curto período de tempo. Já na leucemia crônica, o infiltrado medular tem uma predominância de células diferenciadas, maduras, mas anormais, no início as células leucêmicas conseguem fazer o trabalho dos glóbulos brancos normais, mas lentamente a leucemia crônica se agrava à medida que a proliferação das células leucêmicas aumenta (SILVA et al., 2006; MOURA, 2014; RODRIGUES et al, 2015). Dentre as leucemias agudas, a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença hematológica de grupo heterogêneo maligna de doenças clonais do tecido hematopoiético que se caracteriza pela proliferação clonal de blasto mieloide no sangue periférico, medula óssea e outros tecidos, atingindo principalmente adultos com média de idade de 65 anos. O acometimento de células da linhagem mieloide causa uma produção ineficiente de células sanguíneas maduras e normais, ocorrendo uma substituição do tecido normal por tecido neoplásico (SILVA et al., 2006; ABBAS, A. K., et al, 2013; MEDEIROS, 2016).

3.2.1 Etiologia

Os fatores etiológicos da LMA ainda não foram revelados, mas podem estar associados as translocações e mutações genéticas de genes responsáveis pela correção de possíveis erros genéticos, herdados ou até fatores extrínsecos, podendo desencadear alterações através de radiações ionizantes, não ionizantes, organofosforados, entre outros agentes mielotóxicos e cancerígenos (CARVALHO, 2009). O diagnóstico não é obtido somente através do hemograma, mielograma e em alguns casos específicos de biópsias da MO. É através do diagnóstico inicial que conseguimos classificar o tipo de leucemia e o tipo de tratamento que iremos iniciar. (CARVALHO et al, 2009).

3.2.2 Incidência

A LMA é uma forma comum de leucemia aguda em adultos e a incidência só aumenta com a idade. Ela acomete indivíduos de todas as idades e etnias, está presente tanto no sexo masculino como no feminino, tendo uma incidência maior em idosos do sexo masculino apresentando uma porcentagem de 60% e um predomínio em caucasianos (VERRASTRO, 2005).

3.2.3 Classificações da LMA

As leucemias são classificadas com base no tipo celular acometido e no estado de maturação das células leucêmicas. A LA é caracterizada pela presença de células imaturas, chamadas de blasto e pela sua rápida evolução em pacientes não tratados,

podendo levá-los a óbito (SILVA et al., 2006). Os sistemas de classificação das LA eram baseados na investigação citomorfológica e citoquímica. A morfologia ainda é um modelo central, mas foi incorporada em sistemas de classificação (VERRASTRO, 2005; SILVA et al., 2006; HOFFBRAND,2013). O quadro 1 mostra os principais sistemas de classificação das LA.

Tabela 1- Sistemas de classificação das LA

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERISTICAS
FRENCH AMERICAN BRITISH(FAB)	- Primeira classificação mundialmente aceita -Critérios Morfológicos e citoquímicos -Blastos maios 30% na medula ossea
Morphological ImmunologicalCytogenetic (MIC)	-Critérios morfológicos, imunológicos e citogenéticos
European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)	-Critérios imunológicos (expressão de antígenos na superfície celular a partir de painéis de anticorpos monoclonais) -Definição de Leucemia bifenotípicas agudas (BAL)
World Health Organization (WHO)	- Blastos na LA maior que 20% na MO -LMA passa a ser valorizada através de seus dados de recorrência citogenéticae da história clínica e\ou aspectos displásicos na medula óssea

Fonte: RODRIGUES, R. S. A. et al, 2015 Para o sistema de classificação Freench-American-British (FAB), as LMA são classificadas em 8 subtipos descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Classificação da LMA

M0- LMA sem diferenciação
M1- LMA com mínima diferenciação morfológica
M2- LMA com diferenciação (componente monocítico inferior a 20%)
M3- LMA promielocítica hipergranular e variante hipogranular
M4-LMA mielomonocíticas (com células monocíticas superior a 20%) M4 variante
M5- LMA monocítica (células monocíticas superiores a 20% das células leucêmicas). M5a: LMA monoblastica (sem diferenciação de blasto superior a 80% e M5b: LMA monocítica (com diferenciação de blasto inferior a 80%).
M6-LMA eritroleucemia e variante
M7-LMA megarioblástica

Fonte: Adaptado de SILVA et al., 2006.

