

METODOS DIAGNOSTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Milena Tresso *

Resumo

As leucemias agudas caracterizam-se pela proliferação clonal e pelo bloqueio maturativo das células hematopoéticas, com substituição difusa da medula óssea por células neoplásicas. A leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoético, que acomete predominantemente idosos acima de 60 anos de idade. A LMA apresenta oito subtipos distintos morfologicamente: M0 a M7. Os métodos diagnósticos para identificação da LMA e classificação dos subtipos são baseados em critérios morfológicos, citoquímicos e de imunofenotipagem, acrescidos de análise genética. Além de ser importante para a diferenciação do tipo da linhagem da leucemia, se mielóide (LMA) ou linfóide (LLA). O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os métodos laboratoriais utilizados para identificação e diferenciação da LMA.

Descritores: LMA, diagnósticos, laboratoriais.

*Milena Tresso graduanda do curso de pós-graduação “lato sensu” em hematologia e banco de sangue pela Academia de Ciências e Tecnologia - São José do Rio Preto – SP, 2015.

INTRODUCAO

A maioria das pessoas que contraem leucemia mieloide aguda (LMA) não têm fatores de risco conhecidos, por isso não há maneira de prevenir as leucemias. As leucemias agudas caracterizam-se pela proliferação clonal e pelo bloqueio maturativo das células hematopoéticas, com substituição difusa da medula óssea por células neoplásicas, que acometem predominantemente pessoas acima de 60 anos de idade, sendo rara antes dos 45 anos.¹

O Instituto Nacional de Câncer estima para 2014 e 2015, que sejam diagnosticados 9.370 novos casos de leucemias (5.050 em homens e 4.320 em mulheres), incluindo adultos e crianças, no Brasil.⁹ Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,20 casos novos a cada 100 mil homens e 4,24 a cada 100 mil mulheres. A LMA é ligeiramente mais comum entre homens do que entre as mulheres, mas o risco médio durante a vida em ambos os sexos é inferior a 1%.²

Existem alguns fatores de predisposição à doença conhecidos, como: tabagismo, exposição a produtos químicos, medicamentos quimioterápicos, exposição às radiações, doenças do sangue (pacientes com doenças crônicas mieloproliferativas, como policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose idiopática têm um risco aumentado de desenvolver leucemia mieloide aguda), síndromes hereditárias, histórico familiar, idade e gênero.³

Os pacientes com LMA, muitas vezes, têm vários sintomas não específicos, que podem incluir: perda de peso, febre, sudorese noturna, fadiga e perda de apetite.

A melhor maneira de diagnosticar a leucemia precocemente é relatar, imediatamente, quaisquer possíveis sinais e sintomas ao médico. Porém existem exames que podem auxiliar ao prognóstico dessa doença antes mesmo de aparecerem os primeiros sinais clínicos.⁸

O objetivo do artigo é divulgar as formas de diagnóstico laboratorial para a detecção da Leucemia Mielóide Aguda.

Casuística e Método

Foi feito por meio de uma revisão bibliográfica um artigo científico onde informa aos pacientes e o público em geral com dados sobre a leucemia mielóide aguda, dando ênfase aos métodos laboratoriais utilizados para a sua identificação e diferenciação.

RESULTADOS

Mielograma

A avaliação de esfregaço de aspirado de medula óssea corado por Leishman ou May-Grünwald-Giemsa, deve ser feita de imediato como forma de análise preliminar da morfologia e direcionamento dos demais exames. A primeira avaliação diz respeito ao aspecto da amostra, isto é, se ela é adequada para o diagnóstico, pois aspirados hemodiluídos ou secos podem não refletir a verdadeira situação da medula óssea.

A medula na LMA, via de regra, é hiper celular 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.³

Hemograma Completo do sangue periférico

Este exame avalia os diferentes tipos de células do sangue, mudanças no número e aparência dessas células ajudam no diagnóstico da leucemia.

A maioria dos pacientes com LMA apresentam glóbulos brancos imaturos no sangue, e uma quantidade insuficiente de células vermelhas ou plaquetas. Muitas das células brancas do sangue são mieloblastos, isto é, células

imaturas normalmente não encontradas na corrente sanguínea, que não funcionam corretamente. A porcentagem de blastos na medula óssea ou sangue é particularmente importante, e para o diagnóstico de leucemia mieloide aguda é necessário ter, pelo menos, 20% de blastos na medula óssea ou no sangue.

A plaquetopenia está presente na grande maioria dos casos. Embora estes resultados possam sugerir leucemia, a doença geralmente não é diagnosticada sem um estudo das células da medula óssea. Às vezes, apenas contar e observar as células não é suficiente para um diagnóstico claro. Exames adicionais podem ser utilizados para confirmar a LMA.⁷

Citogenética

Neste exame, os cromossomos das células leucêmicas são analisados para detectar qualquer anormalidade. Em alguns casos de leucemia, as células apresentam alterações cromossômicas visíveis sob um microscópio. A maioria das alterações cromossômicas em adultos com leucemia mieloide aguda é do tipo de translocações. As informações sobre o tipo translocação podem ser úteis para prever a resposta de um paciente ao tratamento.¹¹

Citoquímica

Citoquímica é a aplicação de corantes bioquímicos às células do sangue e medula óssea, de maneira a mostrar sua composição sem modificar apreciavelmente sua morfologia. As colorações citoquímicas auxiliam não só no diagnóstico de leucemias, mas também de outras doenças hematológicas.¹¹

Citometria de Fluxo e Imunohistoquímico

A citometria de fluxo é feita com um aparelho que consegue fazer medidas individuais de milhares de células, numa contagem exata que é essencial para a eficiência do tratamento da doença.

