

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA FRENCH – AMERICAN-BRITISH (FAB) DAS LEUCEMIAS MIELÓIDES AGUDAS M3

Viviany Cristina de Oliveira Lopes e Souza

Resumo

A classificação FAB (French – American-British) foi criada para simplificar o diagnóstico de um dos subtipos mais comuns de leucemias agudas. Por basear-se em caracteres morfológicos e citoquímicos, podemos, através desta classificação diagnosticar mais rapidamente a LMA M3 e M3 variantes, o que possibilita um tratamento eficaz, principalmente com o ácido retinóico. Além disso, a classificação FAB permite que os diagnósticos feitos sejam os mesmos em qualquer lugar do mundo, ou seja, os princípios morfológicos e citoquímicos para diagnosticar uma leucemia mielóide aguda M3, por exemplo, serão os mesmos tanto no Brasil como em outros países, quando se está usando a mesma classificação, no caso a FAB.

Palavras-Chave: Leucemia Mielóide Aguda M3.

INTRODUÇÃO

As leucemias são proliferações neoplásicas de células hematopoiéticas oriundas de um mesmo clone com ou sem envolvimento do sangue periférico. O "defeito" reside em uma ou mais alterações genéticas que atingem a célula tronco acarretando, a expressão anormal de um oncogenes celulares (genes reguladores do ciclo celular), formando um clone de células com potencial de sobreposição à população celular normal.

As leucemias são doenças relativamente novas, com seus primeiros achados por volta de 1838. O termo leucemia, porém só foi utilizado a partir de 1845 por Rudolf Virchow. Em 1857, Friederich descreveu as leucemias agudas e só em 1870 a 1878, com os trabalhos de Neumann é que foi reconhecido o comprometimento medular nos processos leucêmicos. Suas observações iniciais foram feitas na necropsia de um homem que morrera de leucemia "esplênica", onde a medula óssea tinha uma coloração verde-amarelada como pus ao invés da vermelha habitual.

A etiologia das leucemias não está totalmente esclarecida, porém acredita-se que a mutação da célula leucêmica ocorra como resultado de um ou mais determinantes ambientais que atuem em um indivíduo suscetível. Esses fatores desencadeantes podem ser ambientais (radiação ionizante – geralmente provocando leucemias mielóides agudas; drogas e agentes químicos; alguns vírus que se incorporam ao genoma celular tornando as células instáveis e aumentando o risco do estabelecimento de um clone anormal de células – exemplo: HTLV I e II, Epstein Baar vírus); fatores genéticos (membros de uma mesma família têm maior risco de desenvolver a doença); imunodeficiência e disfunções crônicas da medula óssea (já foi comprovada a maior existência de leucemias em portadores de mielodisplasias, anemia aplástica e hemoglobinúria paroxística noturna).

Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a julho 2007).
Endereço para correspondência: AC&T.Rua Bonfá Natale.1860.CEP 15020-130.São José do Rio Preto,SP
e-mail :A.C.T.@terra.com.br

Nos Estados Unidos, são relatados cerca de 8 a 10 novos casos de leucemia a cada 100.000 indivíduos. Os adultos são mais acometidos e a relação homem/mulher é de 2 casos para 1.

As leucemias agudas têm um curso rápido e muitas vezes fatal. Caracterizam-se pelo aparecimento predominante, no sangue periférico, de células blásticas da série mielóide, linfóide ou monocítica. A medula óssea apresenta hiperplasia com aumento de blastos.

As leucemias mielóides agudas podem surgir em uma célula de linhagem única (CFU-E, CFU-meg, CFU-G, CFU-M), em uma unidade bipotencial (CFU-GM) ou em uma célula mielóide multipotente (CFU-GEMM; stem cell mielóide) com capacidade de diferenciação eritróide, granulocítica, monocítica e megacariocítica. Alguns pesquisadores demonstraram que a infiltração leucêmica medular não é resultado da acelerada proliferação celular, mas de uma falência para limitar o tamanho do pool celular proliferativo medular e sua remoção por apoptose.

Sob o ponto de vista cinético, a medida que vão povoando a medula, as células leucêmicas passam para o sangue periférico onde podem ser observadas em alterações quantitativas e qualitativas.