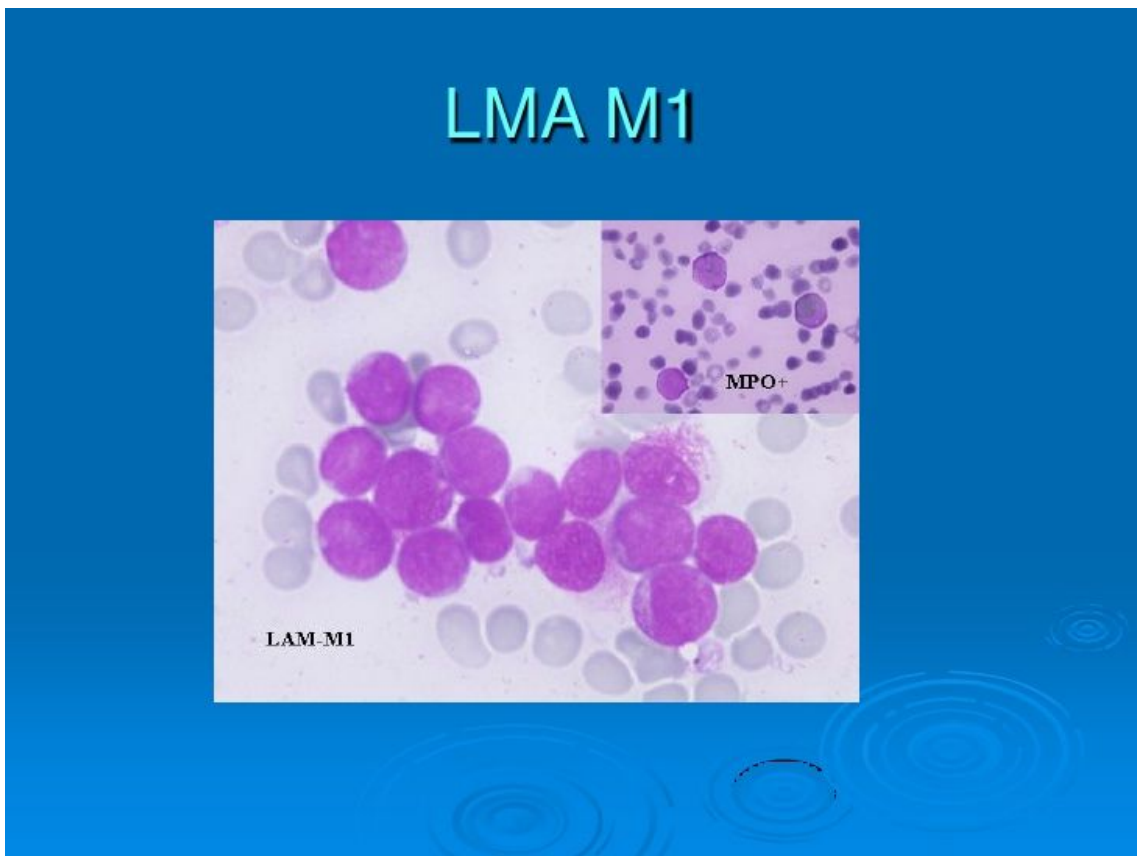
A classificação FAB está sendo substituída pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta classificação foi atualizada e modificada dos critérios de diagnóstico utilizados pela FAB, valorizando os critérios citogenéticos, imunofenóticos e de biologia molecular (JAFFE et al., 2001; SILVA et al., 2006; ABBAS, A. K., et al, 2013).

Na **figura 2** podemos observar a LMA-M0 sem diferenciação morfológica, com presença de blastos, com uma cromatina frouxa e nucléolo evidente, apresentando citoplasma agranular, sem bastonete de Auer (RODRIGUES, R. S. A. et al, 2015). Na figura 3 observamos a LMA-M1 com mínima diferenciação morfológica: apresentando uma grande quantidade de células mieloides blásticas, onde 90% da célula da MO são blásticas. O componente de maturação granulócito e monócito em maturação não passa de 10 %. Os blastos têm tamanho médio podendo ser grande, com um ou mais nucléolos. Os bastonetes de Auer são encontrados em 50% dos casos, mas não está presente na figura 3 (RODRIGUES, R. S. A. et al, 2015).



