

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA: AC&T

VANESSA MIELI TOLEDO

A LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS PECULIARIDADES

São José do Rio Preto – S.P.

2015

LISTA DE ABREVIATURAS

LMC: Leucemia Mielóide Crônica

Ph: Cromossomo Philadelphia

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

A LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E SUAS PECULIARIDADES

Vanessa Mieli Toledo

RESUMO

A leucemia mielóide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa, causada pela proliferação exacerbada de células da linhagem granulocítica com certa conservação da maturação. A célula de origem é a célula tronco hematopoiética pluripotente, fato este que pode acarretar problemas também em células de outras linhagens, como alterações eritróides ou plaquetárias por exemplo. Uma das suas peculiaridades é que esta foi a primeira doença neoplasia associada à alteração cromossômica específica, conhecida como cromossomo Filadélfia (Ph1), presente em 95% dos casos. Outra característica da LMC é seu curso trifásico, dividindo-a em três etapas diferentes. A fase inicial, crônica e indolente, onde a maioria dos casos são descobertos ao acaso, fase acelera e a mais grave, e a crise blástica. Além dessas características também iremos abordar nesta revisão quais os tratamentos mais utilizados para esta neoplasia.

Palavras chaves: Doenças mieloproliferativas; cromossomo Ph; gene BCR-ABL.

1.0 INTRODUÇÃO

A LCM é uma doença predominante entre a 4^o e a 5^o década de vida, com ligeira maior incidência em homens. Atualmente sua causa ainda é desconhecida, há apenas certos fatores que estão relacionados a uma maior ocorrência desta doença em paciente expostos a grande quantidade de radiação, como aconteceu com alguns sobreviventes da bomba atômica no Japão, porem nada comprobatório. A maioria dos paciente não tem fatores predisponentes.

A LCM, diferentes das outras neoplasias, tem certas peculiaridades, uma delas é o fato de ser a primeira neoplasia ligada a alterações cromossômicas. Esta alteração é caracterizada por uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22, sendo representada por $t(9;22)(q34;q11)$, da qual resulta o cromossoma Philadelphia (Ph). Este cromossoma aloja o gene de fusão BCR-ABL1, atualmente tido como fator causal e essencial para a instalação da LMC, já que este gene codifica uma proteína com intensa e desregulada atividade tirosina-quinase, que por sua vez é mediadora da proliferação celular, fazendo com que essas células neoplásicas se multipliquem rapidamente e tenham seu período de vida aumentado na circulação, perda da apoptose.

É uma doença de início indolente e lento, porém o não tratamento pode acarretar em sua complicação para fase acelerada e até mesmo uma crise blástica, fase mais grave e com pior prognóstico desta doença.

Geralmente o tratamento inicial é feito com medicações e em alguns casos é indicado o transplante alogênico, dependendo da idade do paciente.

2.0 O CROMOSSOMO PHILADELPHIA

O cromossomo Philadelphia obteve o nome através da cidade América, onde foi identificado pela primeira vez. Ele é um cromossomo quimérico: um [cromossoma](#) artificial criado através da ligação entre dois fragmentos não relacionados de DNA, um proveniente de uma parte do [cromossoma](#) 9 e o outro proveniente de uma parte do [cromossoma](#) 22. Esse cromossomo resultante a partir dessas alterações possui uma sequência de genes alterados, chamado gene BCR-ABL, que codifica a produção de proteínas BCR-ABL. A proteína BCR-ABL é uma proteína tirosina-quinase, que atua nas células mielóides da medula óssea, e causa, entre outras, a proliferação alterada dos glóbulos brancos e plaquetas.

A proteína BCR-ABL1 resultante pode ter peso molecular variável, de acordo com o local da quebra no gene BCR no cromossomo 22, sendo que, a zona de quebra de ABL é geralmente constante.

As proteínas mais frequentemente descritas são:

- p210BCR-ABL1: quebra na região M-bcr, ao nível de e13 ou e14, para produzir um transcrito e13a2 ou e14a2. Ocorre na maioria dos pacientes com LMC e um terço das LLA de células B Ph+.
- p190 BCR-ABL1: quebra na região m-bcr, ao nível de e1, produzindo o transcrito e1a2, presente em dois terços das LLA de células B Ph+ e uma minoria de LMC.
- p230 BCR-ABL1: quebra na região μ -bcr que origina o transcrito maior, e19a2, documentado em alguns pacientes com Leucemia Neutrofílica Crônica.