Em 1976, um grupo de hematologistas propôs a classificação FAB (French-American-British), que se tornou um sistema mundialmente aceito para classificação das leucemias agudas e é, ainda hoje, o maior ponto de referência e de correlação para com as outras classificações. Essa classificação baseia-se nos aspectos morfológicos e citoquímicos das células e divide as leucemias mielóides agudas como mostra a tabela abaixo:

LMA M0	LMA indiferenciada (3 - 5%)
LMA M1	LMA sem maturação (15 - 20%)
LMA M2	LMA com maturação (25 - 30%)
LMA M3	LMA promielocítica aguda (5 - 10%)
LMA M3v	LMA prómielocítica variante microgranular
LMA M4	LMA mielomonocítica aguda (20 - 30%)
LMA M4eo	LMA mielomonocítica com eosinofilia (15 - 30%)
LMA M5a	LMA monoblástica (2 - 9%)
LMA M5b	LMA monocítica (5 - 10%)
LMA M6	Eritroleucemia (3 - 5%)
LMA M7	LMA megacarioblástica (5 - 10%)

O diagnóstico das leucemias pode ser feito utilizando-se extensões de sangue periférico e de medula óssea corados por métodos usuais. Além da morfologia, também se pode fazer uso de provas citoquímicas, biópsia medular, imunocitoquímica, marcadores de membrana e citoplasma por imunofenotipagem e análise citogenética.

Na década de 90, com a introdução, na rotina, de técnicas de biologia molecular como o PCR e hibridização in situ (FISH), foi possível caracterizar tipos específicos de leucemias como, por exemplo, o rearranjo do gene PLM/RAR α na LMA M3, melhorando os fatores prognósticos para os pacientes.

As leucemias agudas são caracterizadas pelo descompasso entre a capacidade proliferativa e maturativa de modo que as células descendentes do clone doente se multiplicam rapidamente, mas não amadurecem, resultando na presença aumentada de blastos no sangue periférico e na medula óssea. Esse acúmulo de blastos leva o paciente a

um estado de pancitopenia, ou seja, anemia, neutropenia e plaquetopenia, pois os precursores eritróides, granulocíticos e megariocíticos têm função prejudicada.

No início do processo de expansão do clone neoplásico, o número de blastos medulares pode ser pequeno, não caracterizando a medula com leucêmica aguda e o sangue periférico não apresentará maiores alterações de blastos. Em outros casos, apesar de a medula já se apresentar leucêmica (mais de 30% de blastos, de acordo com a classificação FAB), o sangue periférico já pode apresentar leucopenia ou número de leucócitos normal e, por vezes, sem blastos.

Quando ocorre a dominância clonal, geralmente a contagem elevada de leucócitos tem relação direta com o percentual de blastos periféricos.

Outro achado comum das leucemias agudas em sangue periférico é o hiato leucêmico, ou seja, leucocitose com presença de blastos e células maduras sem as células intermediárias jovens .

Geralmente, o paciente com leucemia mielóide aguda apresenta mal estar geral, febre, sangramentos, patéquias e púrpuras (plaquetopenia, hipofibrinogenemia associados a CIVD em M3 e M3v), palidez acentuada, icterícia, possíveis infiltrações cutânea e gengival .

A citogenética (análise do cariótipo) é a principal referência prognóstica das leucemias. As translocações t(8;21) nas M2, t(15;17) nas M3 e M3v e inversão do 16[inv(16)] ou deleção del(16) na M4 variante eosinofílica estão associados a melhores percentuais de remissão completa e sobrevida livre de doença , com probabilidade de 5 anos de sobrevida de 39% para as M3. Nesse caso, a conduta clínica terapêutica ao transplante de medula óssea (TMO) após a primeira remissão como ocorreria nas alterações de pior prognóstico .

O quadro laboratorial das leucemias agudas se apresenta da seguinte maneira:

- Sangue periférico: anemia de grau variado (geralmente normocítico/normocrômica), reticulócitos diminuídos, presença de eritroblastos, plaquetopenia, leucocitose (em mais de 50% dos casos), blastos circulantes, hemácias, com anisocitose, poiquilocitose, eritroblastos circulantes, displasias granulocíticas, plaquetas gigantes.

- Medula óssea: hipercelular (na maioria dos casos) com predominância de blastos e células imaturas e anormais; maturação retardada das células mielóides e presença de displasias; corpos de Auer nas LMA .

Os blastos mielóides podem ser do tipo I (pequeno/médio, cromatina frouxa, membrana nuclear regular e redonda, 1 a 4 nucléolos distintos, a alta relação núcleo / citoplasma, citoplasma com leve basofilia e sem grânulos ou vacúolos, corpos de Auer em menos de 30% dos casos, geralmente apresenta algumas displasias), tipo II (médio/grande, cromatina frouxa ,membrana nuclear regular e redonda ou clivada , 0 a 3 nucléolos distintos , relação núcleo/citoplasma moderada ou alta , citoplasma com leve basofilia , grânulos mas sem vacúolos , corpos de Auer em menos de 60% dos casos, pode ter displasias) e monoblastos (grandes, cromatina mais fina e reticular, contorno nuclear irregular, 1 a 4 nucléolos, relação núcleo/citoplasma moderada a baixa, citoplasma com leve basofilia, grânulos delicados e vacúolos, raros corpos de Auer) .