Fonte-Slide Share

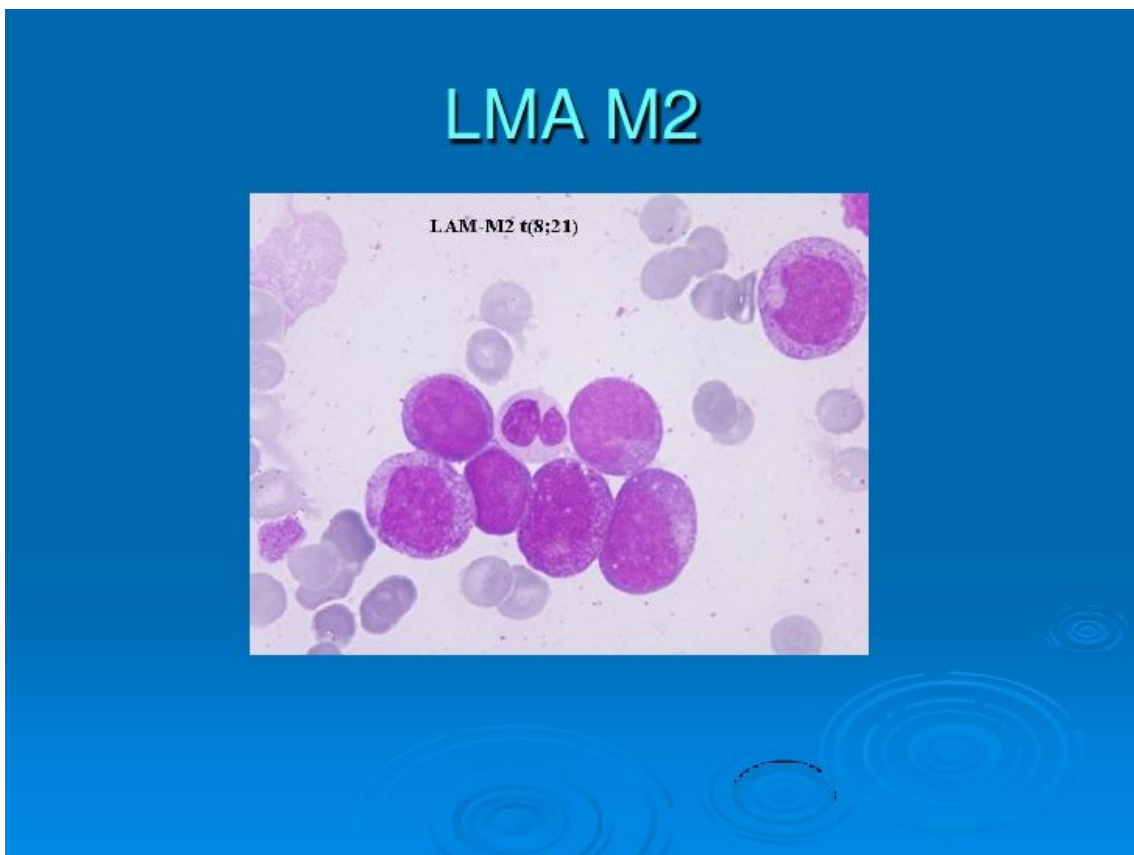
Figura 3- LMA- M1 com pouca diferenciação celular



Fonte- Slide Share

Na figura 4 podemos observar a LMA-M2 com diferenciação celular no componente monocítico, onde as células monocíticas tem contagem inferior a 20%, apresenta maturação granulocítica, podendo demonstrar variados graus de displasia e segmentação nuclear anormal. Os bastonetes de Auer são mais numerosos aparecendo em até 70% dos casos (RODRIGUES et al., 2015).

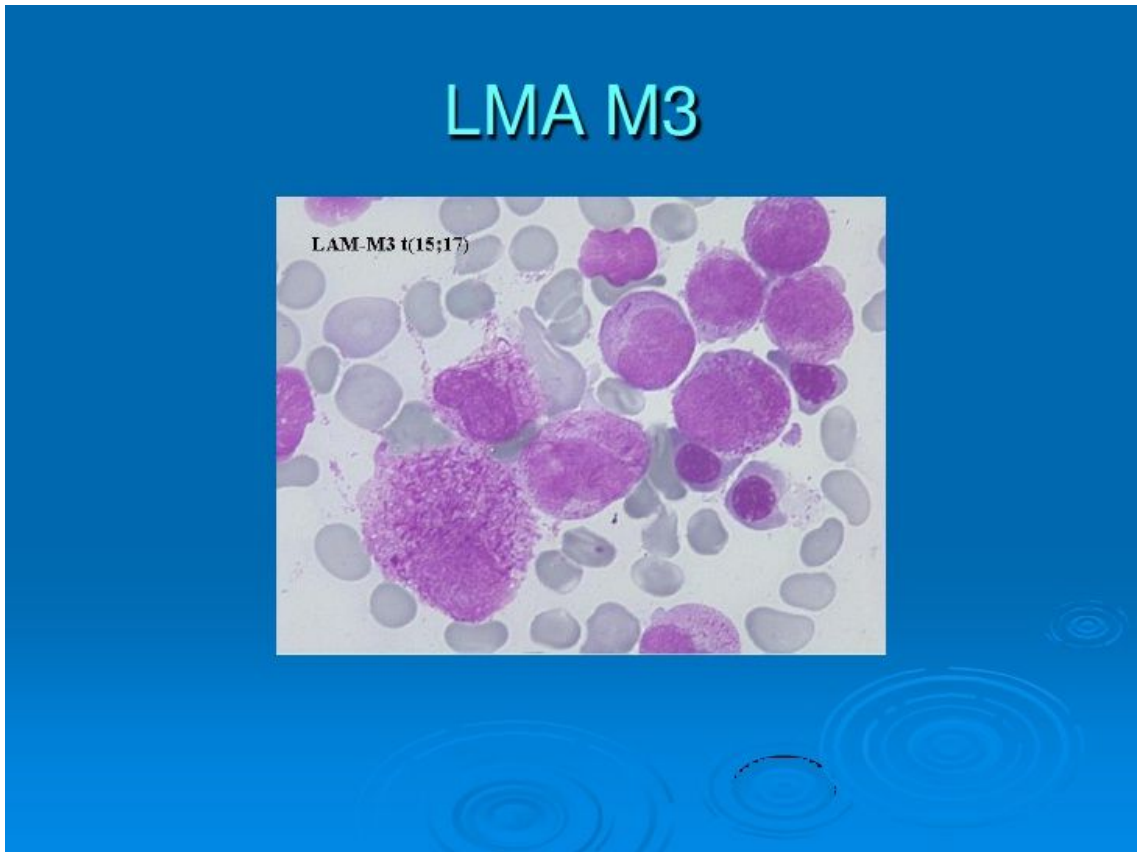
Figura 4- LMA- M2 com diferenciação celular