Todas as proteínas resultantes possuem atividade tirosina-quinase intrínseca aumentada sendo que a de maior calibre é a p190, seguindo-se a p210 e p230, quando quantificadas em ensaio de complexos imunes. As referidas diferenças têm influência no fenótipo da doença associado à translocação e poderão ser preponderantes na resposta à terapêutica do tratamento.

3.0 MÉTODOS DE TRATAMENTO

3.2 HEMOGRAMA

A identificação se inicia com o hemograma, onde é possível, de acordo com as características encontradas na lâmina, suspeitar-se da LMC. É comum nesta leucemia uma leucometria que varia de 20.000 a 600.000/mm³ com intenso aumento de granulócitos na circulação, causando um desvio a esquerda acentuado até blastos. Quando encontramos um caso onde a leucocitose ainda não ultrapassa os 50.000 mm³ é preciso observar outras características para diferenciar a doença de uma possível reação leucemóide. A basofilia, eosinofilia, discreta anemia e plaquetose, por exemplo, podem servir de parâmetro diferenciador. Também podemos observar outras diferenças de morfologia, como um amadurecimento dessincronizado entre núcleo e citoplasma, comum em neoplasias. Após se levantar uma suspeita, é necessário aliar testes comprobatórios para o diagnóstico completo.

3.2 MIELOGRAMA

Em seguida deve ser realizado um mielograma. Neste observamos uma hiper celularidade à custa de neutrófilos e seus precursores, o número de megacariócitos também está elevado.

3.3 BIÓPSIA

Na biópsia de medula óssea também se observa a hiper celularidade intensa das mesmas linhagens. Aumento de fibrose reticulínica medular e fibras de reticulina são observados através de coloração específica.

3.4 CITOMETRIA DE FLUXO

A técnica de citometria de fluxo, criada em meados da década de 50, permite avaliar características físico-químicas de células ou partículas suspensas em meio fluido. Esta tecnologia utiliza anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos como ferramenta de investigação em diversas análises e necessita de controles isotípicos para definição da região negativa (*background*). Estes controles são representados por imunoglobulinas do mesmo isótipo marcadas pelos mesmos fluorocromos dos anticorpos testes, sendo o isotiocianato de fluoresceína (FITC) o marcador fluorescente mais utilizado na conjugação dos anticorpos. Os controles isotípicos têm como função definir a fluorescência inespecífica (células negativas) e as regiões fluorescentes (células positivas).

Desta forma verifica-se a proporção do total de células brancas e de cada tipo das mesmas (GOLIM *et al.*, 2007).

3.5 CITOGENÉTICA

Quanto a citogenética, a pesquisa do cromossomo Ph é a mais explorada, mas é importante ressaltar que o Ph não é patognomônico da LMC, uma vez que está presente em 25% dos indivíduos adultos e em 3%-5% de crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) (JAMUR, 2005). Essa anormalidade cromossômica, é geralmente identificada através da metodologia clássica por banda G. A sensibilidade do método é superior a 90%, com um limite de detecção celular de 1:20 (uma célula maligna para vinte células normais) (JAMUR, 2005; VENDRAMEGOLONI *et al.*, 2006).

O exame citogenético é realizado preferencialmente em células de medula óssea colhidas com heparina ou em meio de cultura especial. Alternativamente, pode ser usado o sangue periférico colhido com heparina de forma estéril, mas a sensibilidade é bem menor do que o exame em medula óssea. Em 10% dos pacientes com critérios compatíveis para LMC, nenhum Ph é detectado, mas em cerca da metade desses, o rearranjo *BCR-ABL* é identificado por métodos moleculares (*FISH* ou *RT-PCR*).

Nos restantes, nem Ph nem rearranjo *BCR-ABL* são identificados e, aparentemente, estes pacientes têm doença mais agressiva (CHARLES, SAWYERS, 1999; CHAUFFAILLE *et al.*, 2001; VENDRAME-GOLONI *et al.*, 2006).

3.6 BIOLOGIA MOLECULAR

Já os métodos mais modernos e eficazes para a detecção dos transcritos *BCR/ABL* são baseados em técnicas de biologia molecular. Os mais frequentemente usados incluem a hibridização fluorescente *in situ* (*FISH - fluorescent in situ hybridization*) e a reação em cadeia da polimerase (*PCR - polymerase chain reaction*) (1074 estudos, Goiânia, v. 35, n. 11/12, p. 1069-1083, nov./dez. 2008.) após a conversão do mRNA extraído das células leucêmicas em DNA complementar (cDNA). Para esta etapa inicial, utiliza-se uma enzima conhecida como *transcriptase reversa* (RT), daí o nome do método: *RT-PCR* (CHARLES, SAWYERS, 1999; CHAUFFAILLE *et al.*, 2001; VENDRAME-GOLONI *et al.*, 2006; GOUVEIA, 2007; SAHAY *et al.*, 2008).