Essa técnica é usada para examinar as células da medula óssea, gânglios linfáticos e amostras de sangue, para o diagnóstico das leucemias. No exame imunohistoquímico as células do sangue ou amostras da medula

óssea são analisadas por meio de anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes.³

Reação em Cadeia da Polimerase

Este é um exame do DNA bastante sensível, que permite detectar cromossomos pequenos, não visíveis ao microscópio, mesmo quando poucas células leucêmicas estejam presentes na amostra.²

Hibridização Fluorescente in situ (FISH)

Este é outro tipo de exame que avalia os cromossomos, usando corantes fluorescentes que só se ligam a partes específicas de cromossomos específicos. O FISH detecta a maioria das alterações cromossômicas (translocações), visíveis ao microscópio em exames citogenéticos, bem como alterações pequenas não visualizadas em exames de citogenética. FISH pode ser usado para detectar alterações específicas nos cromossomos, podendo ser usado nos exames de sangue ou em amostras da medula óssea.¹⁰

A Tabela 1 mostra a Classificação de LMA pela OMS e a Tabela 2 mostra a classificação FAB, imunofenotipagem, cariótipo e rearranjo gênico.

Tabela 1: Classificação de LMA da Organização Mundial da Saúde

LMA associadas a anormalidades genéticas recorrentes	<p>LMA com t(8;21)(q22;q22) ou ETO/AML (CBFalfa)</p> <p>LMA com t(15;17)(q22;q11-12) e variantes ou PML/RARA</p> <p>LMA com inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22), CBFalfa/MYH11</p> <p>LMA com 11q23 (MLL)</p>
LMA com displasia de múltiplas linhagens	<p>Doença mieloproliferativa</p> <p>Sem antecedentes</p>
LMA/SMD associada a tratamento	<p>LMA/SMD associada com agentes alquilantes</p> <p>LMA/SMD associada com inibidores da topoisomerase II</p>
LMA não categorizada nos itens anteriores	<p>LMA com mínima diferenciação</p> <p>LMA sem maturação</p> <p>LMA com maturação</p> <p>Leucemia mielomonocítica aguda</p> <p>Leucemia monoblástica e monocítica aguda</p> <p>Leucemia eritróide aguda</p> <p>Leucemia megariocítica aguda</p> <p>Leucemia basofílica aguda</p> <p>Pan mielose com mielofibrose aguda</p> <p>Sarcoma mielóide</p>

Tabela 2: Classificação FAB (Franco-americana-britânica) de LMA, Imunofenotipagem, Cariótipo e Rearranjo Gênico.

Tipo	Descrição	Frequência	Fenotipagem (CD)	Cariótipo	Prognóstico	Rearranjo gênico
M1	Sem maturação	20%	13,33	inv(3) t(9;22)	desfavorável	<i>EVI1</i> <i>BCR/ABL</i>
M2	Com maturação	30%	13,33	t(8;21)	Bom	<i>ETO/AML1</i>
M3	Promielocítica e var. microgranular	8%*	13,33	t(15;17)	Bom	<i>PML/RARA</i>
M4	Mielomonocítica	28%	13,14,11b,15	inv(16)	Bom	<i>CBFB/MYH11</i>
M5	Monocítica a-sem maturação b-com maturação	10%	14,11b,15	t(11)(q23)	desfavorável	<i>MLL</i>
M6	Eritroleucemia	4%	glicoforina A		desfavorável	
M7	Megacarioblástica	<5%	41		desfavorável	
M0	Minimamente diferenciada	<5%	13,33,34		desfavorável	

Adaptado de Schoch & Haferlach, 2002.

CONCLUSÃO

Foi constatada com a pesquisa, a quantidade de metodologias diagnósticas para LMA, sua eficácia, e importância da população fazer sempre exames periódicos de rotina avaliando a bioquímica corporal, pois comprovado a doença inicialmente o tratamento tem maior eficácia e o paciente tem melhor qualidade de vida por mais tempo.

REFERENCIAS

1. ANJOS, A.R.; SILVA, M.A.; BORELLI, P. Matriz extracelular e leucemia. *Rev Bras Hematology Hemoter*, v. 22, n. 3, p. 404-12, 2000.
2. HENRY, J.B. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais*. 2 ed. São Paulo: Manole, 1999.
3. <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/manuais/manual-hematologia/Pages/leucemia-mieloide-aguda.aspx>
4. Peloso LAF, Chauffaille MLLF, Ghaname FS, Yamamoto M, Bahia DMM, Kerbauy J. Cariótipo em Leucemia Mielóide Aguda: Importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. *Rev da AMB* 49 (2): no prelo, 2003.
5. YAMAMOTO, M. Imunofenotipagem em leucemias mielóides agudas. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 22, n. 2, p. 169-74, 2000.
6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press Lyon 2001.
7. FERRARA, F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*, v. 5, p. 443-50, 2004. Disponível em: <http://oncology.thelancet.com>. Acesso em: 20 nov. 2004.
8. SZCZEPANSKI, T.; van VELDEN, V.H.J.; van DONGEN, J.J.M. Classification systems for acute and chronic leukemias. *Best Pract Res Clin Haematol*, v. 16, n. 4, p. 561-82, 2003.
9. CHAUFFAILLE, M.L.L.F.; BORRI, D.; MARTINS, S.L.R. Leucemia mielóide aguda t(8;21): frequência em pacientes brasileiros. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 26, n. 2, p. 99-103, 2004.
10. BAIN, B.J. Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information. *J Clin Pathol*, v. 51, n. 6, p. 420-3, 1998.
11. STABER, P.B. et al. Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia. *Oncogene*, v. 23, n. 4, p. 894-904, 2004.