Os corpos de Auer são estruturas cristalinas de cor avermelhada em forma de bastonete e são característicos das leucemias mielóides agudas.

Além da morfologia celular, algumas provas citoquímicas se fazem necessárias para o diagnóstico das leucemias. As principais são:

- Prova de Peroxidase (MPO):

A peroxidase é uma enzima presente nas granulações primárias (azurófilas) das células da série mielóide. Em presença de peróxido de hidrogênio, a peroxidase oxida a benzidina (incolor) tornando-a azul ou acastanhada, demonstrada pelos grânulos citoplasmáticos das células mielóides.

Esta prova diferencia as leucemias mielóides agudas das leucemias linfóides agudas, uma vez que os mieloblastos aparecem com grânulos corados, diferenciando-se dos linfoblastos que são negativos. Os monócitos podem aparecer pouco corados, os eritrócitos e precursores não se coram e os corpos de Auer são positivos.

Sudan Black B

O Sudan Black B cora lipídeos e fosfolipídeos, sendo positivo tanto nas granulações azurófilas como nas específicas. Diferencia as leucemias mielóides das linfóides agudas com a vantagem de ser um pouco mais sensível que a prova da peroxidase.

Os grânulos coram-se fracamente nos blastos e fortemente nos neutrófilos maduros (castanho-preto). Os monócitos apresentam uma granulação bem fina e os linfócitos e precursores não se coram.

- PAS (Reação do Ácido Periódico de Schiff):

Esta reação é positiva na presença de polissacarídeos, mucopolissacarídeos e glicoproteínas. Os linfócitos e precursores são ricos em glicogênio citoplasmático e, por isso, dão reação positiva. O PAS é um agente oxidante que converte em aldeído os grupos hidróxidos de carbono, formando um complexo de cor vermelha no citoplasma das células.

A leitura do PAS pode ser feita através do padrão granular, difuso ou em blocos. Os linfoblastos e linfócitos dão reação positiva, assim como os monócitos e neutrófilos. Os eritroblastos são negativos, porém apresentam-se positivos na LMA M6.

- ANAE (Reação da Alfa-Naftol-butirato Esterase):

As esterases não específicas são fortemente positiva nos monócitos e fracas ou negativas nos neutrófilos. As células positivas aparecem coradas com uma precipitação vermelho-castanho no citoplasma. Monócitos, macrófagos e megacariócitos são positivos, neutrófilos são negativos, plasmócitos e linfócitos podem apresentar uma ou duas precipitações focais.

Leucemia Mielóide Aguda	Principais Provas Citoquímicas	Imunofenotipagem (marcadores positivos)	Possível Alteração Cariotípica
M0	MPO e SSB (-), negatividade para marcadores linfóides	Mieloblastos positivos para CD117, CD33, CD13	

M1	MPO e SSB (+)	CD33,CD13(+/-), CD15 (+/-), HLA-DR,CD34	t(9;22);inv(3)
M2	MPO e SSB (+)	CD33,CD13,CD15,HLA-DR,CD34(+/-)	t(8;21);t(9;22);t(6;9);inv(3);del(12)
M3/M3v	MPO e SSB em borrão (+)	CD33, CD13,CD15	t(15;17)
M4	ANAE(+)	CD33,CD13,CD11b,CD15,CD14,CD36,HLA-DR,CD34(+/-)	del(11);inv(3)
M4eo	Eosinófilos anormais (+) para PAS		inv/del(16)
M5a	ANAE(+);SSB e MPO (-)	CD33,CD13,CD11b,CD15,CD14,CD36,HLA-DR,CD34(+/-)	s
M5b	ANAE(+);SSB e MPO (-)		del(11);t(8;16)
M6	SSB e MPO (+);ANAE (+ mas fraco nos eritroblastos);PAS (+ nos eritroblastos)	CD33(+/-) ,CD13(+/-) ,CD15(+/-) , CD36,Glicoforina A,HLA -DR	
M7	PAS (+)	CD33(+/-) ,CD13(+/-) ,CD41 e 61, CD34(+/-)	inv(3)

*SSB=Sudan Black B ; MPO = Mieloperoxidase ; PAS = Àcido Periódico de Schiff;
ANAE =Alfa –Naftol-Butirato-Esterase;FA=Fosfatase Alcalina**MPO e SSB são consideradas positivas se ocorrerem em mais de 3%dos blastos