Fonte :Slide Share

Na figura 5 podemos observar a LMA-M3 com promielócitos hipergranulares com ou sem presença de bastonetes de Auer, grande quantidade de grãos soltos por ruptura de células jovens (VERRASTRO, 2005).

Figura 5- LMA-M3



Fonte : Slide Share

Na figura 6 observamos LMA- M4 mielomonocítica em que a contagem de células monocíticas sem maturação é maior de 20% das células mieloides da MO. Alguns blastos podem conter o bastonete de Auer (RODRIGUES, R. S. A. et al, 2015).

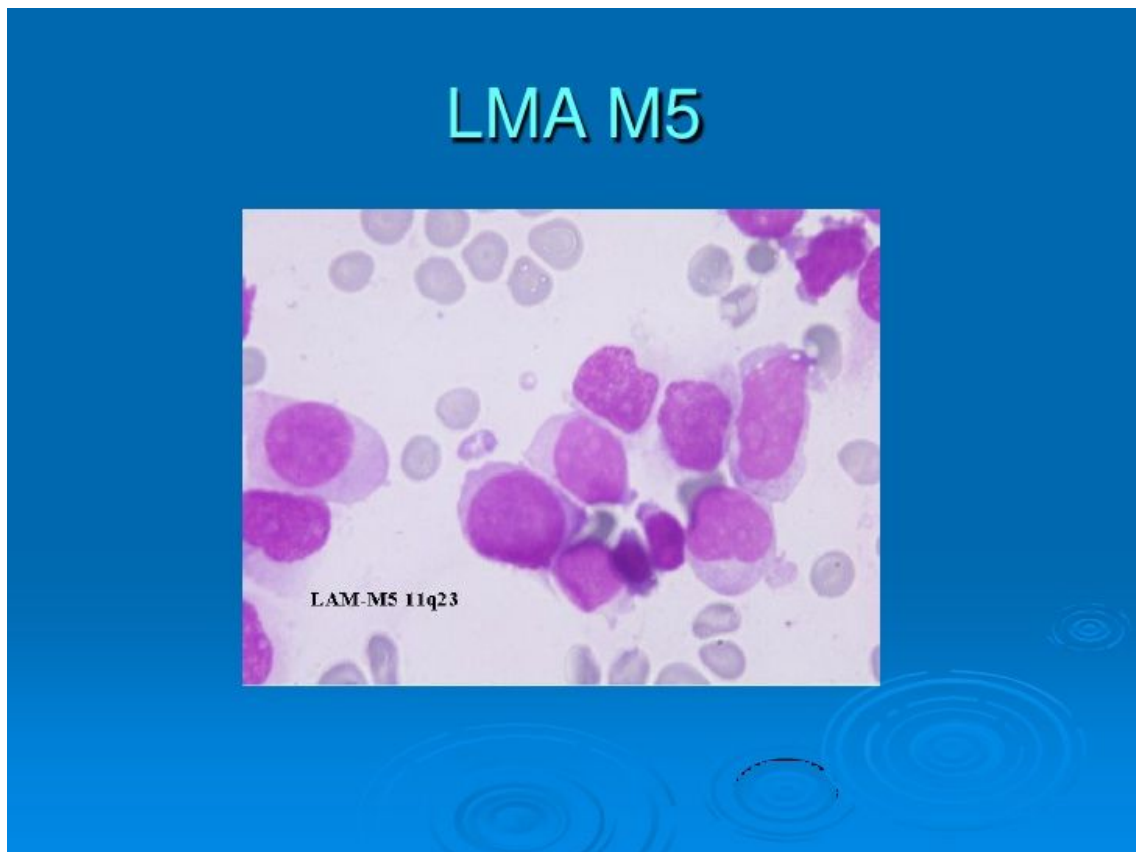
Figura 6- LMA- M4



Fonte :Slide Share

Na figura 7 observamos a LMA-M5 monocítica, com células monocíticas superiores a 20% das células leucêmicas. Ainda, pode-se encontrar outras duas classificações do subtipo M5: M5a-LMA monoblástica sem a diferenciação do blasto maior que 80% e M5b-LMA monocítica com diferenciação de blasto menor que 80% onde o seu componente monocítico da medula óssea corresponde a 80% das células não eritroides. O monoblasto tem o citoplasma volumoso e basofílico, com um ou mais núcleos prominentes e cromatina delicada, o núcleo é redondo e a presença de bastonete de Auer é incomum (RODRIGUES et al., 2015).

