

**Academia de Ciência e Tecnologia.
São José do Rio Preto - SP**

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA NA INFÂNCIA**

MACIONIL SILVA JUNIOR

**São José do Rio Preto - SP
2013**

MACIONIL SILVA JUNIOR

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA NA INFÂNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto – SP como exigência parcial para a conclusão do curso de Pós- Graduação Hematologia Clínica e Laboratorial sob a orientação da Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum.

São José do Rio Preto - SP

2013

MACIONIL SILVA JUNIOR

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA NA INFÂNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora com vistas à obtenção do título de especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial do Instituto de Educação São José do Rio Preto/SP .

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr, Paulo César Naoum (Orientador)

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NA INFÂNCIA

Instituto de Educação São José do Rio Preto/SP.
Nome do aluno: **Macionil Silva Junior**
Nome do prof.orientador: **Profª. Dr, Paulo César Naoum**

1. INTRODUÇÃO

Segundo a literatura disponível um conceito de Leucemia mielóide crônica (ou LMC) assim descrito: “é uma forma de leucemia crônica caracterizada pela proliferação de células da linhagem granulocítica sem a perda de capacidade de diferenciação. Trata-se de uma doença mieloproliferativa caracterizada por uma aberração citogenética, ocasionada por uma translocação entre os cromossomos 9 e 22; t(9;22). Essa translocação resulta em um cromossomo 22 mais encurtado, chamado de cromossomo Filadélfia (cromossomo Ph1). Na realidade o que ocorre é uma fusão de dois genes nos cromossomos 9 e 2, chamados respectivamente de *abl* e *bcr*. É uma doença mais comum em adultos entre 40-50 anos. Pode ocorrer na infância e quando acomete jovens, a doença é mais agressiva que o normal”.

A pretensão deste artigo é discutir a epidemiologia, os sinais e sintomas, o diagnóstico, a patofisiologia, a classificação das fases e dos tratamentos disponíveis em cada uma delas, considerando que o tema é extremamente relevante para o meio acadêmico e para os demais interessados no assunto.

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, com abordagem descritiva, devido ao fato de os dados serem retirados de toda a estrutura teórica pesquisada, sendo este estudo desenvolvido a partir de leituras feitas nas fontes de referências de autores específicos estudiosos da área hematológica. Fato que a qualifica como sendo uma pesquisa bibliográfica.

Para Gil (2002) a pesquisa bibliográfica se fundamenta em material já publicado, tais como livros, artigos de revistas e modernamente com informações pesquisadas na Internet, sendo alguns desenvolvidos exclusivamente por fontes bibliográficas. Tais fontes trazem ao pesquisador uma quantidade e qualidade de conhecimentos maior do que a que poderia obter em uma pesquisa de campo. Obtém-se este material em

bibliotecas públicas, faculdades, universidades e, atualmente, nos estoques de livros que integram os catálogos coletivos e as bibliotecas virtuais. (GIL, 2002, p.28).

Na visão de, Lüdke (1990, p.20), o foco na qualidade prevê a obtenção de dados descritivos, com o contato direto do pesquisador com a situação estudada e, em geral, retrata o ponto de vista dos partícipes da pesquisa.

2. DESENVOLVIMENTO

Segundo Dobbin (2012) a LMC não é uma doença hereditária, mas sim, adquirida que abrange o DNA na medula óssea, não estando, portanto, presente no momento do nascimento. Os cientistas ainda não puderam muito bem compreender qual o fator que provoca essa alteração no DNA de pacientes que apresenta esse tipo de leucemia.

Essa alteração no DNA, traz um benefício às células malignas, no que tange ao crescimento e sobrevivência, isto é, devido à modificação no DNA, as células doentes adquirem maior sobrevida que os glóbulos brancos normais, que conduz a um acúmulo no sangue. Diferentemente da leucemia mielóide aguda, a LMC comporta a ampliação de diferentes células naturais na medula óssea, tratando-se essa de uma distinção importante da leucemia mielóide aguda, pois explica a progressão menos severa da doença.