A etapa subsequente é a amplificação da sequência gênica a ser estudada, usando um par de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) e a detecção dos transcritos (HOCHHAUS *et al.*, 2000).

Uma variante do método de *RT-PCR*, com potencial de oferecer resultados quantitativos para o transcrito *BCR/ABL*, também vem se mostrando útil no seguimento dos pacientes com LMC. (GOUVEIA, 2007).

Os métodos de *FISH* e *RT-PCR* em tempo real, no diagnóstico da LMC, têm sido reservados para os casos em que o cariótipo não apresenta alterações compatíveis com a doença, mas nos quais a suspeita de LMC persiste, ou em situações de fibrose medular, onde não há material disponível para a análise citogenética. É importante ressaltar que os métodos moleculares, apesar de extremamente sensíveis, não permitem observação de alterações gênicas ou cromossômicas concomitantes. Em 5% dos casos de LMC, são identificadas translocações complexas (Ph variantes) envolvendo o cromossomo 9 e o cromossomo 22 e pelo menos mais um cromossomo (CHAUFFAILLE *et al.*, 2001; VENDRAMEGOLONI *et al.*, 2006; GOUVEIA, 2007).

4.0 FASES EVOLUTIVAS

O diagnóstico da doença pode ser dado em qualquer uma das três fases, porém, a maior parte dos pacientes são diagnosticados na fase crônica, que é caracterizada por não apresentar muitos sintomas específicos, apenas cansaço, fadigas, perda de peso, palidez e desconforto abdominal, devido à esplenomegalia e por este fato, freqüentemente são descobertas em exames de rotina.

4.1 ACHADOS NO HEMOGRAMA NA FASE CRÔNICA

Apresenta uma leucocitose intensa, geralmente entre 50.000 a 200.000 leucócitos, acompanhada de acentuado desvio a esquerda freqüentemente não escalonado e raros blastos. É comum se observar sinais de displasias variáveis na série granulocítica em grande parte das LMC. É observada também uma anemia, normalmente normocítica e normocrômica, que pode variar de leve, morada a intensa. A plaquetometria pode estar de normal à elevada.

4.2 FASE ACELERADA

A fase acelerada, vem subsequente a crônica, acontece cerca de 3 a 5 anos depois da doença instalada. É caracterizada pelo aumento dos granulócitos e células imaturas, os blastos, na corrente sanguínea. Esta fase é resistente a terapias medicamentosas, um dos motivos de ser mais grave que a crônica.

4.2.1 ACHADOS NO HEMOGRAMA NA FASE ACELERADA

Há um aumento considerável na leucometria, acompanhado pelo aumento do número de blastos ($\geq 10\%$, mas $< 30\%$) eosinofilia e basofilia ($\geq 20\%$) além de plaquetopenia e anemia não decorrente do tratamento.

4.3 CRISE BLÁSTICA

A crise blástica é a fase mais grave e com pior prognóstico nesta doença. A sobrevida chega a ser de apenas 6 meses. Tem o comportamento semelhantes as LMAs.

4.3.2 ACHADOS NO HEMOGRAMA NA CRISE BLÁSTICA

O número de blastos nesta fase já ultrapassa os 30%, a medula óssea e o sangue periférico foram dominados por essas células imaturas. Cerca de 80% dos blastos na crise blástica são de origem mielóide, mas 20% podem ser linfóides, só nesta fase então se aplica a imunofenotipagem para diagnóstico. Esta fase da doença também apresenta resistência a medicações, como a quimioterapia, tendo de ser adotados tratamentos mais agressivos, como aqueles utilizados em LMA. Em alguns casos é indicado o transplante de células tronco hematopoiéticas. Ainda hoje, a crise blástica é considerada uma doença incurável com tratamento convencional.

