

Fundamentos Clínicos e Laboratoriais para o diagnóstico diferencial de Leucemia Mielóide Crônica com Reação Leucemóide

Resumo

A leucemia mielóide crônica é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada pela proliferação excessiva de células da série mielóide, associada a uma alteração citogenética específica conhecida com cromossomo Philadelphia e tem como diagnóstico diferencial a reação leucemóide, definida por qualquer condição benigna que simula, até certo ponto, um processo leucêmico, onde ambas cursam com leucocitose e desvio à esquerda. Dosagens de leucócitos totais a cerca de $50.000/\text{mm}^3$ podem gerar uma confusão entre as situações descritas. O artigo descreve os parâmetros clínicos laboratoriais que auxiliam a diferenciação de leucemia mielóide crônica e processo reacional e demonstra sua relevância. A conclusão da investigação diagnóstica é determinada pelos critérios e por significativas ressalvas.

Introdução

Leucocitose é o termo a que se refere a uma contagem leucocitária acima de $11,0 \times 10^9/\text{L}$, o aumento anormal de leucócitos circulantes que são formados por neutrófilos, eosinófilos, monócitos, basófilos e linfócitos, ocorre em resposta a vários estímulos. Os leucócitos são produzidos pela medula óssea em resposta a estímulos específicos e no caso dos linfócitos que são formados também no timo, linfonodo e baço em resposta a estímulos de antígenos (CECIL, 2005).

A leucocitose é um achado comum laboratorial e importante na prática clínica, as células jovens aparecerem no sangue periférico por estímulos ou por solicitação maior e dá-se o nome de desvio à esquerda. Em algumas circunstâncias o desvio à esquerda é intenso com uma contagem de leucócitos acentuada, excedendo 25 a $30 \times 10^9/\text{L}$ são denominadas de reação leucemóide. A resposta da medula óssea saudável a citocinas liberadas por células auxiliares, como macrófagos, linfócitos e células estromais, em consequência de uma infecção ou trauma refletem reações leucemóides (CECIL, 2005; VERRASTRO, 2005).

Na reação leucemóide a leucocitose excessiva é a cerca de $50 \times 10^9/\text{L}$ com desvio à esquerda e podem ser neutrofilicas, eosinofílicas, linfocíticas ou monócíticas, dependendo da célula predominante. A reação leucemóide neutrofilica pode ocorrer em situações como hemólise, hemorragias, doença de Hodgkin, mielofibrose, infecções

(principalmente tuberculose), queimaduras graves, eclâmpsia e determinadas intoxicações (HENRY, 2008).

Em algumas infecções bacterianas a resposta imunológica é exacerbada e o aumento da contagem de leucócitos totais atingem níveis observados em processos leucêmicos. O achado de neutrofilia com desvio à esquerda escalonado é freqüente nestes leucogramas, e em casos graves é possível a presença de promielócitos e mieloblastos circulantes. (NAOUM, 2010).

Nos casos em que a leucocitose é leve ou moderada por volta de 50.000/mm³, pode se tornar difícil a distinção entre processo reacional e distúrbio neoplásico. As células presentes nas duas situações podem ter morfologia semelhante. A evolução do paciente e a história clínica devem ser acompanhadas para determinar a etiologia da leucocitose com desvio à esquerda (NAOUM, 2008; VERRASTRO, 2005).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, apresentando leucocitose com desvio à esquerda, a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) e esplenomegalia. O cromossomo philadelphia é resultante de uma translocação entre os braços longos de 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL com atividade aumentada de tirosino quinase. A hiperatividade desta proteína desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores de apoptose, que são os responsáveis pela oncogênese inicial da doença (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

A LMC acomete adultos com idade de 40 a 50 anos, com discreta freqüência para o sexo masculino e raro antes dos 20 anos. A LMC atípica e a leucemia neutrofilica crônica são formas variantes com a ausência do cromossomo philadelphia na citogenética (NAOUM, 2010). Outra manifestação infrequente, é a LMC em crianças e adolescentes menores de 15 anos que representam 2 a 3 % das leucemias nesta faixa etária. Os dados demonstram que estas ocorrências são determinadas em 80% dos casos em maiores de 4 anos, 60% destes em maiores de 10 anos e restrita contagem em lactentes menores de 2 anos (LEE, 2008). A exposição a radiação ionizante é o único fator de risco conhecido para leucemia mielóide crônica (NAOUM, 2010; LEE, 2008).

Os sintomas iniciais da leucemia mielóide são letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia e esplenomegalia. Em 50% dos casos da doença o paciente é assintomático e é diagnosticado em consequência de exames realizados por outros motivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A doença possui três etapas evolutivas: fase crônica, fase acelerada ou de transformação e fase blástica ou aguda

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A fase crônica tem duração variável e transitória, e pode evoluir para crise blástica, sendo o quadro clínico semelhante ao da leucemia aguda. A presença de 30% a 40% de blastos na medula caracteriza essa crise. As células blásticas também podem infiltrar nos linfonodos, pele, nos ossos ou mesmo no sangue periférico. (HEMATOLOGIA, 2012).

