

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: REVISÃO DE LITERATURA

Giovanna Alves de Araújo Braga

Biomédica no Laboratório Municipal da cidade de Novo Horizonte – SP, aluna de pós-graduação em Hematologia Laboratorial e Banco de Sangue pela Academia de Ciências e Tecnologia em São José do Rio Preto - SP.

Resumo

A hematopoese é um sistema organizado responsável pela produção de células sanguíneas do organismo. As células sanguíneas envolvem a série vermelha ou eritrócitos, a série branca ou leucócitos, e a série plaquetária, as plaquetas. A hematopoese está localizada no interior dos ossos chatos que é a medula óssea vermelha. A Leucemia é uma doença da série branca, ou seja, o câncer dos leucócitos. O controle de proliferação, maturação e diferenciação destes, é feito por glicoproteínas, conhecidas como citocinas. Ocorrem alterações moleculares de causa desconhecida, que alteram o comportamento inerente desses leucócitos, tornando-os células neoplásicas, com o comportamento que envolve uma proliferação anormal, e desordem no sistema sanguíneo, causando alteração na contagem de células do sangue. O termo “Agudo” advém com essa doença, pelo fato de ter um início abrupto e de evolução rápida entre sinais e sintomas até o possível diagnóstico.

Palavras chave: Leucócitos, Leucemia Mielóide Aguda.

Abstract

. Hematopoiesis is an organized system responsible for the production of blood cells in the body. Blood cells involve the red series or erythrocytes, the white series or leukocytes, and the platelet series, the platelets. Hematopoiesis is located inside the flat bones which is the red bone marrow. Leukemia is a disease of the white series, that is, leukocyte cancer. The control of proliferation, maturation and differentiation of these, is made by glycoproteins, known as cytokines. Molecular changes of unknown cause occur, altering the inherent behavior of these leukocytes, making them neoplastic cells, with behavior involving abnormal proliferation, and disorder in the blood system, causing alteration in blood cell counts. The

term "acute" comes with this disease, because it has an abrupt onset and rapid evolution between signs and symptoms until the possible diagnosis.

Key words: leukocytes, Acute myeloid leukemia

Introdução

A hematopoese, também conhecida como hemocitopoese ou hematopoiese, é um sistema altamente organizado responsável pela produção de células sanguíneas. As células sanguíneas envolvem a série vermelha, que dão origem aos eritrócitos, popularmente conhecidos como hemácias, cuja função é de transporte de oxigênio para todo o organismo, a série branca, conhecida como leucócitos, responsáveis pela defesa do organismo, e a série plaquetária, originando as plaquetas, responsável pela coagulação sanguínea. (1)

A leucemia é uma doença dos leucócitos, ou seja, o câncer dos leucócitos. Existem vários tipos de leucócitos, cada um especializado para um tipo de defesa do organismo. O processo que ocorre na medula óssea, é a formação da célula jovem desses leucócitos, até a forma madura e diferenciada que naturalmente, irá para a corrente sanguínea exercer a sua função de proteção. Este processo de proliferação, maturação e diferenciação celular dos glóbulos brancos, acontece por conta das glicoproteínas, que são proteínas contendo algumas moléculas de açúcar, as citocinas.(2,11,9)

A origem no tecido hematopoiético da leucemia deve-se por alterações genéticas que leva a oncogênese, interrompendo o processo mitótico natural dos leucócitos, que é a consequência de translocações, deleções, e inversões cromossômicas espontâneas, porém não hereditárias, e de causa incerta, caracterizando-se como uma doença de proliferação clonal, acompanhada de bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita os diferentes subtipos da doença. Os clones acontecem assim que a célula sofre a mutação que altera o seu comportamento habitual. Essa célula mutada, gera célula filhas com as mesmas características e com o comportamento neoplásico, e o mesmo defeito genético.(3,6,7,8)

As Leucemias são classificadas de acordo com a sua linhagem, tempo de evolução e maturação das células.