5.0 TRATAMENTOS INDICADOS

5.1 NA FASE CRÔNICA

Grande parte dos casos é descoberta na fase inicial, fato este que torna o tratamento fácil e pouco agressivo. Este tipo de tratamento visa controlar a evolução da doença, e pode ser feito com medicações de doses diárias, sem ser necessário passar pelas temidas quimioterapias. O tratamento vem sendo bem satisfatório, segundo dados da Abrale (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia), 80% dos pacientes tem remissão total da doença. As terapias-alvo agem especialmente para inibir a ação da proteína BCR-ABL do cromossomo Ph. Esses tratamentos utilizam drogas como:

- *Imatinib*: Conhecido como inibidor de tirosina-quinase de primeira geração, já que foi a primeira droga e logo passou a ser tratamento padrão para esta doença. A finalidade da droga é controlar a doença e propiciar uma boa qualidade de vida ao doente, por isso o paciente deve tomá-la indefinidamente, e a maioria deles tem uma ótima resposta ao tratamento.

É administrado via oral, geralmente uma vez ao dia.

- *Dasatinib*: Este é outro inibidor da tirosina-quinase que tem como alvo a proteína BCR-ABL. Como esse inibidor surgiu após o imatinibe, é chamado de segunda geração, e é administrado por via oral também. São mais indicados para aqueles pacientes que não podem tomar o Imatinib por algum motivo, porém também podem ser utilizados como primeiro tratamento.

- *Nilotinib*

É também uma droga de segunda geração, utilizadas para aqueles pacientes que não puderam utilizar o desatinib ou não tiveram uma boa resposta ao imatinib.

Outros medicamentos semelhantes são os Bosutinib e Ponatinib.

5.2 FASE ACELERADA

Na fase acelerada, as células leucêmicas se acumulam no corpo com muito mais facilidade, gerando sintomas. Muitas das vezes surgem novas mutações nessas células neoplásicas e isso dificulta bastante a eficácia do tratamento.

As opções de tratamentos nesta fase dependem muito dos tratamentos adotados anteriormente, em geral é indicado um tratamento semelhante ao da fase crônica, porém os pacientes que estão em fase acelerada são menos propensos a ter uma resposta a longo prazo em qualquer tipo de tratamento.

O medicamento de entrada nesta fase frequentemente é o Imatinib em doses mais altas das que usadas na crônica, mas o dasatinib e o nilotinib também são bastante utilizados. A grande diferença é que apesar dos pacientes responderem ao tratamento com essas drogas, elas não tem um efeito duradouro como teriam na fase crônica, mas ainda assim, metade dos pacientes ainda estão vivos após 4 anos.

O interferon é uma outra opção, mas assim como as outras, também tem uma resposta menos satisfatória nesta fase. Geralmente a resposta a quimioterapia não dura mais que 6 meses, e em apenas 20% dos pacientes.

O transplante de células tronco hematopoiéticas pode ser uma boa opção, porém depende da idade do paciente. Ele é indicado para pacientes jovens, já que antes do transplante os médicos preferem iniciar com a quimioterapia a fim de atingir a remissão da doença, isso torna o tratamento muito agressivo para pacientes de idade avançada, que é a faixa etária mais incidente da doença.

Raramente um transplante autólogo é indicado, mas não com o intuito de cura, mas sim para tentar fazer com que a LMC volte a fase crônica.

5.3 TRATAMENTO NA CRISE BLÁSTICA

Nesta fase a doença se assemelha muito a LMA, os sintomas já são mais severos e as células blásticas se tornam ainda mais anormais.

Para paciente que não iniciaram tratamento anteriormente, recomenda-se alta doses de imatinib. Porém os medicamentos mais modernos são mais indicados nesta fase, o dasatinib e nilotinib, por exemplo, especialmente para paciente que ainda não os utilizaram antes. Bosutinib também é uma opção para os pacientes que foram tratados previamente com outro inibidor de tirosina-quinase. Ponatinib pode ser usado, mas apenas após todos os outros inibidores já terem sido tentados. Os pacientes que respondem a estes medicamentos podem considerar, se possível, o transplante.

O transplante alogênico é menos bem sucedido para a leucemia mielóide crônica blástica do que para outras fases e a taxa de sobrevivência a longo prazo é inferior a 10%. Ainda assim, é a única opção conhecida que pode tratar a doença. É mais provável que seja eficaz se a leucemia mielóide crônica voltar para a fase crônica, antes do transplante.

Como a maioria dos doentes com leucemia mielóide crônica blástica não é curável, o

tratamento paliativo é o mais aplicado. (<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-da-leucemia-mielóide-cronica-por-estagio/7997/338/> - acessado em 22/09/2015).