A definição dos principais sintomas que se manifestam na Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é o primeiro passo a que se presta esse artigo. Na concepção de Martinho (2012, p. 64), os sinais e sintomas iniciais são, na maior parte das vezes, assintomáticos no momento em que é realizado o diagnóstico, apresentando somente uma alteração na contagem de glóbulos brancos (ou leucócitos), em um exame comum realizado num laboratório. Podem ocorrer como sintomas febre, infecções, cansaço, anemia. Pode ainda ocorrer Esplenomegalia (aumento do volume do baço) e ainda Hepatomegalia (aumento do volume do fígado) embora seja bem menos comum que a esplenomegalia.

Segundo Bianco (1987, p. 98), a principal alteração hematológica na LMC é denominada de translocação sendo que o novo cromossoma que se configura é

chamado Philadelphia. Esta contração de porções de cromossomos é conhecida em nível de gene como bcr-abl. As causas que a provocam são comumente ignoradas. Em poucos doentes essa doença pode abranger relação com a irradiação. Fator que restou relativamente esclarecido em estudos realizados no Japão com pacientes que sobreviveram à bomba atômica. Constatou-se em meio a este contingente de pessoas um risco mais iminente de contração da leucemia, assim como de outras modalidades de cânceres. No entanto, as exposições a radiografias, por solicitação médica ou odontológica não conduzem ao aumento do risco dessa doença.

Na visão do mesmo autor, as células distorcidas na LMC, de modo adverso ao que ocorre nos casos de leucemia mielóide aguda, normalmente trabalham de maneira adequada, admitindo que o curso inicial da doença se torne mais suave do que nos casos agudos. A maior parte das ocorrências da LMC se dá em adultos. Sua frequência é de uma num universo de um milhão de crianças até a idade de 10 anos. Em adultos, essa frequência se reduz para de uma pessoa em uma população de cem mil indivíduos.

Na visão de Bertelli (2011, p. 15), o surgimento dos primeiros sinais e sintomas da LMC é, em regra, falacioso ou enganador. Há uma grande quantidade de pacientes que é diagnosticado acidentalmente, durante a realização de exames clínicos ou de sangue, realizados por outros motivos ou até na concretização de um simples “check-up”. Os pacientes podem apresentar cansaço, palidez, sudorese, perda de peso e certa tortura do lado esquerdo do abdome, em consequência da ampliação do baço.

Após esses primeiros sintomas, a LMC se transforma, na maior parte dos pacientes, em uma fase que é denominada de acelerada, sendo muito mais tumultuosa e com mais problemas de controle. É nessa fase que ocorre um aumento ainda mais expressivo do baço além do aumento das células imaturas, denominadas de “blastos”. É por essa razão que, finalmente, a doença atinge a fase chamada blástica ou aguda, na qual prevalecem as células blásticas na região da medula óssea e no sangue. Em cerca de 25% dos pacientes, esta etapa manifesta-se como uma leucemia linfóide aguda, enquanto em 75% a manifestação é de leucemia mielóide aguda.

Com relação às alterações do hemograma, os glóbulos brancos alteram sua quantidade e permanecem entre 100.000 e 300.000 por mm^3 , número este que pode

ser muito mais elevado. É o caso em que na fase de sedimentação do sangue surge uma espessa camada leucocitária.

Durante essa fase mais adiantada da doença, sobrevêm alterações na pele e nas mucosas, tais como atrofia das papilas da língua e fissuras nos cantos da boca, as unhas e os cabelos se tornam fracos e quebradiços. Podem-se, ainda, ocorrer dores de cabeça latejantes semelhantes à enxaqueca. Trata-se de uma doença que se agrava lentamente, e por essa razão não é identificada com rapidez.

Segundo Bertelli (2011, p. 19), é uma doença que pode acometer ambos os sexos de maneira igualitária, sendo rara sua ocorrência em crianças menores de dez anos de idade, sendo mais comum em pessoas de meia idade e idosos. Sua ocorrência é de 1 a 2 pessoas a cada 100.000, sendo mais encontrada nos homens do que mulheres. O único fator de risco documentado é a exposição à radiação ionizante. Esse dado foi verificado pelo aumento de casos de LMC em pessoas expostas à bomba atômica de Hiroshima ou Nagasaki.

