

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA-AC&T

TACIANE MONIQUE GAMBARINI

SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELÓIDE
AGUDA (LMA)

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2011

TACIANE MONIQUE GAMBARINI

**SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELÓIDE
AGUDA (LMA)**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado a
Academia de Ciência e
Tecnologia-AC&T, como
requisito parcial para
obtenção do título de em
Hematologia e Banco de
Sangue.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2011

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me acompanhado no decorrer da minha desta caminhada, auxiliando-me e concedendo-me o bem mais valioso para que eu conseguisse chegar até aqui, a vida.

Ao meu irmão Paulo Henrique Gambarini que sempre me apoiou.

As minhas amigas Larissa Grossi de Matos, Marcela Fazoli, Ariele Segundo, Lígia Paola Longo, Rodrigo De Biasi, que me apoiaram e me fizeram ver o quanto potencial tenho.

Ao casal José Roberto Palota e Luciana Palota sou eternamente grata por toda atenção e a transmissão de seus conhecimentos para a elaboração deste trabalho.

À amiga Andréia que estará sempre presente em meu coração por não ter medido esforços em transmitir seus conhecimentos práticos.

À Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum e Prof. Dr. Flavio Augusto Naoum pela orientação, transmissão de seus valiosíssimos conhecimentos, dedicação e incentivo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum.

Na qual o curto prazo de tempo não foi capaz de impedir a atenção, dedicação, companheirismo e transmissão de conhecimentos para elaboração deste trabalho.

Sou eternamente grata.

Aos meus pais Paulo Antonio
Gambarini e Irene Zago Gambarini.
Obrigada por todo amor, carinho e
dedicação em minha vida.
Sempre fazendo de tudo para que
tivesse uma boa educação e formação.
Depositando seus sonhos em mim para
que eu tenha um futuro promissor.
Tudo o que eu sou hoje devo a vocês
meus pais, meus ídolos, meus heróis.
Amo vocês do fundo do meu coração.

RESUMO

Leucemia Mielóide aguda (LMA), também conhecida como Leucemia Mielogênica aguda, é um câncer da linha mielóide dos glóbulos brancos que se caracteriza pela rápida proliferação de células anormais que se acumulam na medula óssea, interferindo na produção

normal das células sanguínea. É o tipo mais comum de leucemia aguda que afeta adultos, e sua incidência aumenta com o envelhecimento. Embora a LMA seja uma doença relativamente rara, representando cerca de 1,2% dos óbitos causados por doenças oncológicas nos Estados Unidos(ZAGO, *et al*, 2004).

Os sintomas são causados pela substituição das células normais da medula óssea, resultando em uma queda na contagem de glóbulos vermelhos, plaquetas e de leucócitos normais. Estes sintomas incluem fadiga, falta de ar, hemorragia e aumento do risco de infecções. 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 (ZAGO, *et al*, 2004).

A leucemia mielóide aguda é uma doença potencialmente curável, mas apenas uma pequena parcela dos doentes são curados com a terapia utilizada atualmente (ZAGO, *et al*, 2004).

Usualmente o tratamento inicia com quimioterapia, visando a induzir à remissão, embora grandes partes dos doentes necessitem de um transplante de medula óssea para alcançar a cura (ZAGO, *et al*, 2004).

Palavras-chave: LMA, Sinais Clínicos, Diagnóstico, Tratamento LMA.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO À LMA-----	09
2 OBJETIVO-----	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS-----	13
4 SINAIS E SINTOMAS-----	14
5 FISIOPATOLOGIA-----	15
6 DESENVOLVIMENTO	
6.1 Incidência de LMA-----	18

6.2 Diagnóstico-----	18
6.3 Classificação-----	21
6.3.1 Classificação FAB (antigo sistema francês, norte americano e britânico)-----	21
6.3.2 Classificação da Organização Mundial de Saúde	22
6.4 Prognóstico-----	24
6.4.1 Genética molecular, celular e prognóstico-----	24
6.4.2 Outros marcadores de prognóstico-----	25
6.4.3 Expectativas de cura-----	26
6.5 Tratamento-----	26
6.5.1 Terapia de Indução-----	27
6.5.2 Terapia de Consolidação-----	28
6.5.3 Recidivas de LMA-----	29
7 CONCLUSÃO-----	31
REFERÊNCIAS-----	32
ANEXOS-----	34

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação clonal e pela maturação anormal de um dos precursores hematopoiético da linhagem mielóide, desenvolvendo assim o processo neoplásico onde evidenciado pelo acúmulo de células neoplásicas, esse processo pode ocorrer nas diferentes linhagens celulares da hematopoese, dando em consequência origem aos vários tipos de LMA atualmente conhecidos (ZAGO, *et al*, 2005).

