

NEOPLASIA HEMATOLÓGICA: ASPECTOS RELEVANTES DA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Fernanda Carolini de Souza Neves¹

Resumo

O presente trabalho esta centrado na averiguação bibliográfica das principais manifestações clínicas, assim como os fatores genéticos, prevalência e o tratamento da Leucemia Mielóide Aguda. Foi possível detectar que Leucemias são neoplasias malignas das células hematológicas que tem como característica principal o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea. Essas células anormais podem causar falência da medula óssea causando a diminuição de leucócitos, hemácias e plaquetas. É uma doença que se estende para o sangue, gânglios linfáticos, baço e fígado, mas qualquer outro órgão ou tecido poderá ser envolvido. As Leucemias se dividem em agudas e crônicas, subdivididas em mielóides e linfóides, dependendo do tipo, origem e maturação das células comprometidas. A Leucemia Mielóide Aguda é um dos tipos mais comuns entre adultos e sua incidência aumenta com o envelhecimento. Embora vários fatores de risco para a LMA sejam conhecidos, a causa específica permanece incerta. Uma característica da doença é sua rápida progressão, podendo ser fatal em um curto espaço de tempo (semanas ou meses) se deixada sem tratamento adequado, seu diagnóstico é feito através da biópsia da medula óssea que indica também, o tipo de leucemia que afeta o indivíduo. . A leucemia mielóide aguda é uma doença potencialmente curável, mas apenas uma pequena parcela dos doentes são curados com a terapia utilizada atualmente. Usualmente o tratamento inicia com quimioterapia, visando induzir à remissão, embora grande parte dos doentes necessitem de um transplante de medula óssea para alcançar a cura.

Palavras-chave: Neoplasia de medula óssea. Leucemia - Leucemia Mielóide Aguda. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.

1. INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasias hematológicas que provocam a proliferação desordenada de glóbulos brancos. São doenças complexas de origem na maioria das vezes desconhecidas, classificadas em mielóides ou linfóides, de acordo com a linhagem atingida, e crônicas ou agudas – de acordo com o nível de diferenciação do tipo celular predominante (DUARTE, 2005).

O termo “leucemia” tem por derivação as palavras gregas “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”. Este termo surgiu em 1847 pelo médico alemão Rudolf Virchow, sendo considerado atualmente como o pai da patologia moderna. O termo “leucemia” é extenso, e se refere a um grupo de tumores que geralmente afetam a medula

¹ Graduada em Biomedicina , pela AEMS. Pós graduanda em Hematologia Clínica e Laboratorial.

óssea, o órgão responsável pela formação das células sanguíneas (ZAGO, FALÇÃO, PAQUINI; 2001).

As células brancas possuem duas fontes principais: a medula óssea vermelha, também chamada de tecido mielóide e o tecido linfático. Se esta proliferação desenfreada de células brancas se originarem de um câncer na medula óssea, denomina – se então Leucemia Mielogênica. Quando o câncer surge no tecido linfático, de modo que a maioria das células anormais sejam linfócitos, denomina – se então Leucemia Linfocítica. As causas da Leucemia são desconhecidas, porém tanto fatores congênitos como agentes ambientais estão implicados no aparecimento da doença (COHEN, 2002).

Na maioria dos casos, as células leucêmicas extravasam para o sangue, onde podem ser vistas em grande número. Essas células também podem infiltrar no fígado, baço, linfonodos e outros tecidos (SILVA. 2006).

Pacientes com Leucemia exibem os sintomas gerais de anemia, pois as células brancas estão em maiores quantidades do que as células vermelhas. Além disso, possuem uma tendência de sangrar facilmente, devido a uma carência de plaquetas. O baço se torna muito aumentado e diversos órgãos podem ter seu tamanho aumentado devido ao acúmulo de células brancas dentro deles (COHEN, 2002).

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, chamadas “blastos”, de característica mielóide. A interrupção no desenvolvimento mielóide conduz à falência da medula e a complicações relacionadas com anemia (KUMAR,2010). Na maioria dos casos desta doença, não existe causa evidente. No entanto, em alguns pacientes, consegue-se relacioná-la à exposição a benzeno, a irradiações ionizantes, como a que ocorreu em Hiroshima, e à exposição à quimioterapia.