Na visão de Goldman, (2005, p. 52), para se chegar a um diagnóstico de LMC é necessário realizar um hemograma de rotina, onde se perceberá uma proliferação de granulócitos de todos os tipos, inclusive de células mielóides maduras. Quanto aos Eosinófilos e basófilos, se estiverem muito alterados, pode-se detectar a diferença com uma reação leucemóide neutrofílica, que é uma proliferação benigna e transitória, caracterizada por uma contagem de leucócitos acima de 50.000/mm³, com desvio à esquerda, com a presença de células mais jovens. Embora tais granulações tóxicas proporcione essa distinção, por vezes, é preciso um estudo citoquímico e citogenético para que haja o esclarecimento.

Pode-se partir para uma biopsia da medula óssea como parte da avaliação da LMC, pois sua avaliação morfológica apenas pode ser insuficiente para se estabelecer o diagnóstico. A presença do cromossomo Filadélfia, detectada pela avaliação citogenética pode ser fatos determinante da LMC.

Como principais alterações hematológicas, pode-se dizer que as formas sub e aleucêmicas não são comuns. Sob a ótica quantitativa, estes glóbulos brancos são representados notadamente por neutrófilos (50-70%). Os eosinófilos e basófilos são do mesmo modo numerosos. Os mieloblastos não são numerosos (1-5%) e seu aumento

pode ser uma demonstração que pode estar ocorrendo uma transformação aguda. Com relação aos glóbulos vermelhos, a anemia pode não existir ou mesmo ser moderada, podendo ser encontrados eritoblastos. Há geralmente um aumento das plaquetas e, em ocorrendo um direcionamento para a leucemia aguda ocorre sua diminuição chamada de trombocitopenia.

Também é possível fazer um exame denominado mielograma, no qual a medula óssea se mostra com um número mais elevado de células (hipercelular), apresentando hiperplasia do tecido granulopoiético.

No caso de se solicitar o exame de ácido úrico nota-se que o sangue e sua excreção urinária estão geralmente alteradas para mais devido ao hipermetabolismo dos ácidos nucleicos do tecido em proliferação. Observando-se o exame de fosfatase alcalina do sangue percebe-se que ela está com sua atividade reduzida.

No que diz respeito à patofisiologia que é o conjunto de alterações funcionais que acompanham determinada doença ou síndrome, a LMC foi a primeira enfermidade maligna relacionada de modo claro a uma anormalidade genética, uma transmutação dos cromossomos conhecida como cromossomo Filadélfia. Esta anormalidade é assim denominada por que foi descoberta e pela primeira vez descrita no ano de 1960 por cientistas da Filadélfia e Pensilvânia: Peter Nowell da Universidade da Pensilvânia e David Hungerford do centro de tratamento e pesquisa sobre o câncer chamado Fox Chase Cancer Center.

Segundo Fauci, (2008,p. 85), nessa troca de lugar pelos cromossomos, uma parcela do gene BCR(“breakpoint cluster region”) do cromossomo 22 estabelece fusão com o gene ABL do cromossomo 9, fusão essa que dá origem a uma proteína de p210 ou às vezes p185(p sendo o peso da proteína celular em kDa). O resultado dela também é tirosina quinase, porque o gene abl age como dominante que soma grupos fosfatos a resíduos tirosina.

O mesmo autor acrescenta que essa proteína se comunica com o receptor interleucina 3beta(c). Há assim, uma sucessão de cascata de proteínas que acelera a divisão das células inibindo a reparação do DNAm provocando instabilidade do genôma deixando-a mais propensa a anormalidades genéticas futuras. Então a causa patofisiológica da LMC passa a ser essa ativação da proteína bcr-abl. Pelo fato de se

terem ampliado os conhecimentos acerca da natureza dessa proteína e respectiva ação, tem-se procurado desenvolver tratamentos específicos para inibi-la com o objetivo de conseguir a completa remissão da LMC.

De acordo com as peculiaridades clínicas laboratoriais, a LMC pode ser apresentada em três etapas. Inicia já na fase crônica, caso não haja intervenção, e passados vários anos progride para a fase acelerada e em seguida caminha para uma crise blástica, que é a fase terminal da LMC que tem o comportamento da leucemia aguda. Alguns pacientes, por ocasião do diagnóstico, podem já estar na fase acelerada ou fase blástica.