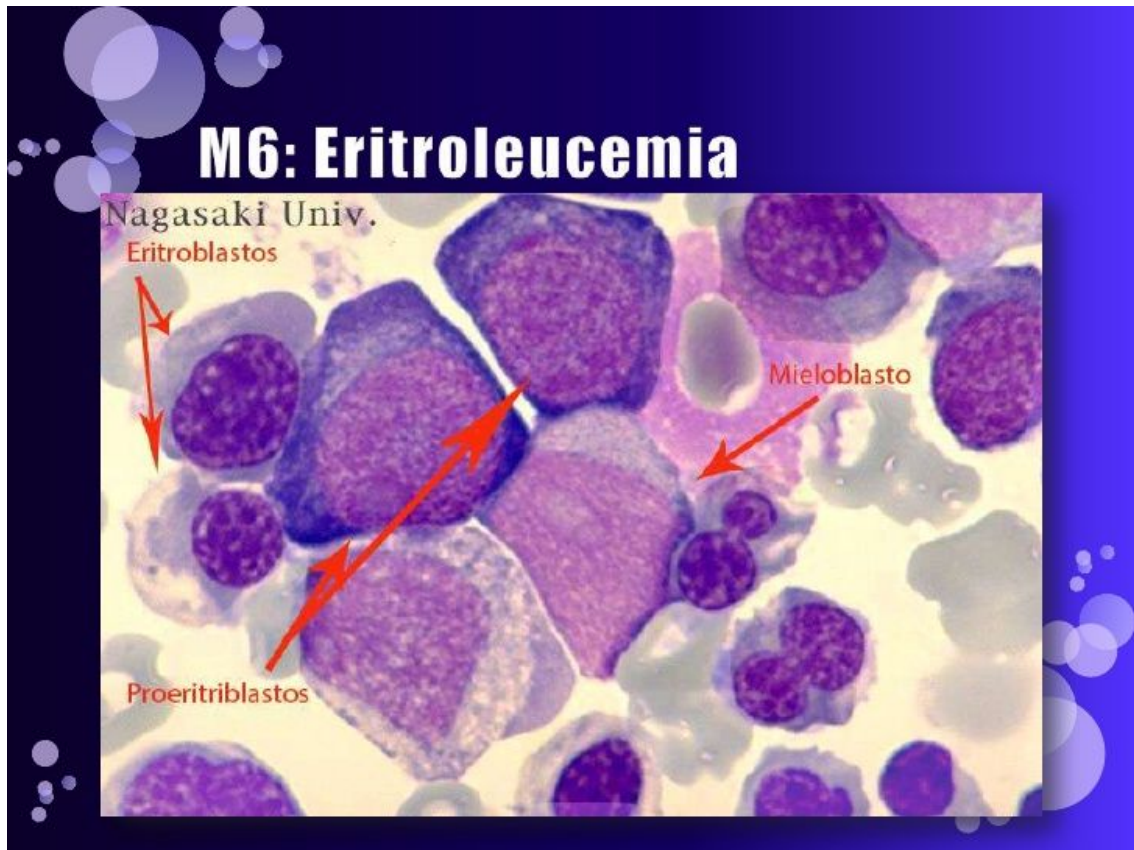
Figura 7- LMA- M5



Fonte :Slide Share

Na figura 8 observamos a LMA-M6 eritroleucemia variante, onde os blastos eritoides representam mais de 50% das células nucleadas da MO, onde pelo menos 30% das células não eritoides são blásticas. Podem existir eritroblastos multinucleados com uma fragmentação nuclear e vacuolização citoplasmática. O eritroblasto M6 é anormal e sua morfologia é bizarra podendo ser gigante, apresentando uma forma multibular, características de fragmentação nuclear, corpúsculo de Howell-Jolly, sideroblasto em anel e células megaloblásticas (RODRIGUES et al., 2015)

