

LEUCEMIAS NA INFÂNCIA: NOÇÕES GERAIS SOBRE INCIDÊNCIA, FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E FATORES PROGNÓSTICO.

Apesar de rara na população geral, a leucemia é a doença maligna mais comum na infância correspondendo aproximadamente a 30% dos casos de câncer da criança. As leucemias linfocíticas crônicas (LLC) não se manifestam na faixa pediátrica.

As LLA incidem na população em uma frequência de 1/25.000 indivíduos/ano até os 14 anos de idade. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros 10 anos é de 1/2800. A faixa etária de maior frequência está entre 2 e 5 anos. Discute-se sua etiologia embora sejam enfatizados como possíveis causas: efeitos da irradiação, exposição a drogas anti-neoplásicas, fatores genéticos associados, fatores imunológicos e alguns vírus.

A relação dos casos de LMA para LLA em crianças é de aproximadamente 1:4. A incidência das LMA é de 5/1.000.000/ano de crianças menores de 15 anos.

TRIAGEM

Os achados clínicos nas LLA são bastante variáveis e, embora a tríade febre, palidez e apatia sejam bastante frequentes, a sintomatologia geralmente está associada aos órgãos envolvidos. Os sintomas podem variar no tempo de duração, oscilando desde dias até semanas. Dor óssea que representa o comprometimento leucêmico do periósteo e da cortical é frequente. No início, as crianças apresentam dificuldade na deambulação e recusam-se a andar. O diagnóstico diferencial nesta fase deve ser feito com artralgia causada pela infiltração leucêmica da articulação com outras situações alteração maligna, como artrite reumática juvenil ou osteomielite. É frequente a presença de sintomas não específicos que incluem mal-estar, irritabilidade e febre baixa sendo de difícil diagnóstico com diversas patologias não malignas. A mononucleose infecciosa aguda, a coqueluche e determinadas patologias virais (por exemplo: citomegalovírus) compartilham algumas características clínicas semelhantes no início do quadro. O diagnóstico definitivo requer um aspirado de medula óssea. Quando há invasão da medula óssea por blastos, a conseqüente diminuição da produção das células da série vermelha se manifestará clinicamente como palidez, taquicardia, fadiga, dispnéia, etc. Com a falência da série branca há uma diminuição dos leucócitos normais e conseqüentemente infecções de repetição ou infecções que não respondem ao tratamento habitual. A interrupção da produção da série megacariocítica leva a manifestação de petéquias disseminadas e sangramentos, conseqüentes à falta de plaquetas circulantes.

DIAGNÓSTICO

É obrigatório o exame de medula óssea para estabelecer o diagnóstico definitivo de leucemia. O aspirado de medula óssea em geral fornece material diagnóstico suficiente, mas em alguns pacientes pode ser necessária uma biópsia de medula.

A diferenciação entre linfocítica e não linfocítica é feita pela análise de morfologia dos blastos da medula óssea, exame de citoquímica com coloração específica, e imunofenotipagem. Aspecto morfológico muitas vezes é subjetivo. Para se evitar erros e divergências de interpretação criou-se um comitê chamado F.A.B. (French, American, British) para uniformizar a nomenclatura de acordo com as características dos blastos na microscopia. Classifica-se de acordo com as características dos blastos. Os subtipos são descritos na **tabela1**.

Tabela1-Subtipos das Leucemias Agudas da Infância	
L1	Células pequenas, Citoplasma escasso, Nucléolo regular
L2	Células maiores, heterogêneas, Citoplasma variável, Nucléolos maiores e em geral 2 ou mais.
L3	Células maiores homogeneamente, Citoplasma abundante com vacúolos, Nucléolos proeminentes.
M0	Leucemia Mielocítica ajuda com diferenciação mínima
M1	Leucemia Mielocítica sem maturação
M2	Leucemia Mielocítica com maturação
M3	Leucemia Promielocítica (pode haver variante hipergranular e microgranular)
M4	Leucemia Mielomonocítica aguda (pode haver variante 4Eo(eosinofílica))
M5	Leucemia Monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia Megacariocítica

Em relação à imunofenotipagem as LLA podem ser classificadas pelo emprego de anticorpos monoclonais e por testes para as proteínas de superfície e citoplasmáticas das células malignas. Podem ser agrupadas através da ontogenia linfocítica, assim como em relação à linhagem dos linfócitos T ou B. Essas subclassificações apresentam valor prognóstico importante.