Linhagem mielóide ou linfóide: mielóide quando a célula leucêmica deriva do setor mielóide, e linfóide quando a célula leucêmica deriva do setor linfóide.(7,8)

Tempo de evolução: agudo ou crônico - agudo, quando o tempo de instalação da doença é curto, a doença é agressiva, e não demora a aparecer sinais e sintomas do paciente, o diagnóstico é possível em questão de dias. Já nas crônicas, maioria dos pacientes é assintomático, ou seja, sem sintoma inicial aparente, tempo de instalação da doença é mais insidioso e trata-se de uma doença mais branda que a aguda, o diagnóstico pode levar meses, até anos. (7)

Grau de maturação: Agudo, pois, as células ganham uma capacidade de proliferação muito aumentada, e perdem a capacidade de diferenciação celular, fazendo com que se proliferem apenas em estágio de blastos, que é a célula mais indiferenciada e imatura, impedindo a maturação de células leucêmicas, tudo de forma rápida. Nas leucemias crônicas, as células também tem uma alta taxa de proliferação, porém, mantem certa capacidade de diferenciação, entretanto, diferenciação apenas morfológicamente, pois a sua funcionalidade celular está comprometida. (7)

Pela proliferação clonal bastante aumentada, muitas vezes, essas células acabam dificultando a produção de outros componentes essenciais dentro medula óssea, onde também acabam extravasando da medula óssea, para o sangue periférico, e podem ser vistas em grandes números na corrente sanguínea, causando alterações como leucocitose, plaquetopenia, e anemia. (7)

No hemograma, onde o valor referência de leucócitos é de 5.000 à 10.000 células por litros, pode haver uma leucocitose expressiva de 90.000 a 100.000 células por litro. Isso também altera a produção de plaquetas, portanto, há uma plaquetopenia significativa que tende a ter uma queda excessiva que pode ir 150.000 para até 5.000 por litros, e também a hemoglobina, presente nos glóbulos vermelhos, desaba, causando anemia. (8,11)

Como consequência, a falha na produção de glóbulos vermelhos e plaquetas, provocam manifestações clínicas como fraqueza, palidez, cansaço, hemorragia, sangramentos no nariz e na gengiva, manchas vermelhas na pele e infecções, insuficiência da medula óssea e também acometimento extra medular, pois, as células podem infiltrar o fígado, linfonodos e outros tecidos do corpo além da medula óssea.(8,11)

Por essas razões, a primeira suspeita laboratorial de leucemia, é vista no hemograma, onde será o primeiro exame a vir a ser alterado devido à migração de células leucêmicas. A partir deste exame, que se inicia todo o processo de investigação laboratorial, onde de que, para o

auxílio de um diagnóstico exato, entrará outras técnicas importantes como mielograma, citoquímica, citogenética, imunofenotipagem, e quando preciso, a biópsia de medula óssea.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer de 2008, estima-se que exista no Brasil, nove mil e quinhentas a dez mil pessoas com a Leucemia. A incidência é de 5 a 7 casos novos para cada 100.000 mil pessoas.

Às leucemias agudas enquadram-se dois tipos: a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e a Leucemia Linfóide Aguda (LLA).

O objetivo dessa revisão é citar os aspectos mais relevantes da Leucemia Mielóide Aguda.

Desenvolvimento

Leucemia mielóide aguda (LMA)

Caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, denominadas “blastos”, progenitora da linhagem mielóide, causada por uma alteração da célula-tronco hematopoiética, que leva além da proliferação aumentada, à perda da capacidade de diferenciação. (3,6)

. Na infância, cerca de 15% a 20% das leucemias são mielóides, gerando uma incidência de 1/150.000 na infância e adolescência, enquanto nos adultos, essa porcentagem sobe à 80%, onde começam a aparecer no adulto em uma faixa etária de 30 anos e tem seu pico aos 64 anos de idade. É mais comum no sexo masculino que feminino. (3,6,8)