A incidência anual de LMA nos Estados Unidos é de 2,4 por 100.000 pessoas na população geral, aumentando com a idade, atingindo 12,6 por 100.000 adultos com 65 anos ou mais. No Brasil é desconhecida a incidência anual de casos de LMA, ressaltando que cerca de 60% dos pacientes com idade inferior a 60 anos tem geralmente uma sobrevida de cinco anos ou mais (ZAGO, *et al*, 2005).

O diagnóstico da LMA é realizado, por meio da avaliação do quadro clínico do paciente, caracterizado por sinais e sintomas, onde ocorre a presença no hemograma de pancitopenia (diminuição do número de leucócitos, eritrócitos e plaquetas concomitantemente) e a “presença de células com características de células imaturas mieloblastos” circulantes (WILLIAMS, *et al*, 2004).

A detecção destas células jovens “blastos” é realizada avaliando os aspectos morfológicos, citoquímico, imunofenotipagem e cariótipo, sendo necessária para a realização do diagnóstico de LMA é necessário encontrar pelo menos 30% de mieloblastos na medula óssea (ZAGO, *et al*, 2005).

É necessária a demonstração da diferenciação mielóide dos blastos, pela presença de antígenos de linhagem mielóide, como CD13, CD14, CD33 e MPO nas células leucêmicas, detectados por anticorpos monoclonais e citometria de fluxo (ZAGO, *et al*, 2005).

Uma vez feito o diagnóstico de LMA, deve ser feita a classificação dos subtipos de LMA, onde normalmente é utilizado a do grupo FAB (M0, M1, M2, M3, M4, M4Eo, M5, M6, M7) (ZAGO, *et al*, 2005).

Todos os tipos de LMA são encontrados nas populações estudadas, porém nem todos os subgrupos são iguais (ZAGO, *et al*, 2005).

Através da análise do cariótipo, várias alterações genéticas são detectadas. Algumas destas alterações genéticas são as translocações que podem estar associadas a diferentes subgrupos podendo tornar o prognóstico melhor ou pior (WILLIAMS, *et al*, 2004).

Aqueles que conferem um melhor prognóstico são: índice de karnofsky elevado, idade inferior a 60 anos, numero baixo de leucócitos circulantes, alta concentração de hemoglobina no sangue periférico, número baixo de blastos circulantes, presença de bastonetes de Auer, classificação FAB M3 e M4 variante eosinófilica, presença de mutação do gene rãs nos blastos, albumina sérica elevada, fibrinogênio sérico baixo, inversão do cromossomo 16, t (8;21) e t (15;17) (ZAGO, *et al*, 2005).

A avaliação dos fatores prognósticos antes de se começar a quimioterapia deve permitir a identificação de pacientes com pior prognóstico, e por outro lado também se indica os pacientes que podem ser incluídos em esquemas terapêuticos mais brandos (WILLIAMS, *et al*, 2004).

O objetivo final do tratamento deve ser a eliminação do clone leucêmico e a normalidade da hematopoese (WILLIAMS, *et al*, 2004).

O tratamento da LMA pode ser dividido em indução da remissão completa e manutenção, que tem por finalidade incluir medidas terapêuticas que evitem complicações secundárias ao uso da quimioterapia, falência da medula óssea e morte celular; e também pode ser realizada a fase de terapia pós-remissão, onde uma vez alcançada a remissão completa, é necessário manter o tratamento, evitando o retorno da doença, conseqüentemente diminuindo o numero de células leucêmicas (ZAGO, *et al*, 2005).