<i>Imunofenotipagem Na LLA</i>					
LLA-T	tdt/CD3	CD5/CD7	CD2	CD1	CD4/8
PRÓ-T	+	+	-	-	-
T. Precoce	+	+	+	-	-
T. Intermediário	+	+	+	+	CD4 e CD8
T. Tardia	+	+	+	-	CD4 ou CD8
T. Tardia	+	+	+	-	CD4 ou CD8

<i>Imunofenotipagem Na LLA</i>							
LLA-B	CD-19	HLA-DR	Tdt	CD10	CD20	IGCT	IGSR
PRÓ-B	+	+	+	-	-	-	-
B. Comum	+	+	+	+	±	-	-
Pré-B	+	+	+	+	±	+	-
Pré-B/B	+	+	+	+	±	+	+
B. Madura	+	+	±	±	+	-	+

<i>TIPO</i>	<i>Imunofenotipagem Na LMA</i>	
M0 / M1	<p>Expressão de alguns ou todos CD13, CD33, CD65, CD117 e MPO.</p> <p>Expressão variável HLA-DR e CD34.</p> <p>Expressão na memória tdt e CD7 (pode haver expressão de CD56).</p>	CD34, tdt, HLA-DR, CD7
M2		CD15
M3		CD34, tdt e HLA-DR neg. CD2 ocasionalmente.
M4 / M5		CD15, CD11b Freq; CD4, CD14, CD16, CD24 e CD64
M6		CD71, glicoforina e espectrina
M7		CD41, CD42 a e b CD61

GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Durante a replicação celular, o DNA está sujeito a uma série de diferentes tipos de alterações, denominadas mutações. Esta alteração pode ocorrer em diferentes graus, variando desde modificações em nucleotídeos individuais (alterações de pequena escala), até mudanças mais extensas, que ocorrem com a perda ou ganho de significativas regiões cromossomais ou mesmo de cromossomos inteiros (alterações de grande escala), que podem ser observadas ao microscópio.

Três diferentes classes de mutações de pequenas escalas podem ocorrer: substituições de bases, deleções e inserções. Dentre as mutações em larga escala, existem dois tipos fundamentais: mutações do genoma (pode haver uma multiplicação de grupos de cromossomos-poliploidia, ou o número de cromossomos individuais pode ser aumentado-trissomia, ou diminuído-monossomia), mutações cromossomais (o número de cromossomos não é alterado, mas a sua estrutura é modificada, com perdas ou trocas de grandes regiões, permitindo uma detecção a nível microscópico).

Os pacientes com LLA têm sido, do ponto de vista da genética, agrupados de acordo com o número de cromossomos presentes nas células malignas. Cariótipo hiperdiploide com 50 ou mais cromossomos são encontrados em 25% a 30% das crianças com LLA. Em 8% a 15% dos casos são hiperdiploides com contagem entre 47 a 49 cromossomos.

Aproximadamente metade dos casos hiperdiploides apresenta anormalidades estruturais frequentemente associadas com duplicação de 1q e isocromossomos de 17q. Estes pacientes estão associados a um bom prognóstico uma vez que são crianças entre 2 e 10 anos de idade, com leucócitos com contagem menor de $10 \times 10^9/\text{mm}^3$, morfologia L1 e imunofenotipagem pré-pré B (cd10+).

Pacientes com LLA hipodiploides (<46 cromossomos) podem ser identificados em torno de 7% a 8% dos casos pediátricos e são considerados de mal prognóstico.

Algumas proteínas implicadas na gênese das LLA são proteínas resultantes de translocações cromossômicas tais como: fusão BCR-ABL em consequência da translocação cromossômica do cromossomo Philadelphia t(9; 22)(q34;q11). A t(9,22) pode ser identificada em torno de 25% a 30% dos adultos com LLA e 3% a 5% das crianças. Do ponto de vista citogenético são idênticas às encontradas com pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC), entretanto, do ponto de vista molecular existem diferenças no comprimento do segmento BCR-ABL, segmento este que está presente no ponto de quebra da translocação. Nas LLA o segmento BCRABL é menor (185kDa) em relação ao mesmo segmento nos pacientes com LMC (210kDa). Frequentemente os pacientes com LLA Ph⁺ são CD10⁺ e com frequência apresentam a co-expressão fenotípica mielóide. Os pacientes geralmente têm idade superior a 10 anos, contagem leucocitária elevada e doença presente do sistema nervoso central. Estes fatores configuram associados características de mau prognóstico.

Translocações cromossômicas ou deleções do braço curto do cromossomo 12 têm sido detectadas em aproximadamente 10% dos casos pediátricos. Recentemente o gene chamado tel foi clonada e mapeado. Estudos sugerem que a identificação deste gene permite subdividir o grupo de pacientes LLA-B. Os pacientes que apresentam melhor prognóstico são os que expressam esse gene. Estudos recentes sugerem que entre 15% a 20% dos pacientes seriam classificados como de bom prognóstico baseado no número

de leucócitos e idade deveriam ser vistos e reclassificados tendo como novo parâmetro a presença do gene.