Não se sabe exatamente o que ocasiona as alterações na LMA, no entanto, alguns autores citam a ativação de protooncogene e as mutações em genes supressores que regulam o ciclo celular, parecem estar envolvidos da patogenicidade da doença, pois levam à perda dos mecanismos normais controladores da divisão celular, diferenciação e/ou apoptose (morte celular programada). (3)

Em alguns pacientes, consegue-se relacioná-lá á exposição a benzeno, a irradiação ionizantes, como o que ocorreu em Hiroshima, à exposição prévia de quimioterapia, e a doenças genéticas como anemia de Fanconi, síndrome de Down, e síndrome de Bloom. A maioria dos pacientes leucêmicos não apresenta nenhum desses fatores, portanto, é necessário mais estudos relacionados a esta doença. (8)

Classificação

As análises citológicas do sangue periférico e do mielograma são fundamentais e obrigatórios para o diagnóstico das leucemias. Com isso, em 1976, um grupo de estudo franco-americano-britânico, grupo FAB, elaborou a classificação para as leucemias baseados na morfologia celular. (6)

Todos os progenitores mielóides são contados ao microscópio como blastos, como por exemplo, o mieloblasto que originará os componentes granulocíticos. Monoblasto, originará o componente monocítico, o monócito e o Megacarioblasto, vai dar origem as plaquetas.

Foi denominada de M0 a M7, e baseia-se na análise quantitativa de blastos na medula óssea(>30%) para firmar diagnóstico.(6,7,8)

A classificação morfológica depende da identificação dos mieloblastos, que citologicamente estão divididos em 3 grupos:

Mieloblastos tipo I: Contém citoplasma sem evidência de maturação, ou seja, agranular.(8)

Mieloblastos tipo II: Se assemelha ao tipo I, porém, apresentam um pouco de grânulos em seu citoplasma.(8)

Mieloblastos tipo III: Já são mieloblastos com citoplasma altamente granular, com núcleo central e sem Zona de Golgi aparente. (8)

LMA – M0 (indiferenciada)

Número de casos: (3%)

É uma leucemia rara, é chamada de indiferenciada por ter um baixo grau de diferenciação.

Contém mais de 30% de mieloblastos com citoplasma sem evidências de maturação, ou seja, tipo I, com ausência de grânulos. São Blastos com citoquímica negativa. (<3% positivos para MPO – mieloperoxidase ou SB - suban black).

Os blastos de LMA-M0 são comumente confundidos com os blastos da Leucemia linfóide aguda(LLA -L2) pois ambos são negativos para o teste citoquímico da MPO.

Esse subtipo de leucemia requer a confirmação com imunofenotipagem.(3,6,7,8)

LMA-M1 – Mieloblástica

Número de casos: (15-20%)

É caracterizada por uma mínima diferenciação morfológica, inferior a 10% das células.

Os blastos apresentam do tipo I e II. A citomorfologia e a citoquímica variam nesta doença, porque em alguns casos são óbvias as características mielóides, como blastos contendo granulações, bastonetes de Auer e alta positividade para MPO, em outros, os blastos lembram os linfoblastos (linhagem linfóide) sem granulações azurófilas e a positividade para MPO pode estar presente em apenas poucos blastos, em menos de 3% (para o grupo FAB, a positividade de MPO deve ser superior a 3% dos blastos para considerar positiva). A citoquímica positiva é para o SB e negativo para EN.

A imunofenotipagem define LMA-M1 havendo presença de, pelo menos, 3 marcadores, entre eles: CD13, CD33, CD34, CD7, CD4, CD11b e o HLA-DR(3,6,7,8)

LMA –M2 Mieloblastica com maturação

Número de casos: (25-30%) (**componente monocítico <20%**)

Na medula óssea, a quantidade de blastos varia de 20% a 90% das células nucleadas, e as células monocíticas devem ser menores que 20% das células nucleadas.