DESENVOLVIMENTO

Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a julho2007).
Endereço para correspondência:AC&T.Rua Bonfá Natale.1860.CEP 15020-130.São José do Rio Preto,SP
e-mail :A.C.T.@terra.com.br

A leucemia promielocítica é um subtipo de leucemia mielóide aguda (LMA) responsável por 10% de todas as LMAs. Caracteriza-se pela translocação cromossômica t(15;17). Nessa translocação, o gene PML (promyelocytic leukemia) e o gene RAR α (retinoic acid receptor) sofrem fusão, como formação de um novo gene PML/RAR α , resultando na síntese de uma proteína considerada importante na gênese de leucemia promielocítica. Muitos sintomas desse tipo de leucemia são similares aos de outras leucemias agudas, em virtude da patofisiologia comum; no entanto, de maneira peculiar, a leucemia promielocítica produz manifestações trombóticas e hemorrágicas que aumentam o risco de vida do paciente.

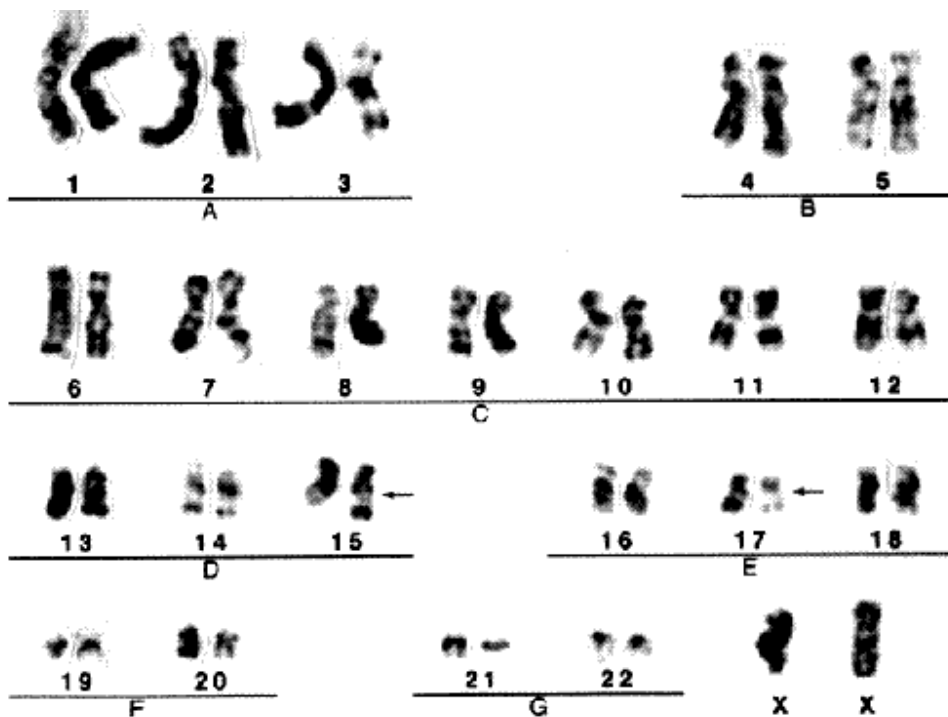


Figura 1: Translocação t(15;17)

Como em 90% dos casos de LMA, há anemia em graus variáveis que é devida à falha na produção. Os reticulócitos habitualmente estão entre 0,5 e 2%. A leucometria pode estar aumentada, normal ou diminuída e em todas estas situações pode haver neutropenia e a presença de mieloblastos, exceto em alguns pacientes leucopênicos, situação em que os blastos podem não ser encontrados. Entretanto, há casos em que a pesquisa dirigida utilizando a concentração de leucócitos por centrifugação pode evidenciá-los. A plaquetopenia está presente na grande maioria dos casos.

A medula na LMA, via de regra, é hiperclular às custas de blastos cuja morfologia deve ser analisada para distinguir os diferentes tipos de células como os mieloblastos (tipo I: mieloblastos com cromatina frouxa, nucléolos proeminentes, citoplasma sem grânulos; blastos tipo II: semelhantes ao tipo I, exceto por conterem de 1 a 15 grânulos azurófilos; blastos tipo III que contêm uma área correspondente ao complexo de Golgi e numerosos

grânulos azurófilos) , promielócitos displásicos na leucemia promielocítica aguda (LPA) ,monoblastos e promonócitos na leucemia monocítica e megacarioblastos na leucemia megacariocítica .

Os mieloblastos podem apresentar bastão de Auer e positividade para as reações enzimático – citoquímicas como peroxidase , negro de Sudam ou naftil-cloro –acetato esterase .

