

LEUCEMIA PROMIELOCITIA AGUDA

ACUTE PROMIELOCYTIC LEUCEMY

BORSARI, Luiz Otávio Campos*

RESUMO

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo da LMA (M3), onde ocorre uma proliferação clonal de promielócitos anormais associados à translocação t(15,17) (q22;q21). Apresenta-se como uma patologia multifacetada com significativas alterações clínicas e laboratoriais.

Palavras-chaves: Leucemia, patologia, translocação.

ABSTRACT

The Acute Promyelocytic Leucemy (APL) is a subtype of LMA (M3) in which there is a clone proliferation of abnormal promyelocytes associated to translocation t(15,17) (q22;q21). It appears as a multi-face pathology with significant clinical and laboratorial alterations.

Keywords: Leucemy, pathology, translocation.

*Graduado do Curso de Biomedicina da Universidade de Marília – UNIMAR, lu_borsari_201@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Leucemia é um tipo de câncer no qual a sua principal característica é a produção exacerbada de células imaturas pela medula óssea. As leucemias são divididas em duas linhagens diferentes, mielóide e linfóide, além de serem diferenciadas em agudas e crônicas.

A leucemia mielóide aguda (LMA)

é uma doença clonal do tecido hematopoiético que se caracteriza pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais. Deste modo a infiltração da medula é frequentemente acompanhada de neutropenia, anemia e plaquetopenia. (MARTINS et al, 2000).

Além disso,

A LMA representa cerca de 15-20% das leucemias agudas da infância e 80% de adultos. Na maioria dos casos não há evidência da influência de fatores genéticos, assim como não há diferenças de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana (MARTINS et al, 2000).

O pleomorfismo da LMA, assim como uma possível diferença de comportamento biológico, motivou o estabelecimento de uma classificação. Em 1975, pela primeira vez, o grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) propôs a classificação em diferentes subtipos, baseada estritamente em aspectos morfológicos e citoquímicos, sendo eles:

- M0: leucemia indiferenciada;
- M1: leucemia mielóide aguda sem diferenciação;
- M2: leucemia mielóide aguda com diferenciação;
- M3: leucemia promielocítica;
- M4: leucemia mielomonocítica;
- M5: leucemia monocítica;
- M5a: leucemia monocítica sem diferenciação;
- M5b: leucemia monocítica sem diferenciação;
- M6: eritroleucemia;
- M7: leucemia megacariocítica, sendo que este subtipo somente pode ser identificado através de anticorpos monoclonais.

A leucemia mielóide aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide. Sendo a leucemia promielocítica aguda (LPA) um

subtipo da LMA, também conhecida como LMA-M3 segundo a classificação Franco Américo Britânica (FAB), em que ocorre uma proliferação clonal de promielócitos anormais, associada à translocação dos cromossomos 15 e 17, t(15;17)(q22;q21). (SAGRILLO et al., 2005).

A translocação cromossômica encontrada nos casos de LPA, t (15;17(q22, q21), causa a fusão do gene do receptor do ácido trans-retinóico alfa (RARA) ao chamado gene da leucemia promielocítica (PML) no cromossomo 15, produzindo uma proteína de fusão, a PML-RARA. (ALBERTO, 2000).

A LPA ou LMA-M3 corresponde de 10% a 15% das leucemias mieloides agudas. Os promielócitos anormais têm núcleo excêntrico, abundantes granulações no citoplasma. (ZAGO et al., 2004).

REFERENCIAL TEÓRICO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda bem definido que apresenta características peculiares. Ela é caracterizada por uma infiltração da medula óssea por blastos leucêmicos semelhantes a promielócitos (CHAUFFAILE et al., 2001; SANTOS, 2004).

A LPA possui o subtipo de M3, de acordo com a Classificação Franco-Americana-Britânica (FAB). Ela representa cerca de 10-15% os casos de leucemia mieloide aguda.

A característica morfológica da LPA é a presença de blastos com núcleo excêntrico e citoplasma com abundante granulação. Em alguns casos, os grânulos citoplasmáticos são tão numerosos e grandes que tornam difícil distinguir o núcleo do citoplasma (MARTINS et al, 2000).

A LPA está associada à translocação $t(15;17)(q22;q21)$ que rompe o gene do receptor ácido alfa do ácido retinóico (RARA). Como resultado, uma porção do gene do RARA se funde com um locus no cromossomo 15 chamado PML de onde o RNA mensageiros para a proteína quimérica PML-RARA são expressos. (SAGRILO et al., 2005; LIMA et al., 2000).

Esse rearranjo gênico é passível de detecção com metodologias de biologia molecular e tem sido utilizado como ferramenta diagnóstica e de seguimento dos pacientes portadores de LPA (ALBERTO, 2000).

DIAGNÓSTICO

O hemograma geralmente evidencia pancitopenia e, quando há leucocitose, ela costuma ser discreta. Blastos com morfologia de promielócitos, assim como evidências de anemia microangiopática (esquizócitos), podem ser vistos na lâmina de sangue periférico. O mielograma evidencia infiltração maciça por promielócitos neoplásicos, que se coram fortemente à reação da mieloperoxidase e ao Sudan Black. Dois subtipos morfológicos podem ocorrer: o padrão hipergranular (ou subtipo FAB M3 clássico) e o microgranular (ou subtipo FAB M3 variante ou hipogranular), este último corresponde a 25% dos casos. A forma clássica se caracteriza pela presença de promielócitos anormais com granulação azurofílica abundante, núcleo irregular e bastonetes de Auer, que frequentemente se organizam em feixes, caracterizando as chamadas células de Faggot. (JÁCOMO et al., 2008).