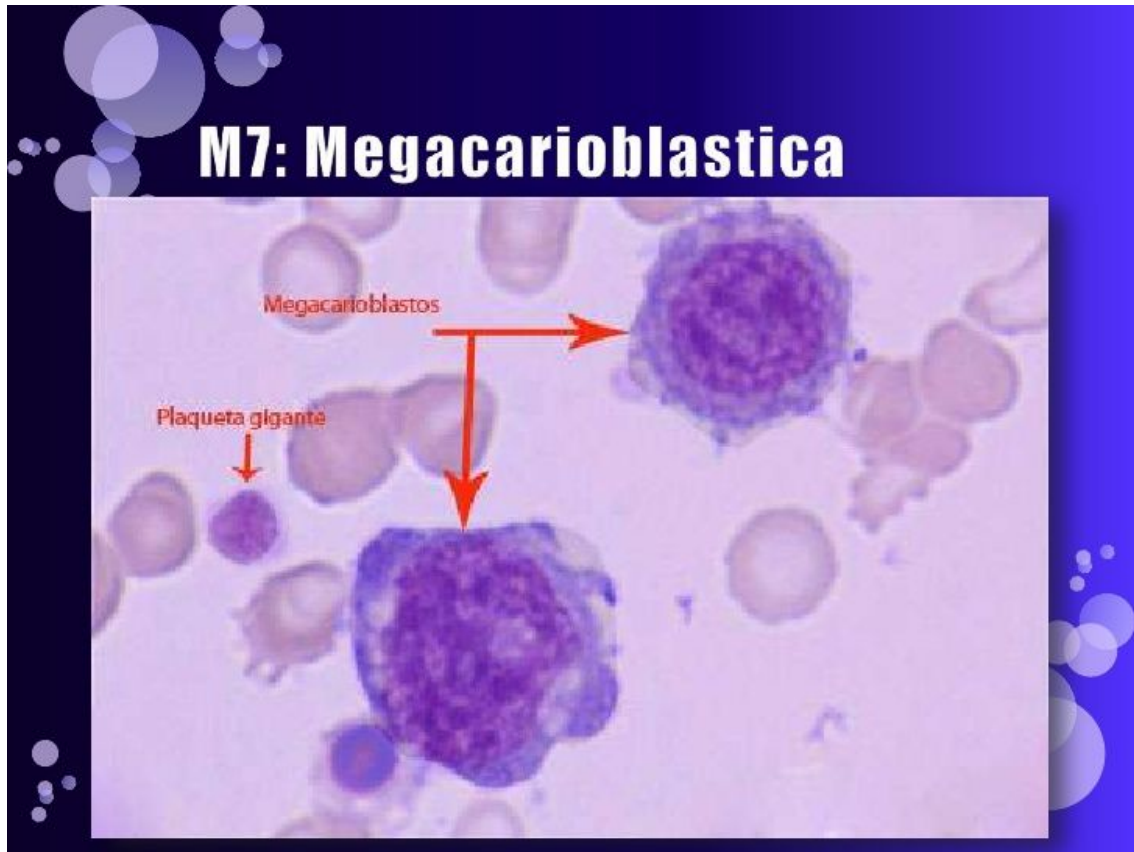
Figura 8- LMA-M6



Fonte: Slide Share

Na figura 9 podemos observar a LMA-M7 megacarioblástica: tem presença de 20% ou mais de blasto do total de células nucleadas da MO, excluindo linfócitos e plasmócitos, sendo mais de 50% dos blastos da linhagem megacariocítica (RODRIGUES et al., 2015).

Figura 9- LMA- M7



Fonte: Slide Share

Na LMA a inativação da maturação da granulocitogênese se dá em etapas diferentes, variando de um paciente para outro. As células que irão se acumular numa determinada fase da granulocitogênese darão as características morfológicas do subtipo, que serve de base para a classificação das LMA (RODRIGUES et al, 2015).

3.2.4 Diagnóstico

3.2.4.1 Hemograma

Em regra, o diagnóstico das LMA inicia-se através de uma suspeita clínica e é baseada na avaliação do sangue periférico e da MO e é através dele que podemos analisar a morfologia das células e verificar as alterações morfológicas que ocorrem. No tabela 3 podemos ver os principais sintomas clínicos e as alterações que acontecem na LMA (SILVA et al., 2006; RODRIGUES et al., 2015). Mesmo que a morfologia seja fundamental para o diagnóstico clínico do paciente, utiliza-se técnicas complementares para a classificação definitiva das leucemias e para o prognóstico dos

quadros leucêmicos. As técnicas complementares utilizadas são a imunofenotipagem, citogenética convencional e molecular e a biologia molecular. (RODRIGUES et al., 2015).

Tabela 3- Sintomas clínicos e alterações do hemograma na LMA

Sinais Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> -Palidez -Hepatomegalia -Esplenomegalia -Linfadenopatia -Febre -Faringite –Petéquias e outras manifestações Hematológicas -Infiltrações cutâneas
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> -Contagem de Plaquetas e hemoglobinas baixas; -Anemia normocítica e normocrômica; -Contagem diferencial de células brancas anormais com neutropenia e presença de blastos; geralmente detectados pelos flags em aparelhos -A trombocitopenia geralmente está presente ao diagnóstico , com contagem abaixo de 50.000plaquetas pó microlitros; -Contagem global de leucócitos acima de 25.000microlitros porém abaixo de 100.000; -Presença de blastos é variável, acima de 20% na contagem diferencial , podendo chegar em 90% .
Achados Hematológicos	<ul style="list-style-type: none"> -Presença de bastonete de Auer em Blastos e prómielócitos