A anemia de Fanconi e a síndrome de Down podem estar associadas ao aparecimento de LMA. Sua incidência é de 1/150.000 na infância e adolescência. A LMA apresenta-se com uma variedade de tipos de células que podem ser observados no sangue e medula óssea. Esta observação possibilitou a subclassificação em oito subtipos: M0 e M1; M2; M3; M4; M5,; M6; e M7.

A classificação morfológica e imunofenotípica têm implicações prognósticas, assim como a idade, condições clínicas e, principalmente, a citogenética. A maioria dos pacientes refere cansaço e dispnéia às atividades físicas, palidez, sinais de sangramento como manchas na pele, sangramento nas mucosas, nariz e outros locais. Além disso, febre e infecções são achados frequentes, assim como dores ósseas. O diagnóstico da LMA é feito através da análise do aspecto das células em microscópio e a identificação dos blastos. O material obtido no sangue e/ou medula óssea deve também ser submetido à técnica de imunofenotipagem e análise do número e aspecto dos cromossomos (citogenética).

A análise cromossômica é particularmente útil na indicação do tipo de tratamento e na análise do prognóstico de cada caso. Hoje, mutações identificadas por técnicas de hibridação in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também são importantes neste sentido. Tão logo o diagnóstico seja possível, os pacientes devem ser submetidos ao tratamento quimioterápico inicial, a indução. O principal objetivo é a obtenção da chamada remissão, desaparecimento das células blásticas na medula óssea. Quando a remissão é atingida, a produção normal dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas é restabelecida. As drogas utilizadas nesta fase são a citarabina ou Aracytin por 7 a 10 dias e a idarrubicina ou daunorrubicina.

Geralmente, dois cursos de tratamento nesta fase são utilizados. Nos casos de leucemia promielocítica ou M3, uma droga chamada ácido transretinóico por via oral é acrescentada ao tratamento. Ela ajuda na maturação das células leucêmicas deste subtipo de LMA. O tratamento pós-remissão depende da idade do paciente, condições clínicas e, principalmente,

dos resultados da citogenética, podendo variar desde a intensificação das doses de quimioterapia em um ou mais ciclos até o uso das diversas modalidades de transplantes de medula óssea.

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, que ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais (ABRALE).

Como não se sabe ao certo os fatores que influenciam o aparecimento da LMA, o tratamento tem por objetivo destruir as células leucêmicas, para que a medula óssea volte a produzir células normais.

O artigo teve como objetivo mostrar as principais manifestações clínicas, assim como os fatores genéticos, prevalência e o tratamento da Leucemia Mielóide Aguda, na forma de revisão bibliográfica.

2. MÉTODO UTILIZADO

Através de uma revisão bibliográfica, foi possível constatar como se manifesta a LMA, seus fatores genéticos, as prevalências e o tratamento.

2.1 CONDIÇÕES NORMAIS DO SANGUE E DA MEDULA ÓSSEA

O sangue circulante é de fundamental importância para a manutenção da homeostasia (processo que evita a perda de sangue da circulação quando um vaso sanguíneo é lesionado). Este tecido conjuntivo líquido do meio interno conduz nutrientes e outras substâncias necessárias para as células tais como eletrólitos, vitaminas, hormônios e oxigênio além de remover produtos residuais (COHEN, 2002).

O sangue é constituído por 55% de líquido e 45% de elementos sólidos (Figura 3.1.1). A parte líquida refere-se ao plasma, que contém glicídios, lipídios, vitaminas, minerais, além de proteínas. Dentre essas, se destaca a fibrina, sem a qual o sangue é incapaz de coagular. A parte sólida é formada por hemácias, plaquetas e leucócitos (DUARTE, 2005).

Os leucócitos são divididos em granulócitos ou polimorfonucleares que incluem os neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Os agranulócitos incluem os linfócitos e os monócitos (DUARTE, 2005).

2.2 MEDULA ÓSSEA E HEMATOPOESE

A medula óssea é o local de formação das células sanguíneas, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento. Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de hematopoese. Um pequeno grupo de células, denominadas células-tronco hematopoéticas, são responsáveis por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea, processo chamado de hematopoese. Neste processo as células se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado diferenciação (ABRALE).