Os blastos apresentam-se com a cromatina porosa, um a dois nucléolos, a relação núcleo/citoplasma é diminuída, com presença de grânulos. Essa leucemia tem um grau de maturação superior a 10% das células.

Na imunofenotipagem, a positividade para os antígenos mielóides são MPO, CD13, CD33, CDw65, de CD117.

A citoquímica tem positividade forte para Sudan Black. (3,6,7,8)

LMA – M3 Leucemia prómielocítica aguda – Hipergranular

M3 variante: Hipogranular

Número de casos: (5-10%)

Entre 6% a 7% das LMA são do tipo M3, sendo sua maior incidência entre 30 a 35 anos.

A morfologia dos blastos é bastante características, pois exibem núcleo excêntrico, e um citoplasma abundante em granulação. Há predomínio de promielócitos anômalos, contados como blastos por ser anômalo.

Na imunofenotipagem, os blastos apresentam características CD13 e CD33.

A citoquímica apresenta positividade para SB e MPO em mais de 3% dos blastos. (3,6,7,8)

LMA- M4 Leucemia Mielomonocítica aguda

M4 variante: presença de Eosinófilo (Eosinófilos anômalos)

Número de casos: (20%)

É a leucemia conhecida como presença de duas linhagens leucêmicas, granulocítica e monocítica. Porém no sangue periférico não se encontram monoblastos.

Os precursores monocíticos constituem de 20% a 80% das células na medula óssea. O limite de 20% é importante para distinguir a LMA- M4 que é acima de 20% de células do subtipo LMA-M2 monocitóide com menos de 20% células.

Cerca de 12% das LMA são do tipo M4.

A imunofenotipagem mostra tanto antígenos para linha mieloide, CD13 e CD33, como antígenos da linhagem monocítica CD4, CD14, CD15, CD11b.

A citoquímica, apresenta uma forte positividade para Sudan Black(SB), Ácido Periódico-Schiff(PAS) e alfa-naftil acetato esterase(ANAE), que é específico da linhagem monocítica. (3,6,7,8)

LMA – M5 Leucemia monocítica (80% Linhagem monocítica)

M5a – Predomínio de monoblastos - Frequentemente apresentam blastos do tipo I

M5b – Predomínio de monócitos e promonócitos – Frequentemente apresentam blastos do tipo II

Número de casos (2-9%)

A LMA M5a apresenta 12% dos casos, sendo mais frequente em pacientes jovens que a M5b.

A imunofenotipagem da M5a é igual a M5b, isto é, mostra a positividade para CD33, fraca positividade para CD4, e negatividade para CD13 e CD34.

A citocímica é positiva para EN e negativa para MPO e SB. (3,6,7,8)

LMA –M6 Eritroleucemia

Número de casos: (3-5%)

Essa leucemia é caracterizada pela presença de mais de 50% de eritroblastos entre as células nucleadas da medula óssea, sendo que 30% ou mais dessas células não eritróides são mieloblastos. Na LA, os eritroblastos apresentam anormalidades morfológicas que, por vezes, são acentuadas, tais como: formas nucleares atípicas, formas gigantes multinucleadas e presença de pseudópodes e vacúolos que são particularidades dos pró-eritroblastos e eritroblastos basófilos.

É mais frequente em homens do que em mulheres, sendo a faixa etária de sua maior incidência aos 50 anos.

A imunofenotipagem para as células de linhagem mielóide apresenta positividade para CD33 e CD13 e as células eritrocitárias podem ser identificadas pela expressão de glicoforína.

A citocímica tem positividade para MPO, SB e negatividade para EN. (3,6,7,8)

M7 – Leucemia megacariocítica aguda

Número de casos: (3-12%)

Nesta leucemia, são vistos blastos da linhagem megacariocítica e também da linhagem mielóide.

Blastos dessa leucemia são maiores e com projeções citoplasmáticas em cordão, exibindo bolhas citoplasmáticas sugestivas da diferenciação megacariocítica de blastos.