Morfologia e citoquímica de sangue periférico e medula óssea. Imunofenotipagem (medula óssea ou sangue periférico). Biópsia de medula óssea, quando os exames acima não permitirem o diagnóstico. Punção lombar, realizada ao diagnóstico para pacientes com sintomas neurológicos e nos demais casos após desaparecimento de blastos no sangue periférico. Citogenética da medula óssea. Marcador molecular do sangue periférico e medula óssea.

O papel da imunofenotipagem é menos importante, porém corrobora com os achados morfológicos e citoquímicos para determinação do diagnóstico e fatores prognósticos. No caso da LPA o estudo imunofenotípico revela relação FSC/SSC alta. Os blastos apresentam grande auto-fluorescência, e positividade para os marcadores de linhagem mielóide CD13 e CD33. Caracteristicamente, os antígenos CD34, HLA-DR e CD14 são negativos.

TRATAMENTO

Quanto ao tratamento, o maior impacto da LPA foi

... a demonstração de que o ácido all-Trans-Retinóico (ATRA), em doses farmacológicas, permite a progressão da diferenciação celular. Desta forma, o clone leucêmico progride na maturação mielóide, tornando-se susceptível aos mecanismos de morte celular. O tratamento com ATRA deve ser iniciado imediatamente diante da suspeita morfológica, mesmo antes da confirmação genética do diagnóstico, pois leva à melhora da coagulopatia e diminuição do risco de sangramento grave. (JÁCOMO et al., 2008).

Combinando o ATRA e antracíclico, alcança-se remissão molecular em até 99% dos pacientes, com sobrevida livre de doença de 90% aos cinco anos do diagnóstico.

Segundo o autor,

O tratamento é usualmente dividido em três fases: indução de remissão, consolidação e manutenção. As duas primeiras são fundamentadas no uso de ATRA e algum antracíclico, enquanto que a última é composta de ciclos de ATRA associado a metotrexate e mercaptopurina em baixas doses. (JÁCOMO et al., 2008).

“A LPA tem o melhor prognóstico entre as leucemias agudas dos adultos. Os esquemas quimioterápicos bem como as orientações de seguimento já são bem estabelecidos na literatura e acessíveis para o médico habituado ao tratamento antineoplásico” (JÁCOMO et al., 2008).

“O mecanismo de ação da droga proposto é a indução à diferenciação dos precursores leucêmicos em células maduras. O ATRA exerce um efeito negativo no complexo PML/RARA, quebrando a proteína quimérica além do complexo nuclear diacetil-histona”. (PINHEIRO et al., 2003).

Assim,

Apesar da excelente resposta ao ATRA em pacientes com LPA associada ao PML-RAR α , os portadores de outras translocações envolvendo o RAR α apresentam sensibilidade variável à medicação. Nesses grupos, outras opções devem ser buscadas para o tratamento, como o arsênico e outros agentes diferenciadores (JÁCOMO et al., 2008).

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo foi possível observar a extrema importância da conduta terapêutica no tratamento da leucemia, pois se trata de uma doença grave, sendo necessário um rápido tratamento para minimizar suas consequências. Cabe ressaltar a importância do advento de novos tratamentos, como o ATRA, indicado para indução da remissão em LMA-M3. A associação de quimioterapia ao ATRA aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva quando comparado à quimioterapia isoladamente.

Isso mostra que a combinação de agentes citotóxicos, drogas diferenciadoras e estimulantes de vias apoptóticas distintas podem produzir esquemas de tratamento menos tóxicos e mais eficientes, desenhados especificamente em função do defeito genético/molecular envolvido na biologia de cada tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTO, F. L. **PML-RARa: ferramenta molecular no diagnóstico da leucemia promielocítica aguda (FAB LMA-M3)**, out., 2000.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. et al. **Acute promyelocytic leukemia: the study of t(15;17) translocation by fluorescent in situ hybridization, reverse transcriptase polymerase chain reaction and cytogenetic techniques**. Braz. j. med. biol. res., Ribeirão Preto, v. 34, 2001.

JÁCOMO, R. H.; FIGUEIREDO-PONTES, L. L.; REGO, E. M. **Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda**. Rev. Assoc. Med. Bras., v. 54, n. 1, 2008.

LIMA, J. L. O. et al. **Terapia rediferenciadora do câncer**. Rev. da Sociedade Brasileira de Cancerologia, São Paulo, ano III, n. 9, 2000.

MARTINS, S. L. R.; FALCÃO R. P. **A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda**. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 46, n. 1, jan./ mar., 2000.

PINHEIRO, R. F. et al. **Síndrome ATRA: experiência de 10 anos**. Rev. Brás. Cancerol., v. 49, n. 1, p. 27-31, 2003.

SAGRILLO, M. R. et al. **Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH)**. Rev. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, v. 27, n. 2, 2005.

SANTOS, F. L. S. **Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leukemia promielocítica aguda: análises de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico.** São Paulo, v. 50, n. 3, 2004.

ZAGO, M. A. et al. **Hematologia: fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2004.