A hematopoese, processo de formação das células do sangue, além de ocorrer na medula óssea também pode ocorrer no sistema linfóide. A formação das células sanguíneas inicia-se com uma célula, conhecida como célula tronco multipotente que pode dar origem às distintas linhagens celulares. Esta célula se diferencia em duas linhagens celulares, a linhagem mielóide (origem das hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos) e a linhagem linfóide (origem dos linfócitos)

LEUCEMIAS E SEUS ASPECTOS GERAIS

Leucemias são um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo de leucócitos malignos na medula óssea e no sangue. A leucemia é uma forma de câncer causado pela multiplicação descontrolada de uma dentre várias células brancas, em determinado estágio de seu processo de maturação; portanto, os sintomas da doença podem diferir segundo o grau de maturidade ou de quão primitivo era esse leucócito quando escapou ao controle (BALL, 2008).

Essas células anormais causam sintomas por insuficiência da medula óssea (isto é, anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos (fígado, baço, linfonodos, meningites, cérebro, pele e testículos). As leucemias são patologias classificadas de acordo com suas características citológicas, existindo duas categorias maiores: mielóide e linfóide, as quais são posteriormente divididas em aguda ou crônica de acordo com o nível de diferenciação do tipo celular predominante (HOFFBRAND et al, 2008).

Assim, existem quatro tipos principais de leucemia: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC) (ABRALE).

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, que ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de blastos), não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea (ABRALE).

Já a leucemia crônica progride lentamente e permite o crescimento de um maior número de células diferenciadas que, em geral, conseguem realizar algumas de suas funções normais no organismo do paciente. A habilidade do diagnóstico levou ao conhecimento das características específicas adicionais das células blásticas, bem como ao conhecimento dos diversos subtipos de leucemia. Essas categorias permitem ao médico decidir sobre o melhor tratamento para cada subtipo específico de leucemia (ABRALE).

2.2 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA)

É caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide. É uma doença do tecido hematopoético que leva à produção insuficiente de células sanguíneas normais, promovendo um quadro de plaquetopenia (diminuição do número de plaquetas), anemia e neutropenia (diminuição do número de neutrófilos) que, em geral, ocorre devido ao aumento do número de células blásticas na medula óssea (MELO, 2008).

LMA ocorre em todas as faixas etárias. É a forma comum de leucemia em adultos, e sua incidência aumenta com a idade. Na infância, cerca de 15% a 20% das leucemias agudas são mielóides. Nos adultos, entretanto, essa percentagem sobe para 80% (MELO, 2008).

A LMA apresenta oito subtipos diferentes, de acordo com a apresentação da célula e suas características citológicas as quais, são visualizados e classificados de acordo com a realização do mielograma (punção de medula óssea). Estes subtipos são:

- M0 e M1: mieloblasticas imaturas;
- M2: mieloblástica madura;
- M3: promielocítica;
- M4: mielomonocítica;
- M5: monocítica;

- M6: eritroleucemia;
- M7: megacariocítica.

A identificação das características dos diversos subtipos de LMA, a idade e as condições clínicas do paciente são fundamentais na escolha do tratamento entre os diferentes subtipos diferentes (CARVALHO et al, 2008).

2.3 POSSÍVEIS CAUSAS E FATORES DE RISCO DA LMA E SEUS SINAIS E SINTOMAS

As causas da LMA não são evidentes e vários fatores têm sido associados a um aumento no risco da doença. Dentre eles, está a exposição a doses muito altas de radiação, conforme cuidadosamente estudado em sobreviventes japoneses das explosões da bomba atômica; a exposição a agentes químicos, como o benzeno, normalmente no local de trabalho; a exposição à quimioterapia, utilizada no tratamento de cânceres, como o de mama, ovário ou linfomas. Distúrbios genéticos incomuns, como anemia de Fanconi, síndrome de Down e outros, estão associados a um maior risco de LMA, que não é contagiosa, nem herdada geneticamente (ABRALE).