O tipo de tratamento pós-remissão é a quimioterapia, transplante alogênico e transplante autoplásico (ZAGO, *et al*, 2005).

Atualmente estudos não afirmam qual das três terapias de pós-remissão é mais eficiente, sendo que pacientes com anomalias citogenética favoráveis não teriam indicação de transplante autólogo ou alogênico, já que com quimioterapia pós-remissão em altas doses, o resultado em longo prazo é satisfatório (WILLIAMS, *et al*, 2004).

Por outro lado os pacientes que não respondem à quimioterapia têm uma excelente alternativa terapêutica no TMO alogênico (WILLIAMS, *et al*, 2004).

Com os progressos obtidos, existe a possibilidade da redução da morbidade e mortalidade dos transplantes de medula óssea (WILLIAMS, *et al*, 2004).

Este trabalho tem como finalidade a demonstração de sinais e sintomas mais comuns observados na LMA, destacando-se possíveis diagnósticos para a identificação da doença, e prognósticos para a cura (LORENZI, 2006).

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura, abrangendo livros, artigos científicos e acadêmicos sobre sinais clínicos e diagnósticos da leucemia mielóide aguda (LMA).

O trabalho tem o objetivo de trazer conceitos atuais em relação a sinais, sintomas, diagnósticos e prognósticos ocorrentes no Brasil e outros países.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura na biblioteca virtual da Bireme, na biblioteca da UNIP, artigos do Scielo. As palavras chaves utilizadas foram: LMA, Sinais Clínicos, Diagnóstico, Tratamento da LMA.

Foram incluídos artigos de 1996 à 2008, e foram incluídos artigos em inglês e português.

4 SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas clínicos da LMA devem-se à infiltração da medula óssea e eventualmente outros órgãos pelo clone leucêmico, com a subsequente inibição da hematopoese normal (ZAGO, *et al*, 2005).

Os pacientes apresentam sinais e sintomas de anemia, sangramento freqüentemente de tipo purpúreo devido à plaquetopenia

e febre às vezes sem foco infeccioso aparente devido à neutropenia (LORENZI, 2006).

A infiltração leucêmica de vários tecidos pode levar a hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrofia de gengivas e dor óssea. Podem existir, normalmente, infiltração de pele e comprometimento do sistema nervoso central (ZAGO, *et al*, 2005).

O risco de apresentar Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é maior em pacientes portadores de algumas doenças genéticas como síndrome de Down, anemia de Fanconi e anemia de Blackfan-Diamond (WILLIAMS, 2004).

É comum também aparecerem ínguas e aumento do baço e fígado. Cloroma, que é uma massa localizada de células tumorais, pode aparecer em qualquer região do corpo, mas principalmente atrás dos olhos e na epidural que é a membrana que recobre o sistema nervoso central. O cloroma pode aparecer antes da leucemia mielóide aguda atingir totalmente a medula óssea (WILLIAMS, 2004).

A hiperleucocitose, em geral, quando excede 100.000 ul, pode levar a sintomas respiratórios, oculares e resultantes de comprometimento do sistema nervoso central (WILLIAMS, 2004).

No hemograma eventualmente encontra-se anemia, plaquetopenia, neutropenia e presença de mieloblastos (WILLIAMS, 2004).

5 FISIOPATOLOGIA

A célula maligna, no caso da LMA, é o mieloblasto. Na hematopoiese normal, o mieloblasto é um precursor dos glóbulos brancos imaturos. Um mieloblasto normal irá gradualmente induzir a maturação dos glóbulos brancos. No entanto, na LMA, um único mieloblasto acumula modificações genéticas que "congelam" as células em seu estado imaturo, impedindo assim a diferenciação celular (LORENZI, 2005).

Essa mutação isoladamente não causa a leucemia; no entanto, quando esta "diferenciação" está associada a outras mutações que perturbem o controle de proliferação celular, o resultado é o crescimento descontrolado de células imaturas, resultando então na leucemia mielóide aguda (LORENZI,2006)

Grande parte da diversidade e heterogeneidade da LMA decorre do fato de que as alterações dos glóbulos brancos podem ocorrer em uma série de diferentes etapas ao longo do percurso de diferenciação (ZAGO, *et al*, 2005).