Fonte: RODRIGUES, R. S. A. et al, 2015

3.2.4.2 Mielograma

O mielograma é realizado através do aspirado da MO. A medula óssea de um paciente que apresenta LMA na maioria dos casos é hiper celular ou hipocelular e a contagem de

blasto no aspirado da medula deve ser superior a 20% (segundo a Organização mundial da Saúde - OMS) ou 30% (segundo a classificação FAB). Amorfologia dos blastos com presença de granulações e dos bastonetes de Auer é indicativo do acometimento da linhagem mieloide (RODRIGUES et al., 2015).

3.2.4.3 Imunofenotipagem

A imunofenotipagem é uma técnica realizada através da citometria de fluxo (CMF) no diagnóstico da LMA, ela é útil no diagnóstico, na classificação, prognóstico, estadiamento, monitoramento e na caracterização fenotípica das células hematopoéticas patológicas. A imunofenotipagem é realizada através do sangue periférico e da MO, mas também pode ser realizada através de cortes histológicos.

3.2.4.4 Citometria de Fluxo

A CMF avalia as propriedades celulares, na medida em que as células se movem em uma solução isoeletrolítica em conjunto com detectores fluorescência. Essa técnica utiliza anticorpos monoclonais marcados com fluorescência para analisar quantitativamente e qualitativamente os padrões de expressão de antígenos nas populações celulares de interesse (QUIXABEIRA et al., 2008). A citometria de fluxo é realizada para diferenciar a linhagem mieloide da linfóide, sendo essencial no monitoramento pós-tratamento da LMA, útil na identificação dos subtipos de LMA como a M0, e na diferenciação da leucemia promielocítica (SILVA et al, 2006).

3.2.4.5 Citogenética

As análises citogenéticas são estudos moleculares utilizados para detectar anormalidades neoplásicas hematológicas que fornecem informações importantes como a clonalidade celular na neoplasia hematopoiética, a linhagem celular do clone neoplásico, demonstração de fatores etiológicos implicados nos processos neoplásicos, confirmação do diagnóstico, classificação e estadiamento da neoplasia, indicação de prognóstico e monitoramento da regressão da doença (QUIXABEIRA et al., 2008). Essa técnica é realizada através de microscopia dos cromossomos das células da medula óssea durante a metáfase, podendo ser complementada por técnicas de hibridização in situ (SILVA et al, 2006).

3.2.4.6 Análise de genética molecular

A análise da genética molecular é fundamental para avaliar o ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio das técnicas de Southern blot ou reação da cadeia polimerase (PCR). A utilização desta técnica é para detectar a recombinação de genes que expressam imunoglobulinas, visando auxiliar na classificação da leucemia aguda (LA), sendo úteis no monitoramento de doença residual mínima após a remissão induzida pela terapia (SILVA et al., 2006; QUIXABEIRA et al., 2008).

3.5 Tratamento

O tratamento para a LMA é baseado em quimioterapia. A quimioterapia inicial que chamamos de indução de remissão tem o objetivo de atingir a remissão completa (RC) das células neoplásicas e conseqüentemente o reparo das células normais. Após esta fase temos a terapia de pós-remissão que tem como o intuito de erradicar a doença residual mínima (DRM). E depois se inicia de 2 a 4 ciclos de consolidação, podendo ou não ter um tratamento prolongado de manutenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A cura da LMA ocorre em menor incidência em pacientes adultos, mesmo submetidos a diversos protocolos intermediários ou desfavoráveis, tendo um alto potencial de morbidade que está relacionada com a idade, fatores de prognósticos adversos, incluindo a infiltração do sistema nervoso central. Os transplantes de células troncos hematopoéticas alogênicos ou autólogos são os que se tem o melhor resultado em conjunto com a quimioterapia (HAMERSCHLAK et al., 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O tratamento para a LMA é dividida em três modalidades terapêuticas onde incluímos a terapia de indução, terapia de consolidação, terapia de manutenção, transplantes de células tronco hematopoiéticas (HELMAN, R. et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Na terapia de indução, utilizamos o protocolo de 7+3 que é 3 dias de antraciclina ou daunorrubicina e 7 dias de citosina arabinosídeo. Esse tratamento ocasiona uma pancitopenia grave durante 4 semanas, sendo necessário um tratamento de suporte e internação em uma unidade de tratamento intensivo (MINISTERIO DA SAUDE, 2014). Nesta fase, procura-se levar à remissão completa (RC) da leucemia. A RC significa ausência de blasto no sangue periférico, quando há remissão, mas com um número superior de 5% de blasto na MO, chamamos de remissão parcial (RP) (VERRASTRO,2005).