A diminuição da produção de células normais da medula óssea, bem como a redução da circulação dessas células no sangue, provoca vários sintomas nos pacientes com LMA, como: Diminuição na produção de glóbulos vermelhos (hemoglobina), provocando palidez, cansaço fácil e sonolência. Diminuição na produção de plaquetas, causando manchas roxas em locais não relacionados a traumas; também podem aparecer pequenos pontos vermelhos sob a pele ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos. Diminuição na produção de glóbulos brancos, aumentando o risco de infecção (ABRALE).

Além disso, as células leucêmicas podem se alojar no líquido cefalorraquiano, causando dores de cabeça e vômitos. De qualquer maneira, os sinais e sintomas da leucemia não são específicos e podem indicar várias outras doenças, como infecção e reumatismo, por exemplo.

Por isso, o paciente deve procurar seu médico, para que seja feito o diagnóstico, além de buscar as informações referentes à doença, para que possa sentir maior segurança ao longo do tratamento (ABRALE).

2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA LMA

A leucemia mielóide aguda pode se desenvolver a partir das células pluripotentes em vários estágios de desenvolvimento. Os mieloblastos são células que, embora tenham perdido a capacidade de diferenciação, ainda mantêm a capacidade de multiplicação (ABRALE). Sendo assim, normalmente o diagnóstico de LMA tem início a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea (BAIN et al, 2003).

Embora a morfologia continue sendo fundamental para o diagnóstico, técnicas adicionais, incluindo imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular, tornaram-se essenciais e, em alguns casos específicos, são ferramentas complementares obrigatórias (SILVA et al, 2006). Segundo Silva et al (2006) as colorações citoquímicas são úteis no diagnóstico e na classificação da LMA, as quais podem ser utilizadas tanto em esfregaço de medula óssea quanto no sangue periférico.

Outro método utilizado no diagnóstico da LMA é a imunofenotipagem, a qual utiliza anticorpos monoclonais marcados, que reconhecem epítomos específicos de antígenos celulares. As técnicas envolvidas na imunofenotipagem podem ser a citometria de fluxo ou a imunocitoquímica (BAIN et al, 2003). O uso de procedimentos diagnósticos permite a

identificação do tipo celular envolvido na leucemia, o que é de suma importância para orientar a terapêutica e determinar, até certo ponto, o prognóstico das leucemias (SILVA et al, 2006).

O principal objetivo do tratamento é atingir a remissão, ou seja, a ausência de células blásticas no sangue e na medula óssea. Com isso, a produção normal de células sanguíneas é restaurada e sua contagem retorna aos níveis normais (ABRALE).

Sendo assim, o tratamento consiste na administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão completa, utilizando, para tanto, associações de quimioterápicos. A quimioterapia é o uso de substâncias químicas com o intuito de eliminar células malignas, porém em muitos casos provoca efeitos indesejáveis como queda dos cabelos, inflamação nas mucosas e diminuição do número de células sanguíneas normais, mas estes efeitos são temporários e os pacientes se restabelecem (LEMOS et al, 2007).

A maioria dos pacientes portadores de leucemia mielóide aguda deve iniciar o tratamento após estabelecido o diagnóstico. Onde, o foco principal do tratamento é o controle da doença (remissão). Quando este objetivo primário é alcançado, o paciente não apresenta mais sinais ou sintomas atribuídos à doença e não existe evidência de blastos leucêmicos no sangue ou na medula óssea. A hematopoese é restaurada e, com isso, a contagem das células sanguíneas retorna a níveis normais. Parte dos pacientes recebe, inicialmente, a administração de quimioterapia intensiva para se atingir a remissão, e várias medicações são associadas. A sequência de medicações é denominada protocolo e o paciente deve conhecer as medicações que está recebendo, sua sequência e, principalmente, os efeitos colaterais que possam ocorrer ao longo do tratamento (ABRALE).

A idade do paciente, o número de glóbulos brancos no sangue periférico, o subtipo da leucemia, conforme considerados pela citologia, imunofenótipo ou composição cromossômica, são parâmetros utilizados para decisão da equipe médica sobre o protocolo mais eficaz a ser utilizado (ABRALE).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) constitui uma terapêutica eficaz no tratamento da LMA. A realização do transplante irá depender da idade do paciente, da presença de mau prognóstico e principalmente do encontro de doador compatível. A indicação é feita pela equipe que assiste o paciente.