A prova citoquímica da mieloperoxidase é específica para diferenciação mielóide e é positiva nos grânulos dos mieloblastos .Os monoblastos são negativos ou positivos em finos grânulos .A Sudan Black B apresenta mieloblastos positivos enquanto os linfoblastos são negativos .A esterase inespecífica alfa naftil acetato esterase apresenta positividade difusa em monoblastos ; megacarioblastos e linfoblastos podem ter positividade citoplasmática multifocal que é parcialmente resistente a fluoreto de sódio (NaF) ao passo que nos monoblastos , a atividade da esterase é totalmente inibida .A alfa naftil butirato esterase apresenta positividade difusa no citoplasma dos monoblastos e os neutrófilos são positivos fracos ou negativos .

A imunofenotipagem identifica os antígenos celulares de superfície , citoplasmáticos e nucleares .Os mieloblastos não expressam marcadores linfóides ,imunoglobulina de membrana ou de citoplasma .A capacidade da citometria de fluxo em identificar a diferenciação mielóide se aproxima de 98% ,mas para tanto deve-se usar uma bateria de anticorpos que assegura a distinção ente LMA e LLA , LMA minimamente diferenciada ,leucemia megacarioblástica e eritróide aguda, dentre outras.Além disso , o emprego de múltiplos marcadores pode ajudar a identificar fenótipos associados a determinadas anomalias citogenéticas ,fenótipos aberrantes que podem auxiliar na detecção de doença residual pós terapia ou situações raras como as leucemias bifenótípicas ou de duas linhagens .

Os painéis de anticorpos monoclonais (AcMo) deve conter o marcador panleucocitário CD45, marcadores dos precursores hematopoéticos (CD 34,HLA-DR, Tdt e CD45),linhagem B (CD19,CD20,CD22 e CD79a),linhagem T(CD2, CD3,CD5 e CD7), mielóide (CD13,CD33,CD15,MPO e CD117),monocítica (CD14,CD11c e CD64),eritróide (CD71 e glicoforina A) e megacarioblástica (CD41 e CD61) .

A LMA com diferenciação apresenta células mais maduras como promielócitos e mielócitos .CD45 é fraca ou moderadamente positiva e , raramente , HLA-DR é negativa .Há expressão de CD34 e CD117, CD13, CD33 e expressão mínima de CD15 e outros antígenos associados a estágios mais avançados de maturação granulocítica .Há perda da intensidade de CD33 e ganho de marcadores como CD13 , CD15 e CD11b.

A LMA com t(15;17) é CD13, CD33 e CD117 positiva .Habitualmente negativa para HLA-DR e CD34 , porém quando positiva é apenas o é em uma parte das células .Há co-expressão frequente de CD2 e CD9 e , por vezes , de CD56.

O estudo das alterações comossômicas deve ser feito ao diagnóstico para se prover a melhor classificação LMA , escolha terapêutica , definição de prognóstico e eventual detecção posterior de doença residual , recaída ou evolução clonal.

Cerca de 75% das LMA apresentam alterações de cariótipo sendo a t(15;17) uma das mais comuns .

O Grupo FAB propôs critérios para uniformizar a classificação das leucemias agudas e torná-la reprodutível .De acordo com os critérios FAB o diagnóstico de leucemias agudas é feito quando :

Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a julho2007).
Endereço para correspondência:AC&T.Rua Bonfá Natale.1860.CEP 15020-130.São José do Rio Preto,SP
e-mail :A.C.T.@terra.com.br

1. Ao menos 30% das células nucleadas da medula óssea são blastos .
 2. Se existe predomínio de células eritróides (mais de 50% das células nucleadas são eritroblastos), ao menos 30% das células não eritróides são blastos.
 3. Se existem as características da leucemia promielocítica hipergranular não é necessário haver 30% de blastos , já que a célula leucêmica é o promielócito .
- A classificação FAB inicial baseia-se na semelhança morfológica da célula normal com o seu equivalente leucêmico , reconhecendo subtipos que refletem o grau de maturação e a linhagem celular comprometida .
- As publicações do grupo FAB definiram seis subtipos de LMA :

M0	MPO* por método imunológico ou ultra estrutural CD13* ou CD33* ou CD11b*
M1	MPO* >3% blastos > 90% blastos das células nucleadas da M.O.
M2	% blastos M.O.>30%(*) e <90% células nucleadas da M.O. componente monocítico <20%
M3	Predomínio de células M3 (Promielócitos) Similar a M2
M4	Componente monocítico da M.O. entre 20% e 80% e/ou>5.000 monócitos/mm ³ no sangue periférico
M5	Componente monocítico>80% das células não-eritróides M5A:indiferenciada(monoblástica) M5B:diferenciada (monocítica)
M6	Eritroblastos >50% das células nucleadas da M.O. Blastos>30% das células não eritróides
M7	Megacanioblastos >30% das células nucleadas da M.O.
(*) 30% na classificação FAB inicial reavaliada para 20% pela classificação da OMS - 1999.	