Recentes estudos de classificação para a LMA reconhecem que as características e o comportamento de leucócitos (e da leucemia) dependem da fase em que foram interrompidas na diferenciação celular (WILLIAMS, 2004).

Os sintomas e sinais clínicos da LMA resultam do fato de que, como a duplicação de leucócitos cresce, tende a deslocar ou interferir com o desenvolvimento normal de células sanguíneas na medula óssea. Isto leva à neutropenia, anemia e trombocitopenia. Os sintomas são, muitas vezes, devido ao baixo número destes elementos normais no sangue. Em casos raros, os doentes podem desenvolver sarcomas granulocíticos fora da medula óssea, o que pode causar sintomas diferentes dependendo de sua localização (ZAGO, *et al*, 2005).

6 DESENVOLVIMENTO

6.1 Incidências de LMA

A leucemia mielóide aguda (LMA) representa cerca de 80% das leucemias agudas do adulto. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes obtêm resposta completa após a fase inicial de tratamento, entretanto apenas cerca de 25%, podem ser curados com quimioterapia (BISHOP, J. *et al*, 1990).

Anualmente a LMA nos Estados Unidos é de 2,4 por 100.000 pessoas na população geral, aumentando com a idade, atingindo 12,6 por 100.000 adultos com 65 anos ou mais. No Brasil é desconhecida a incidência anual de casos de LMA, ressaltando que cerca de 60% dos pacientes com idade inferior a 60 anos tem geralmente uma sobrevida de cinco anos ou mais (BISHOP, J. *et al*, 1990).

6.2 Diagnóstico

Geralmente, o diagnóstico de LMA inicia-se a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. Embora a morfologia continue sendo o fundamento 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. O uso de procedimentos diagnósticos permite a identificação do tipo celular envolvido na leucemia, o que é fundamental para orientar a terapêutica e determinar, até certo ponto, o prognóstico das leucemias (SILVA, G.C. *et al*.2006).

As colorações citoquímicas usadas no diagnóstico e na classificação das leucemias podem ser aplicadas tanto à medula óssea quanto ao sangue periférico, auxiliando na confirmação da origem mielóide. Apesar dos progressos da imunofenotipagem, as reações citoquímicas ainda são úteis no diagnóstico das LMA (SILVA, G.C. *et al*.2006).

As principais colorações em uso são fosfatase alcalina; mieloperoxidase (MPO); Sudão negro B (sudan black B [SBB]); naftol AS-D; cloroacetato esterase (CAE); esterases inespecíficas, como alfa-

naftil acetato esterase (ANAE); reação do ácido para-aminossalicílico e fosfatase ácida (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A mieloperoxidase ou SBB positiva confirma a natureza mielóide dos blastos e revela os bastonetes de Auer em aproximadamente 65% dos casos. Ela é específica para as linhagens de granulócitos, eosinófilos e monócitos (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A imunofenotipagem é realizada por meio de anticorpos monoclonais marcados, que reconhecem epítomos específicos de antígenos celulares. As técnicas empregadas na imunofenotipagem podem ser a citometria de fluxo ou a imunocitoquímica. A importância da imunofenotipagem reside, principalmente, no diagnóstico das LMA M0 e M7, mas também em alguns casos de M5a, além de auxiliar no diagnóstico das LMA M3, LMA M2 e LMA M1/M2, bem como ser essencial para a identificação da BAL (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A citometria de fluxo é realizada com maior frequência para distinção entre as leucemias mielóide e linfóide, o que é de crucial importância, e na monitorização pós-tratamento da LMA para detecção de doença residual mínima. Também é útil na correta identificação dos subtipos de LMA, como a LMA M0, e na diferenciação da leucemia promielocítica aguda (M3) da LMA M1/M2. Geralmente, a imunofenotipagem é realizada em suspensões de células do sangue periférico e da medula óssea, mas, quando necessário, pode ser feita em cortes histológicos (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A citogenética e os estudos moleculares frequentemente detectam anormalidades dentro do clone leucêmico, podendo sugerir o diagnóstico e/ou o prognóstico (SILVA, G.C. *et al.*2006).