O mesmo consiste em uma técnica desenvolvida para restaurar a medula óssea gravemente lesada de um paciente. Há pouco tempo à fonte do transplante era através da medula óssea de um doador saudável que apresentasse o mesmo antígeno leucocitário (HLA) do receptor, normalmente através de um parente próximo como um irmão ou uma irmã.

Atualmente foram criados programas de doadores onde é possível identificar doadores sem parentesco, mas com tipo de tecido compatível ao receptor, abordagem que requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar, aumentando ainda mais as chances de cura de pessoas afetadas por esta patologia.

O Brasil possui um Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), o qual em parceria com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) registra os doadores voluntários à doações de medula óssea, sendo assim, estes dados são relacionados com o REREME (Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea) o qual possui informações dos pacientes com indicação para o transplante. Todos os dados são cruzados, com a finalidade de checar se há pacientes e doadores compatíveis (ABRALE).

Outra alternativa de tratamento, são os transplantes de células tronco obtidas do sangue umbilical. Estas células circulam em grande quantidade no sangue do feto e podem ser obtidas através da placenta, do sangue ou do cordão umbilical após o nascimento. Sendo assim a coleta, o congelamento e o armazenamento do sangue umbilical podem proporcionar uma fonte alternativa no tratamento dos indivíduos com LMA (ABRALE).

3. CONCLUSÃO

Por meio da pesquisa na literatura científica, a Leucemia Mielóide Aguda é uma doença maligna (neoplasia) que tem início na medula óssea e que invade descontroladamente o sangue periférico com excesso de células imaturas, as quais podem infiltrar outros tecidos e alguns órgãos dos indivíduos quando há um estágio avançado da doença. É caracterizada pelo crescimento rápido de células imaturas do sangue e sua etiologia ainda é desconhecida.

Sabe-se que, dependendo do subtipo, estão envolvidas alterações genéticas e cromossômicas, e que os principais sintomas desta patologia são decorrentes do acúmulo de células blásticas na medula óssea, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos, dos glóbulos brancos e das plaquetas. Depois de instalada no organismo, a doença progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação da leucemia.

Sendo assim, apesar de todas as complicações presentes na Leucemia Mielóide Aguda, é de suma importância que a população fique atenta a manifestações anormais como presença de tumores ou sinais e sintomas decorrentes. Contudo, é fundamental que a doença seja diagnosticada precocemente e a agilidade no tratamento acarretará em maior chance de cura. Dessa forma, é necessário cada vez mais a capacitação de profissionais de saúde para o diagnóstico da LMA.

4 REFERÊNCIAS

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manuais da ABRALE. Leucemia Mielóide Aguda; São Paulo. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/apoio_paciente/publicacoes/manuais/Leucemia-Mioloide-Aguda-Fase5> |acessado em: 18 de Fevereiro de 2014|.

BAIN J.B. Diagnóstico em Leucemias. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003

BALL J. Compreendendo as Doenças – Pequeno manual do Profissional da Saúde. Ágora, 1998.

CARVALHO V.A.; et al. Temas em Psico-Oncologia. São Paulo: Summus, 2008

COHEN B. J; WOOD D. L. Memmler – O Corpo Humano na Saúde e na Doença. 9ª ed – Manole, 2002

DUARTE N. L. A Leucemia Mielóide Crônica e o uso do Mesilato de Imatinibe em seu tratamento. Rio de Janeiro. Dezembro de 2005.

HOFFBRAND A.V., MOSS P. A. H. & PETTIT J. E. Fundamentos em Hematologia. 5ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008

KUMAR V., ABBAS, FAUSTO et al. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. Tradução da 8ª Edição. São Paulo: Elsevier LTDA, 2010

LEMOS A. A. S et al. Leucemias: Misteriosas e temidas, mas não invencíveis: Genética na Escola, v2, n2, p1.3, 2007

MELO M. Leucemias e Linfomas - Atlas do Sangue Periférico – Livraria Médica Paulista, 2008

SILVA G. C.; et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas: Bras Patol Med Lab, v. 42, n. 2, p. 77-84, 2006.

ZAGO M. A.; FALÇÃO R.; PAQUINI R. Hematologia: Fundamentos e Prática. Atheneu, 2001