O diagnóstico laboratorial da LMC é realizado por hemograma, mielograma, citogenética e biologia molecular. O hemograma caracteriza-se por leucocitose de 50.000 a 200.000/mm³, podendo atingir valores acima de 600.000/mm³, acompanhada de predomínio de granulócitos com desvio à esquerda até mieloblastos, frequentemente não escalonado. A avaliação citogenética é fundamental e marcada pela presença em 95% dos casos do cromossomo Philadelphia. O mielograma encontra-se geralmente hiper celular devido a hiperplasia da série granulocítica. Na biologia molecular é realizada a pesquisa da expressão molecular do gene BCR ABL. (NAOUM, 2010; MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2013).

Fundamentos Clínicos Laboratoriais

As reações leucemóides apresentam achados citológicos secundários à infecção como desvio à esquerda escalonado e granulações tóxicas, entretanto nas leucemias os leucócitos apresentam sinais de displasias e frequentemente o desvio à esquerda não escalonado (NAOUM, 2010).

A febre e as manifestações agudas e subagudas de uma inflamação, a leucocitose a cerca de $50 \times 10^9/L$ e o curso da neutrofilia ligado a resolução da redução da doença subjacente são comuns nas reações leucemóides. Raramente verifica-se a esplenomegalia, a presença de basofilia no sangue periférico e o desvio à esquerda até blastos. A leucometria nos processos reacionais é moderada, sem ocorrência de anemia, eosinofilia e as plaquetas apresentam-se entre $200-450 \times 10^3/mm^3$. Alterações granulocíticas, como granulações tóxicas e corpos de döhle ajudam a diferenciar a reação leucemóide de LMC (CECIL, 2005; HENRY, 2008; HOFFBRAND, 2013; NAOUM, 2010).

Nas reações leucemóides a enzima fosfatase alcalina está presente e muito positiva nas células maduras granulocíticas normais, especialmente no neutrófilo segmentado. Na Leucemia Mielóide Crônica, em mais de 90% dos pacientes, a fosfatase alcalina está ausente ou fracamente positiva em consequência dos neutrófilos serem

provenientes de células de um clone maligno. (CECIL, 2005; HENRY, 2008; NAOUM, 2010; VERRASTRO, 2005)

A LMC caracteriza por um marcador citogenético específico, o cromossomo philadelphia, presente na maioria dos casos, o cromossomo é resultante de uma translocação dos genes 9 e 22 que dão origem a sequência BCR ABL. A esplenomegalia é achado importante estando relacionada com a perda de peso, a anemia ocorre de caráter normocítico e normocrômico, a presença de basófilos e eosinófilos podem estar normal ou aumentada, a leucometria é acentuada e podendo exceder a $80 \times 10^9/L$, a contagem de plaquetas é maior que 600 ou menor que $50 \times 10^3/mm^3$, a presença de febre ou outras manifestações de inflamação aguda e subaguda são raras e o curso natural da neutrofilia é de aumento lento e progressivo com o tempo (CECIL, 2005; HENRY, 2008; NAOUM, 2010).

Existem exceções em relação aos parâmetros clínicos laboratoriais descritos, dentre estas estão os pacientes com reações leucemóides associadas a determinados cânceres, pacientes com LMC que também podem desenvolver infecções mesmo que essa possibilidade ocorra quando o processo inflamatório se resolve e a neutrofilia não, pacientes com reações alérgicas agudas e pacientes com doenças parasitárias. As dosagens de fosfatase alcalina também podem ser normais em alguns pacientes com leucemia mielóide crônica, particularmente após a esplenectomia (CECIL, 2005).

Conclusão

Ao avaliar o elenco de parâmetros clínicos laboratoriais constata-se o quanto é fundamental para discernimento entre leucemia mielóide crônica e reação leucemóide. Apesar da consagração dos critérios de diferenciação há eventos em que se torna essencial a observação de elementos que configuram exceções às quais moldam o raciocínio para elucidação da investigação diagnóstica.

Referências Bibliográficas

- Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(Supl.1):3-7p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Condutas do INCA - Leucemia Mielóide Crônica. Rev Bras Cancerologia. 2003;49(1):5-8p.
- Naoum FA, Naoum PC. Hematologia Laboratorial Leucócitos. Academia de Ciência e Tecnologia. 2010; 98-104p.

- Naoum, FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. Atheneu. São Paulo. 2010; 99-101, 138-139p.
- Henry, JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. Manole. Barueri, SP, 20ª edição. 2008; 693,699-700p.
- Lee, MLM. Leucemia Mielóide Crônica em Pediatria. Perspectivas atuais. Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.2008. 30 (Suppl.1): 59-65p.
- Cecil, RL., Goldman, L.; Ausiello, Dennis et al. Cecil Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 2 vs. 1141-1145p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde. Portaria nº1.219 de 04 de novembro de 2013. Diário Oficial da União nº215.05/03/13. Seção I. 45p.
- Verrastro T, Lorenzi TF, Neto SW. Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 21-22p.
- Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. Tradução e revisão técnica: Renato Failace. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 117 p.
- Hematologia. Vários Colaboradores. São Paulo: DCL, 2012. 105-110p.