A imunofenotipagem para as células mielóides tem positividade para CD33 e CD13, e para as células megacariocíticas, CD41, CD42 ou CD61.

A citoquímica, o Sudan Black é positivo para os mieloblastos e negativo para os megacariócitos. (3,6,7,8)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial das leucemias agudas consiste da identificação morfológica dos blastos ao microscópio.

O hemograma dos pacientes leucêmicos geralmente cursa com leucocitose acentuada decorrente da presença de blastos no sangue periférico. Como outras séries também são prejudicadas observa-se com frequência uma plaquetopenia e anemia normocítica e normocrômica.(8)

Muito necessário e obrigatório realizar o mielograma para firmar diagnóstico e classificar a doença nos subtipos vistos acima.

Os mieloblastos ficam mais fáceis de identificar na citologia quando são granulares e contém os Bastonete de Auer, que é patognomônico da linhagem mielóide, entretanto, quando o blasto está agranular, totalmente sem maturação, torna-se difícil classifica-lo como da linhagem mielóide, porque pode ser confundido com os blastos da LLA – L2, que são da linhagem linfoide.(6)

Quando isso acontece, recorreremos para técnicas adicionais e complementares para esse tipo de situação, como a imunofenotipagem, avaliação citogenética, biologia molecular, citoquímica dessas células e quando preciso, a biópsia de medula óssea.

As colorações citoquímicas aplicadas do diagnóstico e na classificação das leucemias podem ser utilizadas tanto no sangue periférico como na medula óssea, auxiliando na confirmação da origem mielóide e/ou monocítica. (6)

As principais colorações são: fosfatase alcalina, mieloperoxidase(MPO); sudão negro(Sudan Black SB), naftol AS-D; cloroacetato esterase(CAE); esterases inespecíficas, como: alfa-naftil acetato esterase(ANAE); reação do ácido para-aminossalicílico(ácido periódico de Schiff(PAS) e fosfatase ácida. (3)

A MPO positiva confirma que os blastos são de natureza mielóide. Ela é específica para as linhagens de granulócitos, eosinófilos e monócitos.(3,6,8)

M0	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; esterases ⁻
M1	MPO/SBB ⁺ em ≥ 3% das células
M2	MPO ⁺ ; SBB ⁺
M3	MPO ⁺⁺ ; SBB ⁺⁺
M4	MPO ⁺ ; SBB ⁺ ; esterase inespecífica ⁺ com inibição pelo NaF; ANAE ⁺
M5	MPO ⁻ ; esterase ⁺⁺
M6	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; ANAE ⁺⁺
M7	MPO ⁻ ; SBB ⁻ ; ANAE ⁺ na zona de Golgi

(MPO: mieloperoxidase; SBB: Sudan Negro B; ANAE: alfa-naftil acetatoesterase; NaF: Fluoreto de sódio, (+): positivo; (-): negativo) Adaptado de Yamoto, 2000

A imunofenotipagem, por citometria de fluxo, é realizada por meio de anticorpos monoclonais marcados que reconhecem os epítomos específicos de antígenos celulares. Os blastos, por exemplo, diferem de células mais maduras por expressarem marcadores de imaturidade como CD117, CD34 e não expressarem marcadores associados à maturidade celular como, CD15 e CD16. Geralmente, essa técnica é realizada com suspensões de células do sangue periférico e da medula óssea. A importância desta reside principalmente no diagnóstico das LMA M0 e M7, mas também em casos das M5a, além de auxiliar no diagnóstico das LMA M3, LMA M1/M2. Os mieloblastos são geralmente positivos para CD13 e CD33.(3,8,10)

A citogenética e a biologia molecular são análises de cromossomos e dos genes, respectivamente, é particularmente útil na indicação de tratamento e prognóstico de cada caso.