A fusão do gene *tel* com o gene *aml* um é descrita como t(12,21) (p13, q22) e pode ser encontrada em aproximadamente 28% dos casos de LLA de linhagem B.

Anormalidades citogenéticas na banda 11q23 podem ser identificadas em aproximadamente 8% dos casos de LLA. A anormalidade mais comum t(4,11) (q21, q23) está presente em 2% a 5% das LLAs, principalmente em lactentes abaixo de 1 ano de idade com hiperleucocitose e doença extra medular. O achado deste gene quimérico confere péssimo prognóstico às crianças que apresentam este rearranjo frequentemente estão associadas á perda da expressão CD10 e taxas de cura bastante diminuída.

FATORES PROGNÓSTICOS

Existem fatores prognósticos bem estabelecidos. A contagem elevada de leucócitos ao diagnóstico esta relacionada a um mau prognóstico. Geralmente os pacientes apresentam contagem inicial de leucócitos maior que 100.000/mm³.

A melhoria de técnicas de estudo proporciona a oportunidade de obter informações biológicas clinicamente relevantes que poderão explicar as respostas aparentemente anômalas ao tratamento. Além da leucocitose e idade, (menor de 2 anos e maior de 10 anos) serem de pior prognóstico e de menores índices de remissão na indução, outros fatores também contribuem tais como: morfologia L3, doença em SNC ao diagnóstico, medula com >25% blastos no 14º dia de indução, e presença do cromossomo Philadelphia. O conteúdo de DNA, a ploidia das células leucêmicas constitui um importante fator prognóstico na LLA. Crianças com mais de 50 cromossomos nas células leucêmicas apresentam prognóstico mais favorável enquanto que as que tinham menor de 46 cromossomos apresentam uma taxa mais elevada de fracasso terapêutico.

Os pacientes podem ser classificados em cinco grupos:

Grupo	n(%)	4 anos sobrevida(%)
Hiperdiploidia>50	99(28)	84±6
Hiperdiploidia47-50	46(13)	77±11
Diploidia	31(9)	87±10
Pseudodiploidia	138(38)	63±7
Hipodiploidia<45	26(7)	46±19
Desconhecido	18(5)	73±17

CONCLUSÃO

O tratamento das leucemias na infância corresponde a um exemplo de sucesso terapêutico. Em 1948, iniciou a era moderna da quimioterapia do câncer com a demonstração da ação da aminopterina na LLA. Em 1950 observou-se a resposta destas doenças a várias outras drogas. A partir de 1962, centros norte americanos iniciaram o conceito de tratamento poli-quimioterápico no tratamento das leucemias.

O grupo cooperativo brasileiro para tratamento de leucemia linfocítica aguda na infância (GBTLI) iniciou seu estudos em 1980. Em 1992 resultados de três protocolos 80, 82 e 85 foram analisados. O número de crianças registradas nestes três estudos foi de 994 pacientes sendo estas oriundas de 80 instituições brasileiras. Foram elegíveis para o estudo 713 crianças. Remissão completa (medular e clínica) foi alcançada em 91.7% dos casos. Em 1992, 67 crianças havia recidivado da doença no protocolo 82 e 44 no protocolo 85 sendo que a maioria delas a recidiva ocorreu na medula óssea. Uma sobrevida livre de eventos foi alcançada em 50% dos casos no primeiro estudo após 12 anos de observação, 58% no segundo período, após 10 anos e 70% no terceiro protocolo após 6.5 anos. Estes resultados são superponíveis aos resultados publicados na literatura internacional na época da análise.

O 4º estudo cooperativo foi o protocolo GBTLI-93, com 867 pacientes registrados, onde a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de eventos (SLE), respectivamente, 70% e 69%. Nesse protocolo, de acordo com o grupo de risco estratificado, a SLE foi de 84% para o grupo risco básico verdadeiro, 77% para o grupo risco básico e 58% para o risco alto. Estas porcentagens foram obtidas através de curvas de Kaplan-Meier com média de tempo de observação de 3 anos.

O 5º estudo cooperativo foi iniciado com GBTLI-99, ainda em andamento.

BIBLIOGRAFIA

Kowalski LP, Anelli a, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de Condutas Diagnóstica e Terapêuticas em Oncologia. 2 ed, 2002.

Rego EM, Garcia AB, Viana SR, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. Leukemia Res 1996; 20: 349-55.

Lopes LF, Leucemia na infância. Acta Oncol Bras 1994; 14:133-42