As aberrações citogenéticas adquiridas são detectadas em 55%-75% de pacientes recentemente diagnosticados com LMA. A análise

citogenética é convencionalmente feita pela análise microscópica dos cromossomos das células da medula óssea durante a metáfase. Pode ser complementada por técnicas de hibridização in situ, particularmente a hibridização fluorescente in situ (FISH), sendo importante para confirmar a presença de rearranjos recorrentes.

Atualmente, a análise citogenética tem sido considerada um instrumento diagnóstico de grande importância para determinação do fator prognóstico da LMA (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A análise de genética molecular pode se fundamentar na análise do ácido desoxirribonucléico (DNA) por meio de técnicas, como análise de Southern blot ou reação em cadeia da polimerase (PCR), ou na análise do ácido ribonucléico (RNA) por PCR da transcriptase reversa. (RT-PCR) e também por PCR em tempo real (RQ-PCR). A finalidade da análise de genética molecular pode ser tanto o estabelecimento da clonalidade, pela detecção da recombinação de genes que expressam imunoglobulinas, quanto pela identificação de uma recombinação molecular característica de um determinado tipo de LMA. Além de auxiliar na classificação das LMA, é útil no monitoramento da doença residual mínima após a remissão induzida pela terapia (SILVA, G.C. *et al.*2006).

A importância da citogenética e da genética molecular na LMA para classificação e para compreensão de mecanismos patogênicos é apreciada cada vez mais no contexto clínico (SILVA, G.C. *et al.*2006).

Atualmente, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e citometria de fluxo assumiram o papel principal para a definição precisa das células blásticas de linhagem mielóide e subtipos de LMA (SILVA, G.C. *et al.*2006).

6.3 Classificação

Os dois esquemas de classificação mais comumente utilizados para a LMA, são o antigo sistema (França, Estados Unidos e Inglaterra) e o mais recente, da Organização Mundial de Saúde (BISHOP, J. *et al*, 1990).

6.3.1 Classificação FAB (antigo sistema francês, norte americano e britânico)

Este esquema de classificação divide a LMA em 8 subtipos, de M0 a M7, com base no tipo de célula de que a leucemia se originou e também o seu grau de maturidade. Isto é feito através da análise do aspecto das células malignas com o uso da microscopia ótica e/ou usando os recursos da citogenética para caracterizar qualquer anomalia cromossômica que possa ser descoberta. Os subtipos têm diferentes prognósticos e respostas à terapia. Embora a classificação da OMS possa ser mais útil, este sistema ainda é largamente utilizado (ZAGO, *et al*, 2005).

Os 8 sub-tipos desta classificação são:

MO LMA com diferenciação mínima; inv (3sq 6) e t (3;3) [1%]

M1 LMA sem maturação; -.

M2 LMA com maturação; t(8;21) [40%] t (6;9) [1%]

M3 Leucemia aguda promielocítica; t (15; 17) [98%] t(11; 17) [1%]

M4 Leucemia mielomonocítica aguda; t (3;3) [3%], t (6;9) [1%]

M4Eo Leucemia mielomonocítica variante eosinófilica; inv. (16),
t(16;16 [80%]

M5 Leucemia monocítica aguda; 11q23 [20%], t(8;16) [2%]

M6 Eritroleucemia; -.

M7 Leucemia megacariocítica aguda; t(1;22) [5%]

- Frequência de casos observados na Faculdade de Medicina da USP, São Paulo.

6.3.2 Classificação da Organização Mundial de Saúde

A classificação da OMS para a leucemia mielóide aguda tenta ser mais útil, com significado clínico levando em consideração o prognóstico para produzir mais informações do que a antiga classificação. Cada uma das categorias desta classificação contém numerosas sub-categorias descritivas de interesse para médicos com experiência na área de hematologia e oncologia. No entanto, a maior parte das informações clinicamente significativas da classificação da OMS é comunicada através de categorização em um dos cinco subtipos. (LORENZI, 2006)

- LMA com características de anormalidades genéticas, que inclui LMA com translocação entre o cromossomo 8 e 21, com inversão

no cromossoma 16, ou translocações entre os cromossomos 15 e 17. Doentes com LMA nesta categoria geralmente têm uma alta taxa de remissão e um melhor prognóstico, em comparação com outros tipos ZAGO, *et al*, 2005).