6.0 MONITORANDO OS REUSLTADOS DO TRATAMENTO

Tanto quanto o início do tratamento, o acompanhamento do paciente é de extrema importância. São feitos exames regularmente, geralmente o hemograma é pedido mais freqüentemente e a PCR para a quantificação do gene BCR-ABL a cerca de 3 em e meses após o início do tratamento com um inibidor de tirosina-quinase. Se os resultados dos exames forem satisfatórios, o tratamento se mantém com o mesmo medicamento. Por outro lado, caso o medicamento não esteja propiciando a resposta esperada, pode ser necessário o uso de uma nova droga.

Se a leucemia mielóide crônica estiver respondendo bem ao tratamento, 3 meses após o início do o paciente deve ter:

Resposta hematológica completa, e alguns tipos de respostas citogenética, e/ou redução de no mínimo 90% no número de cópias do gene BCR-ABL no exame de PCR.” (WWW.oncoguia.com.br – acessado em 20/08/2015)

Se o tratamento estiver respondendo bem, 18 meses após o início, o paciente deve ter: Resposta hematológica completa, e resposta citogenética completa, e/ou resposta molecular maior.” (WWW.orcoguia.com.br – acessado em 20/08/2015)

Lembrando que o tratamento não cura a doença, pois se o paciente deixa de fazer uso da medicação, as células BCR-ABL e a leucemia mielóide crônica voltam em mais da metade dos doentes.

7.0 CONCLUSÃO

Com base nos informações desde estudo, concluímos que a LMC, quando descoberta em sua fase indolente, como geralmente acontece, possibilita ao doente um tratamento mais brando, já que sua alteração cromossômica peculiar possibilitou o avanço do seu tratamento com a criação de drogas alvo - específicas. O prognóstico nesta fase é bom, pois há boa resposta aos medicamentos. Porem o doente deve continuar o tratamento indefinidamente, pois sabemos que não há cura, apenas o controle.

Já quando ocorre a evolução da doença para as fases mais graves, o tratamento já se torna mais difícil, pois a resposta as medicações cai drasticamente, o que propicia um prognóstico muito desfavorável, sendo mais aplicável nesta fase apenas um tratamento paliativo.

A ciência já avançou muito desde o descobrimento desta doença, continuemos a ter esperança que um dia seja descoberta a cura ou uma maneira de evitá-la.

REFERÊNCIAS

- ABRALE – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOCMAS E LEUCEMIAS:** Leucemia mieloide Crônica. Disponível em <http://www.abrale.org.br/pagina/leucemia-mieloide-cronica-lmc>. Acessado em 20/07/2015.
- BAIN B.J. Células Sanguíneas Um Guia Prático.** 2ed. Porto Alegre, RS: Artes Médicas, 1997. p. 296-301
- DELAMAIN MT;CONCHON, M. Rev Bras Hematol Hemoter.** inibidores de tirosino quinase de segunda geração. 2008;30(1):37-40
- GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D. Rotinas em oncologia.** Porto Alegre, RS: Artmed, 2008.
- INSTITUTO ONCOGUIA - Tratamento Quimioterápico para a Leucemia Mieloide Crônica (LMC).** Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-quimioterapico-para-a-leucemia-mieloide-cronica-lmc/1654/338/>. Acessado em 22/07/2015.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Cancer: Tipos de Câncer.** Disponível em:<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>>. Acesso em: 05/07/2015.
- MASSUMOTO, C.; MIZUKAMI, S.. Transplante Autólogo de Medula Óssea e Imunoterapia Pós-Transplante.** Medicina, v. 33, p. 405-414, 2000.
- NAUOM P.C.;NAOUM F.A. Leucócitos, Hematologia Laboratorial.** 3ed. São José do Rio Preto – SP. 2015. p. 98-103.
- OLIVEIRA, R. A. G. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais.** São Paulo, SP: Roca, 2004
- SILVEIRA C.M.;MELO M. Laboratório de Hematologia Teorias, Técnicas a Atlas.** 1 ed. Rio de Janeiro RJ: Rúbio, 2015. p. 127.
- TODARO J.; FERREIRA E.; HAMERSCHLAK N.;SIMIN S.D.;KUTNER J.M. et al. Imatinib melhora a taxa de sobrevivência de pacientes com LMC na fase acelerada: Acompanhamento de 48 meses.** Einstein. São Paulo S.P. 2006; 4(1):16-21.