A RC é obtida através da poliquimioterapia em porcentagem variável, que irá depender de algumas condições do paciente como idade, o grau da infiltração leucêmica e condições físicas gerais. A idade é um fator importante para o prognóstico pois os pacientes com mais de 65 anos respondem mal a quimioterapia, a RC geralmente é obtida após a primeira indução diminuindo a chance da proliferação neoplásica (VERRASTRO et al, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; INCA)

O tratamento de consolidação da remissão é igual ao tratamento de indução consiste de 2 a 6 ciclos de quimioterapia adicionais, com um intervalo mínimo de duas semanas. Cerca de 30% dos pacientes de LMA recidivam nos primeiros 6 meses, com o objetivo de retardar a recidiva tem-se preconizado a terapia pósremissão (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A terapia de manutenção não é utilizada em caso de leucemia promielocítica aguda, ela é realizada com doses baixas das mesmas drogas antileucêmicas usadas inicialmente, em ciclos mensais durante dois ou três anos. Além da consolidação e da manutenção tem sido utilizada a intensificação tardia, que corresponde à terapia de consolidação dada posteriormente após seis meses em pacientes que continuam na remissão completa afim de prevenir a proliferação de células leucêmicas (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Para realizar o controle da quimioterapia é realizado um mielograma semanal após a punção da medula óssea, que é colhida duas semanas após o início da terapia de indução. Os esquemas de intensificação precoces da quimioterapia são realizados quando há uma persistência de focos de células leucêmicas, que são responsáveis pela falha da terapia em recidivas precoces ou tardias. Os ciclos da quimioterapia podem ser repetidos no máximo de 4 vezes tendo um intervalo de duas a três semanas, e se continuar a persistência de blasto na MO, o mielograma irá mostrar se o paciente está em remissão completa (VERRASTRO, 2005).

4 CONCLUSÃO

Os diagnósticos realizados para a confirmação da LMA e os exames complementares, utilizados para auxiliar na melhor terapia a ser utilizada em pacientes que apresentam a patologia, mostra-se ineficiente nos pacientes que tem uma faixa etária maior que 65 anos, não obtendo um bom resultado na RC, pois estes pacientes estão mais debilitados e suscetíveis a infecções, e os pacientes com a faixa etária menor que 60 anos, a remissão pode ser total, podendo-se obter a cura. Porém, mesmo com o mal prognóstico os pacientes que se submetem a um tratamento adequado podem aumentar sua sobrevida e os pacientes que não são submetidos aos mesmos tratamentos normalmente acabam indo a óbito devido ao rápido desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. Robbins Patologia básica. 7ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier editora Ltda, 2013.

BÍBLIA. Português. Bíblia sagrada. Tradução de Monges Beneditinos de Maredsous. São Paulo: Ave Maria, 1971. Edição Claretiana.

CANDIDO, T. S. Leucemias. Itapetininga, 2017. 34 slides, color. Acompanha texto.

CARVALHO, G. S. et al. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. Vol. 45, nº 6, p. 3-4, dez. 2011.

COMACK, D. H. Fundamentos de Histologia. 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008. p.119-126

HAMERSCHLAK, N. et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mieloide aguda com o transplante de medula óssea- A experiência brasileira. Rev. Bras.hematol.hemoter, 2006. p. 11-18

HELMAN, R. et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento, Einstein. 2011; 9 (2 Pt 1): 179-83

HIB, J. Di fiore Histologia texto e atlas. Rio de Janeiro, ed Guanabara Koogan S.A 2003 p. 178-189

HOFFBRAND, A. V. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre, Artmed 2013.

INCA. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtip>
os acesso em: 15 de set. 2017

JAFFE, E. et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, v. Cap. 4, 2001.

JUNQUEIRA, L. C. et al. Histologia básica texto e atlas. 11 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011 p.237-253.

MEDEIROS, J. W. T, et al. Modelo de plano terapêutico para protocolo de indução de leucemia mieloide aguda não-promielocítica. Ver.Bras.Farm.Hosp.Serv. Saúde São Paulo vol. 7, nº1 p. 45-51, marc. 2016

Ministério da Saúde- secretaria de atenção à saúde, portaria nº 705, 12 de agosto, 2014. Acesso em 13 nov. 2017

MOURA, R. Leucemia- Sociedade em risco. Faculdade São Paulo, 2014. 18 paginas. 34

QUIXABEIRA, V. V. L, et al. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. Rev. RBAC, vol. 40, nº 3 p. 199-202, 2008.

RODRIGUES, R. S. A. et al. Leucemia mielóide aguda: Características Laboratoriais. VER. Visão Acadêmica, Curitiba, vol. 16, nº 2 p. 70-79, jun- 2015

SILVA, I. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. Revista brasileira de Pathol Med Lab, vol. 42, n. 2, p. 77-84, abril. 2006.

VERRASTRO, T; NETO, S. W. Hematologia e Hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia clínica. São Paulo, Atheneu, 2005.