- LMA com displasia multilinear. Esta categoria inclui os doentes que tiveram uma prévia síndrome mielodisplásica (MDS) ou doença mieloproliferativa, que evoluiu para a LMA. Esta categoria é mais frequentemente em pacientes idosos e muitas vezes tem um pior prognóstico ZAGO, *et al*, 2005).
- Relacionado à terapia da LMA e MDS. Esta categoria inclui os doentes que realizaram quimioterapia e posteriormente desenvolveram a LMA ou MDS (síndrome mielodisplásica). Esta leucemia pode ser caracterizada por anormalidades cromossômicas específicas e, muitas vezes, leva a um pior prognóstico ZAGO, *et al*, 2005).
- LMA não categorizadas. Inclui subtipos da LMA que não se inserem nas categorias acima ZAGO, *et al*, 2005).
- Leucemias agudas de origem ambígua. Leucemias agudas de origem ambígua (também conhecida como fenótipo misto ou leucemia aguda biofenotípica) ocorrem quando as células leucêmicas podem ser classificadas como células mielóides ou linfóides, ou se ambos os tipos de células estão presentes ZAGO, *et al*, 2005).

6.4 Prognóstico

A leucemia mielóide aguda é uma doença potencialmente curável; a chance de cura de um paciente depende diretamente da quantidade de fatores de prognóstico acumulados por este (ZAGO, *et al*, 2005).

6.4.1 Genética molecular, celular e prognóstico

A genética celular é um dos fatores mais importantes para a obtenção de um prognóstico fiável da enfermidade, já que existem certas anomalias cromossômicas estritamente relacionadas com subtipos de leucemia. Cerca de metade dos pacientes com LMA apresentam análises de genética celular "normais", sendo então incluídos dentro do grupo de risco incerto. Por outro lado, existem certas anomalias conhecidas e associadas a um prognóstico desfavorável, apresentando um elevado risco de reincidência após o tratamento (ZAGO, *et al*, 2005).

O primeiro estudo que relacionou as provas genéticas com o prognóstico foi realizado pelo Medical Research Council, analisando amostras de de 1.612 pacientes. O trabalho foi publicado em 1998 e resume-se em:

Grupo de risco	Anomalia	Sobrevivência por 5 anos	Taxa de recidiva
Favorável	t(8;21), t(15;17), inv(16)	70%	33%

Incerto	Normal, +8, +21, +22, del(7q), del(9q), Anormal 11q23, qualquer outra mudança estrutural ou numérica	48%	50%
Desfavorável	-5, -7, del(5q), Anormal 3q, Citogenética complexa	15%	78%

4.4.2 Outros marcadores de prognóstico

Como em todos os tipos de câncer, a condição física e o nível de atividade do paciente têm um importante papel no prognóstico da LMA. Em alguns estudos, os pacientes com idade superior a 60 anos e com níveis elevados de lactato desidrogenase apresentaram pior prognóstico (LORENZI, 2006)

A busca do significado clínico das mutações do gene c-KIT, que codifica a proteína tirosina-cinase envolvida em processos de regulação da multiplicação celular na LMA. Estas mutações são freqüentes e clinicamente relevantes devido a disponibilidade de certos inibidores da enzima tirosina-cinase, como sunitinib e imatinib, cuja ação pode bloquear farmacologicamente a atividade do gene c-KIT (WILLIAMS, 2004).

Outros genes que estão sendo estudados como possíveis fatores de prognóstico ou como alternativas terapêuticas são: CEBPA, BAALC, ERG e NPM (ZAGO, *et al*, 2005).