O hematologista Antonio Almeida, representante do Programa EUTOS (estudo europeu de registro, tratamento e monitorização da LMC), em Portugal (2011, p. 5) afirma que tratamento pode ser realizado por meio de medicação oral, cuja função é inibir a enzima defeituosa desta doença. Segundo ele, tal medicamento surte resultados bastante satisfatórios ao eliminar as células leucêmicas e dilatar a sobrevivência dos doentes. Alguns doentes podem ser curados com a realização de um transplante de medula, embora esta seja uma alternativa somente para cerca de 15% dos casos e, mesmo assim, não está indicado para todos.

E o especialista ainda acrescenta que as consequências mais graves são a “Transformação para leucemia aguda e morte, em que pese, com os novos tratamentos, 95% dos doentes estão vivos, após 10 anos de diagnóstico”. E ainda sugere como cuidados a serem tomados pelos doentes:

“Apesar de potencialmente grave, a LMC é, agora, uma doença crônica que permite uma vida normal aos que dela sofrem. O mais importante é não falhar a medicação, porque só assim é que se consegue prevenir a sua progressão para leucemia aguda, que pode levá-los, em curto espaço de tempo para a morte”.

Por meio de uma série de estudos clínicos, conseguiu-se isolar três diferentes grupos de risco que foram reconhecidos com base no sistema que engloba o escore de prognóstico que possui diversas variáveis: idade, dimensão do baço, contagem de blastos, plaquetas, eosinófilos e basófilos. No grupo considerado de risco baixo, a média de sobrevivência à doença girava em torno de 98 meses. No grupo mediano, isto é, com menor incidência, a média era de 65 meses, e no grupo de mais alto risco em

média 42 meses. Do universo de pacientes que foram analisados, a maior sobrevida observada foi de 117 meses. No entanto, este estudo foi realizado antes da descoberta do tratamento com terapia alvo. A consequente recomendação de uso do Imatinib, publicada no New England Journal of Medicine, exibe um resultado de sobrevivência de 89% após 5 anos.

3 CONCLUSÃO

Por tudo o que foi aqui descrito, pode-se constatar que os resultados comprovaram ser imperativa a concretização de exames próprios para que se possa chegar a um diagnóstico da LMC. Sabe-se que existem alguns doentes que, por meio de um transplante de medula, podem sequer curados, embora esta seja uma alternativa que não atinge a todos.

Verificou-se que o tratamento é realizado por meio da administração oral de pílulas que bloqueiam a enzima com defeito com o objetivo de acabar com as células leucêmicas, conseguindo maximizar o tempo de sobrevida dos doentes por ela afetados.

As mais graves consequências podem ser a evolução para uma leucemia aguda seguida de morte, entretanto, se o doente adaptar-se aos novos tratamentos, podem sobreviver ainda por bem cerca de mais 10 anos após o diagnóstico.

Pode-se auferir ainda que, embora seja um mal potencialmente grave, a LMC evoluiu para uma doença crônica que pode dar vez a uma vida normal aos que dela se acometem. O que importa é seguir a prescrição médica e não interromper a medicação, já que é somente dessa maneira que se pode conseguir impedir seu progresso para leucemia aguda.

Nos dias de hoje, a LMC vem sendo medicada com um inibidor *inibidores da tirosina quinase*, que é um novo tipo de droga, como o mesilato de imatinibe. Esse tratamento é conhecido como terapia molecular, já que a droga impede o efeito de uma determinada proteína que é a causa principal da transformação leucêmica. As sessões de quimioterapia e o transplante de medula óssea são atitudes tomadas em casos

extremos, somente se demonstrado que o paciente não responde ao tratamento com medicamentos.

REFERÊNCIAS

BIANCO, A .C. Silva, J. E. **Intracelular conversion Thyroxine to triiodothronine isrequired for the optimal thrmogenic function of brown adpose tissue** . J. Clin. Invest v 70 295 -300 1987.

DOBBIN, Jane, Chefe do Serviço de Hematologia, do Hospital do Câncer I / INCA, disponível em <http://www.inca.gov.br/>, acesso em 30 de março de 2013.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5ª ed. São Paulo. Ed.Atlas, 1999.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Denis – **Tratado de medicina interna**. 22ª. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005

FAUCI, Anthony S; KASPER, Dennis L ET AL - **Medicina Interna**. 17ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hikk, 2008.