O subtipo M3 das leucemias mielóides agudas é composto por células que há longo tempo eram identificadas como "promielócitos", e que na classificação FAB têm a

conotação de blastos tipo M3. Como estas células não têm a aparência dos promielócitos normais, devem ser consideradas como blastos.

Do ponto de vista morfológico, são facilmente distinguíveis dos promielócitos.

Os blastos apresentam núcleo excêntrico e citoplasma com abundante granulação, alguns com numerosos bastonetes de Auer. Em alguns casos, os grânulos citoplasmáticos são tão numerosos e grandes que tornam difícil distinguir o núcleo do citoplasma. Na forma hipogranular da LMA-M3 os blastos têm núcleo volumoso e convoluto. O citoplasma é basofílico com granulação escassa. Esta variante é diagnosticada quando as formas hipogranulares constituem >50% dos blastos. Em ambos os casos a reação citoquímica para mieloperoxidase e Sudan Black é positiva forte, tão forte que praticamente todas as células neoplásicas apresentam-se com o aspecto em "borrão".

Promielócitos hipergranulares são células geralmente menores que os promielócitos normais. Possuem núcleo de forma, tamanho e contorno variados, muitas vezes reniforme ou bilobulado. O citoplasma é completamente ocupado por grânulos azurófilos grosseiros, muitas vezes de aspecto mais refringente, corados em róseo-brilhante, vermelho ou púrpura, isolada ou simultaneamente ao tradicional padrão azurófilo intenso.