6.4.3 Expectativas de cura

As taxas de cura em ensaios clínicos variam entre 20% e 45%. No entanto, é necessário enfatizar que estes ensaios clínicos somente incluíram pacientes jovens, que são capazes de tolerar terapias mais agressivas. Devido a isto, é muito provável que a taxa global de cura de todos os pacientes com LMA (incluindo os idosos e também pacientes incapazes de tolerar uma terapia agressiva) seja muito inferior. Entretanto, a taxa de cura para a leucemia promielocítica aguda é próxima de 98% (ZAGO, *et al*, 2005)

6.5 Tratamento

O tratamento consiste essencialmente na quimioterapia, e está dividido em duas fases: indução e pós-remissão (ou consolidação terapêutica). O objetivo da fase de indução é conseguir uma remissão completa, reduzindo a quantidade de células leucêmicas a um nível indetectável. Já o objetivo da fase de consolidação é eliminar qualquer resíduo da doença que não tenha sido detectado com a finalidade de se obter a cura (ZAGO, *et al*, 2005).

6.5.1 Terapia de Indução

Os subtipos FAB da LMA, menos o M3, recebem usualmente o mesmo tratamento quimioterápico com citorabina (Ara-C) e antraciclina (daunorubicina ou idarubicina). Outras alternativas incluem unicamente altas doses de Ara-C. No entanto, estas drogas produzem também efeitos secundários tóxicos, como a mielosupressão e o incremento do risco de infecção, não sendo recomendado seu uso em pessoas com idade avançada. Esta primeira fase de indução requer apenas um mês de hospitalização, do início do tratamento quimioterápico até a recuperação do paciente (WILLIAMS, 2004).

A quimioterapia de indução apresenta um esquema de administração denominado "7 + 3", sendo a citorabina administrada de forma continuada durante os 7 primeiros dias e a antraciclina durante os 3 dias seguintes. Em torno de 70% dos pacientes obtém uma remissão com este protocolo de administração (ZAGO, *et al*, 2005).

Quanto ao tipo M3 (FAB) de LMA, também conhecido como leucemia promielocítica aguda, é quase que universalmente tratado com a droga ATRA (em inglês all-trans-retinoic acid) de forma adicional à quimioterapia de indução. Estes casos requerem muita atenção para a prevenção da coagulação intravascular disseminada (CID), uma complicação associada a este tratamento (ZAGO, *et al*, 2005).

O objetivo da fase de indução é alcançar uma remissão completa, mas isto não significa que a doença seja curada, mas sim que os métodos de diagnóstico disponíveis não são capazes de detectar indícios de LMA. A remissão completa somente é possível em 50-75% dos pacientes adultos diagnosticados, mas estes valores podem

modificar-se devido a alguns fatores relacionados com o prognóstico descritos anteriormente (WILLIAMS, 2006).

A durabilidade do período de remissão depende, em grande parte, do prognóstico da leucemia original. Geralmente, todas as remissões falham se não são seguidas de uma quimioterapia de consolidação (pós-remissão). Isto faz que a consolidação seja uma fase tão importante como a indução para alcançar a cura da leucemia (LORENZI,2006)

Em certas ocasiões o processo de indução deve ser feito mais de uma vez. Nestes casos, alcançar a remissão após uma segunda indução não altera as possibilidades de sobrevivência do paciente, mas o fracasso da remissão após a segunda indução reduz consideravelmente a chance de remissões posteriores (ZAGO, *et al*, 2005).

6.5.2 Terapia de Consolidação

Até que se consiga uma remissão completa da leucemia, pode parecer que a enfermidade tenha desaparecido, quando na realidade há uma queda do número de células leucêmicas, deixando-as indetectáveis com os métodos atuais de diagnóstico (embora ainda persistam no organismo). A partir deste ponto aplica-se a terapia de consolidação (ou pós-remissão). Antes da aplicação desta, praticamente 100% dos pacientes sofriam com a volta da doença. Devido a este fato torna-se imprescindível a administração desta segunda terapia para eliminar qualquer resíduo da doença e prevenir sua reincidência (ZAGO, *et al*, 2005).

O tipo de terapia de consolidação utilizado em cada caso é específico e individualizado, de acordo com o prognóstico, estado de saúde, idade, etc. Para aquelas leucemias que apresentam um bom prognóstico (por exemplo, inv(16) e t(15;17)) os pacientes são submetidos a uma quimioterapia intensiva adicional de 3-5 ciclos, conhecida como quimioterapia de consolidação. No entanto, para pacientes com um elevado risco de reincidência, recomenda-se somente o transplante de medula óssea, se o paciente é capaz de tolerar o procedimento e existe um doador compatível (ZAGO, *et al*, 2005).