Elas detectam anormalidades no clone leucêmico, a mutação genética. A citogenética é feita através do sangue por punção lombar na medula óssea, e pode contar com a complementação de técnicas como a hibridização fluorescente in situ (FISH) sendo importante para confirmar a presença de rearranjo genéticos. Como por exemplo, no LMA M2 com translocação genética entre os cromossomos oito e vinte e um T(8;21) na LMA M2, com a translocação genética entre os cromossomos quinze e dezessete T(15;17) e na LMA M4 com a inversão do cromossomo dezesseis.(Inv16)(3,7,8,10)

A biologia molecular, se fundamenta através da análise do ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio de técnicas também complementares como Southern blot, ou reação em cadeia (PCR), análise do ácido ribonucleico (RNA) por transcriptase reversa (RT-PCR) também por PCR em tempo real (RQ-PCR). É importante para o estabelecimento da clonalidade, detecção de recombinação genética, e pela identificação de uma recombinação genética característica de uma determinada LMA. (3,7)

A biópsia de medula óssea (BMO), não é um procedimento rotineiro nas leucemias agudas, mas, quando a punção medular (mielograma) torna-se difícil, e o material escasso, a BMO, é importante para concluir se a aspiração difícil é devido a medula óssea hipocelular ou densamente infiltrada. A LMA-M7, o diagnóstico é frequentemente feito por biópsia de medula óssea, pois a doença cursa com fibrose medular, e gera punção seca no mielograma.(8)

TRATAMENTO

Feito o diagnóstico, o paciente deve ser imediatamente submetido ao tratamento quimioterápico inicial, a indução. O principal objetivo da indução é destruir células leucêmicas, para que a medula óssea volte a produzir células normais, fazendo com que as células leucêmicas desapareçam da medula óssea e normalize o hemograma. Quando o hemograma volta ao normal, depois das alterações na leucemia, isso é chamado de remissão. As drogas utilizadas nesta etapa são a citarabina ou Aracytin por 7 a 10 dias e a idarrubicina ou daunorrubicina. O grande progresso para obter a cura total da leucemia foi conseguido com a associação de medicamentos quimioterápicos, controle das complicações infecciosas e hemorrágicas e prevenção ou combate da doença do sistema nervoso central. Para alguns casos, é indicado o transplante de medula óssea. (5)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença agressiva, que acontece em um tempo de evolução abrupto, onde os sinais e sintomas são vistos em questão de dias por conta do seu extravasamento medular para o sangue periférico, o diagnóstico deve ser feito de forma exata e com urgência. O detalhamento morfológico muitas vezes é limitado e dependerá de outros recursos, como a citoquímica, imunofenotipagem e a citogenética, principalmente em questão da conduta terapêutica do paciente e prognóstico da doença. Se não tratada, ou descoberta tardiamente, a doença pode levar a problemas fatais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANJOS A.R.; SILVA M.A.; BORELLI P.; Matriz extra-celular e leucemia. Rev bras.hematol.hemoter.,2000,22(3):404-412
2. COTRAN R.C.; KUMAR V.; ROBBINS S.L.; Doenças dos leucócitos, linfonodos e baço. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. P.593-598
3. Da SILVA G.C.; et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas, Jornal Brasileiro da Patologia e Medicina Laboratorial, vol.42, núm.2, abril, 2006, pp. 77-84, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina laboratorial, RJ, Brasil
4. HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. J Pediatr(Rio J). 2008;84(4 Suppl): S52-57
5. Instituto Nacional do Câncer (INCA) Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344
6. MELO, M. Leucemias e linfomas, ATLAS do Sangue Periférico, editora: LMP
7. NAOUM F.; Aula online - Academia de Ciência e tecnologia - São José do Rio Preto - SP, 2018, disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/>
8. NAOUM F.A.; NAOUM P.C; Hematologia laboratorial – Leucócitos, 3º ed. Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2015, pag. 81 a 90
9. NAOUM P.C; Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. Rev.bras.hematol.hemoter.,2001,23(2)
10. REGO E.M.; SANTOS G.A.S.; Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses.
11. TABACOF J.; Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/entrevistas-2/leucemia-2/>