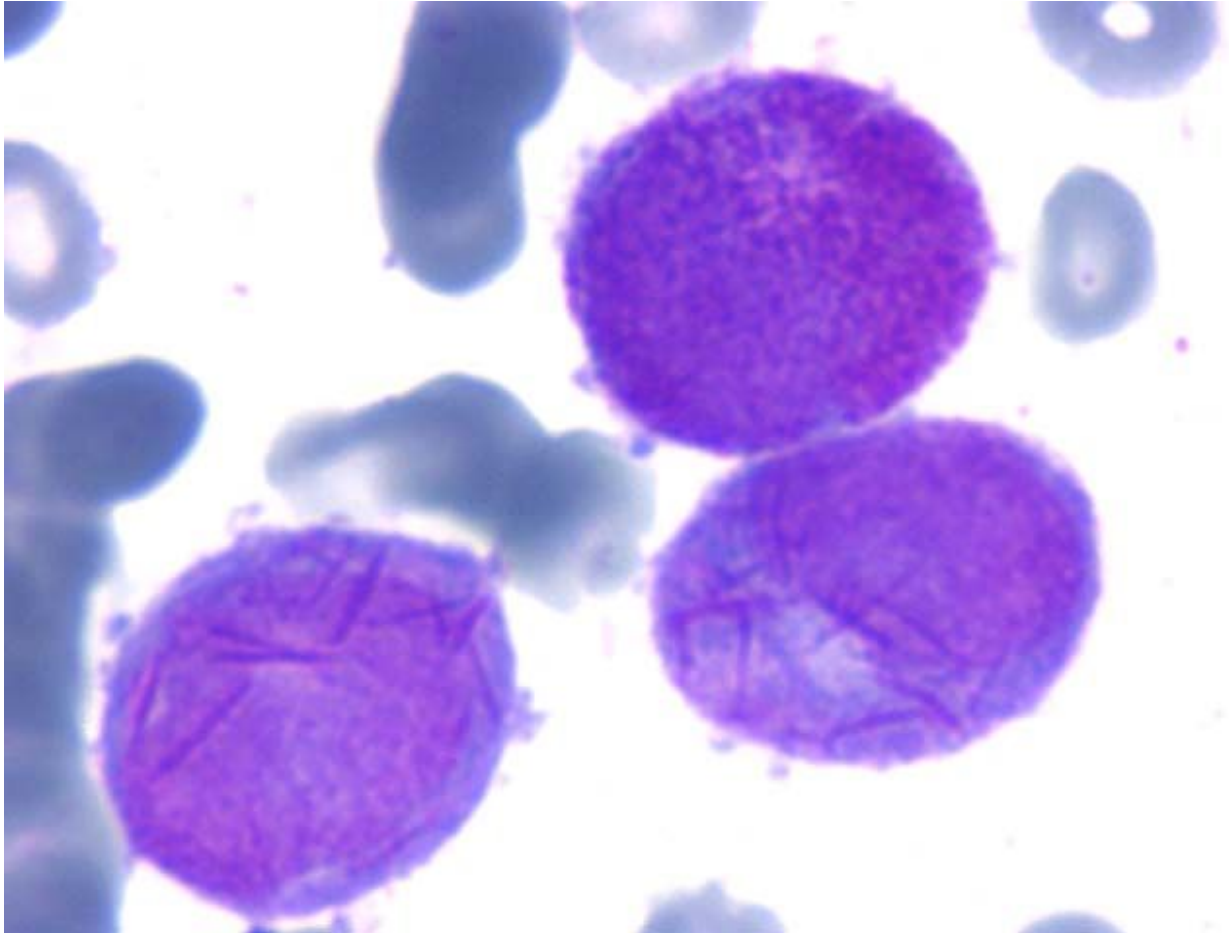


Figura 2- Promielócitos Anômalos .

Não é incomum a presença ,na medula ou até mesmo no sangue periférico,de células contendo corpos de Auer em feixes ou paliçada (faggot cells) , com citoplasma geralmente mais claro e de cor pálida , podendo ou não conter grânulos azurófilos.

É importante diferenciar os promielócitos anômalos dos normais , pois casos de LMA M2 em que o percentual de promielócitos é quase tão alto quanto em M3.

Na LMA M3 variante , as células promielocíticas são hipogranulares , podendo gerar dúvidas em relação a células monoblásticas de M5 ou M4.Nesses casos,o padrão de intensidade da coloração para peroxidase e Sudan Black pode ser decisivo para o diagnóstico .

O estudo imunofenotípico revela blastos com grande auto – fluorescência , e positividade para os marcadores de linhagem mielóide CD13 e CD33.

Caracteristicamente , os antígenos CD34,HLA-DR e CD14 são negativos .

O achado imunofenotípico descrito acima tem correlação com a translocação t(15;17).Os pacientes apresentam quadro clínico e alterações laboratoriais compatíveis com a coagulação intravascular disseminada (CIVD) .Com a terapia clássica para LMA os pacientes frequentemente evoluem a óbito devido aos processos hemorrágicos .No entanto, após o tratamento com o ácido transretinóico (ATRA) , a LMA-M3 passou a apresentar boa resposta clínica a melhor controle da CIVD , tornando-se o subtipo FAB com melhor prognóstico clínico.

É importante diferenciar promielócitos anômalos hipergranulares (em casos de LMA M3) e hipogranulares (casos de LMA M3 variante), com especial cuidado para evitar confusão entre promielócitos hipergranulares e normais e promielócitos hipogranulares e blastos monocitóides de M4 e M5 .

A LMA M3 variante microgranular apresenta um comportamento clínico semelhante ao da M3 hipergranular , mas é morfológicamente distinta dela .Os promielócitos têm núcleos reniformes , bi ou multilobulados ou ainda convolutos , com citoplasma agranular ou finalmente granular , podendo ser confundidos com células de origem monocítica .A microscopia eletrônica revela que a maioria das células citoplasmáticas com tamanho abaixo da resolução da microscopia óptica .Algumas células têm bastonetes de Auer .Apesar de aspecto agranular ou hipogranular , a citoquímica é semelhante às da M3 clássica , embora pouco mais fraca em intensidade.

As leucemias agudas (LMA M3) eram de mau prognóstico até algum tempo atrás .Grande parte dos pacientes morria no início do tratamento por hemorragias CIVD-relacionadas , explicadas pela maior liberação (quimioterapia – dependente) dos grânulos promielocíticos ricos em material tromboplástico .Atualmente , o uso ode ácido transretinóico nas LMA M3 com translocação t(15,17) que respondem com diferenciação promielocítica , dificulta o aparecimento de CIVD , o que levou essas leucemias a um melhor prognóstico .

Estima-se que até 80% dos pacientes com diagnóstico de leucemia promielocítica realizado hoje estarão vivos e livres da doença nos próximos dois anos.Estes resultados são incomparavelmente mais elevados que os obtidos em qualquer outro tipo de neoplasia hematológica , exceção talvez a alguns subtipos de leucemia da infância.As taxas de cura obtidas nesta doença , inimagináveis há dez anos , são o resultado de conhecimentos acumulados em genética molecular e no desenvolvimento de drogas que exercem seu efeito anti-tumoral promovendo a diferenciação celular ao invés de ações citotóxicas diretas .

Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a julho2007).
Endereço para correspondência:AC&T.Rua Bonfá Natale.1860.CEP 15020-130.São José do Rio Preto,SP
e-mail :A.C.T.@terra.com.br

De fato, já se sabe algumas décadas que a leucemia promielocítica constitui-se em uma entidade singular quando comparada com outros tipos de leucemia mielóide aguda. Estes pacientes, por exemplo, apresentavam uma frequência de coagulopatia (CIVD) associada à indução da doença. A descrição em 1977 por Rowley de uma anomalia genética única, a translocação (15;17) (q22;q12-21), encontrada em cerca de 90% dos casos classificados morfológicamente como leucemia promielocítica, estimulou a busca dos genes envolvidos nesta doença, na tentativa de se entender um pouco mais sobre a doença. Esta busca resultou na descrição destes genes no início dos anos 90: a (15;17) promove a fusão dos genes PML, um fator de transcrição da linhagem mielóide, no cromossomo 15, com o gene que codifica o receptor ALFA nuclear do ácido retinóico (RARA), no cromossomo 17. O resultado deste rearranjo cromossômico é a desregulação do receptor ALFA do ácido retinóico que é crucial nesta etapa de diferenciação da linhagem mielóide. Como consequência, há a parada de maturação da célula neste estágio seguida da proliferação descontrolada, possivelmente gerada por outro evento genético ainda desconhecido.

O ATRA (ácido trans – retinóico), além de agir como um agente de diferenciação celular, diminui a expressão do fator tecidual (TF) e da cisteína proteinase câncer procoagulante (CP), e aumenta a expressão de trombosmodulina, os quais são os fatores importantes na contenção da CIVD. Existem fortes evidências de que o ácido retinóico seja capaz de induzir diferenciação em células leucêmicas. Por exemplo, neutrófilos, basófilos e eosinófilos de pacientes tratados com ácido retinóico passam a apresentar a t(15;17) indicando que o bloqueio da diferenciação foi revertido.

Protocolos incluindo ácido all-trans-retinóico (ATRA) administrado até a remissão completa, em conjunto com um antracíclico isolado ou associado à citosina-arabinosídeo, permitem que mais de 90% dos pacientes apresentem a remissão completa com redução significativa de complicações trombo-hemorrágicas.

Se estes resultados são muito animadores, eles não escondem que um em cada quatro pacientes com esta doença não entrará em remissão completa ou não sustentarão a mesma ao final de dois anos. Uma alternativa extremamente interessante é o desenvolvimento de outros tipos de drogas indutoras de diferenciação que atuem em vias distintas daquelas utilizadas pelo ATRA.

Em 1997, Shen et al., de Xangai, demonstraram que o uso do trióxido de arsênico (As₂O₃) era capaz de induzir remissão completa em pacientes com leucemia promielocítica em recaída, após resposta inicial com ATRA.

Aparentemente, o As₂O₃ induz a diferenciação e apoptose de células leucêmicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BAIN, B.J.; Classification of acute leukemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information .Journal of Clinical Pathology 51 : 420-3;1998.
- 2- BENNET, J.M.;Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia .A report of the French-American-British Group .Annals of Internal Medicine 103 :620-5 ; 1985.
- 3- BENNET, J.M.;Proposal for the classification of the acute leukemia .French-American-British (FAB) Cooperative Group.British Journal of Hematology 33: 451-8;1976.
- 4- GRIFFIN, J.D.; The use of monoclonal antibodies in the characterization of myeloid leukemias ;Haematol Pathology 1:81-91;1987.
- 5- HAFERLACH, T.;Clinical aspects of acute myeloid leukemia of the FAB types M3 and M4eo ; Annals of Hematology 66: 165;1993.
- 6- HEAD, D.R.; Revised classification of acute myeloid leukemia; Leukemia 10: 1826-31;1996.
- 7- HENRY, J.B.; Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais; 16ª edição, editora Manole ;São Paulo , 1982.
- 8- OLIVEIRA, R.A.G.; Anemias e Leucemias: conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais; editora Roca ;São Paulo, 2004.
- 9- PAIETTA, E.; The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG Study; Leukemia 8(7):1108-12,1994.
- 10- ROVELLI, A.; Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia in children; Journal of Clinical Oncology 10: 1413,1992.
- 11- ROWLEY, J D.; 15;17 translocation :A consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia .Lancet 1:549;1977.
- 12- TRAWEEK, S.T.: Immunophenotypic analysis of acute leukemia;American Journal of Clinical Pathology 99 :504 , 1993 .
- 13-VERRASTRO, T.; Hematologia e Hemoterapia, editora Atheneu, Rio de Janeiro,1998.