6.5.3 Recidivas de LMA

Apesar da agressividade das terapias de indução e consolidação, somente 20-30% dos pacientes conseguem curar-se da doença totalmente. Para os pacientes que sofrem uma recidiva, a única terapia potencialmente curativa com comprovação até o momento é o transplante de medula óssea (para os pacientes que não haviam efetuado o transplante anteriormente). Em 2000, um fármaco chamado gentuzumab ozogamicina, foi aprovado nos Estados Unidos para pacientes com mais de 60 anos com reincidência de LMA e incapazes de suportar altas doses de quimioterapia (LORENZI, 2006)

Para aqueles pacientes que apresentam uma reincidência de LMA e não são candidatos a um transplante de medula óssea, ou que sofram uma reincidência da doença após haver recebido o transplante, existe a possibilidade de se oferecer como voluntário para pesquisas científicas de novas drogas (como a clofarabina). Outra opção é a administração de cuidados paliativos para minimizar o sofrimento (LORENZI, 2006).

7 CONCLUSÃO

Atualmente, o diagnóstico da LMA era baseado exclusivamente na morfologia e na citoquímica do sangue e da medula óssea. Atualmente, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e citometria de fluxo assumiram o papel principal para a definição precisa das células blásticas de linhagem mielóide e subtipos de LMA.

Fatores prognósticos permite a estratificação dos pacientes em grupo de risco, não generalizando os subtipos de LMA, o que possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada. Além disso, os métodos diagnósticos para uma avaliação adequada somente serão possíveis com estudos mais aprofundados das técnicas, baseados em uma ampla combinação dos mesmos. Porém, esses estudos são caros, consomem tempo e requerem habilidade de pessoas experientes em laboratórios referenciais centralizados.

O grau de evolução da LMA está significativamente relacionado ao aumento da proliferação celular clonal. Assim, a partir da análise genética, a expressão dos genes identificados na doença fornece razões para estudos futuramente preditivos para diagnóstico e intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS

ZAGO,R.P et al; - Hematologia: Fundamentos e Prática- 1ª Reimp.1ª edição.Editora Atheneu- São Paulo:2005.

Silva, G. C. *et al.* Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóide agudas • J Bras Patol Med Lab • v. 42 • n. 2 • p. 77-84 • abril 2006.

WILLIAMS & WILKINS; - The Washington manual. Hematology and oncology subspecialty consultancy, 1ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A- Rio de Janeiro: 2004.

LORENZI, T.; Manual de Hematologia propedêutica e clínica, 4ª edição. Editora Guanabara Koogan- Rio de Janeiro: 2006.

BISHOP, J.F. Matthews JP, Young GA, et al: A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996;87:1710–1717. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Leucemia_mieloide_aguda.

Rev. Bras. Hematol. Hemoter-

Translocation t(8;21)(q22;q22) in Acute Myeloid Leukaemia vol.26 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2004. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842004000100014&lang=pt

J. Bras. Patol. Med. Lab.- Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas, vol.42 no. 2 Rio de Janeiro Apr. 2006. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442006000200004&script=sci_arttext&tlng=pt

Arq. Brás. Oftalmol- Infiltração conjuntival como primeira manifestação de leucemia mielóide aguda, vol.63 no. 1 São Paulo Feb. 2000.

Disponível:

http://images.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.scielo.br/img/fbpe/abo/v63n1/13610f4.jpg&imgrefurl=http://www.scielo.br/scielo.php%3Fpid%3DS0004-27492000000100015%26script%3Dsci_arttext&usg=__4s7PSbcfDkNDjNsf2iF_cjNjHCl=&h=257&w=362&sz=118&hl=pt-BR&start=11&sig2=6JZokYClk5VDIaRWPZjRAA&um=1&tbnid=SM58hWE xYnc2DM:&tbnh=86&tbnw=121&prev=/images%3Fq%3Dscielo%2Bimage m%2Bleucemia%2Bmieloide%2Baguda%26hl%3Dpt-BR%26sa%3DN%26um%3D1&ei=dYYAS4zIMZyB8QaZpdH4Cw