

Academia de Ciência e Tecnologia

Aluna: Lisandra de Freitas Bazan

Leucemia Mielóide Crônica

São José do Rio Preto - SP

2015

Resumo

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC), cuja incidência é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes por ano, corresponde de 15% a 20% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. A doença evolui em três fases: crônica, acelerada e aguda. Na fase crônica (FC) ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (fase acelerada - FA) e progride para uma leucemia aguda (crise blástica - CB). Nesse artigo discutimos a história natural, as definições das fases da doença, os sinais clínicos, o diagnóstico laboratorial e o tratamento da LMC, através de revisões bibliográficas, com o objetivo de esclarecer e levar ao conhecimento de Leucemia mielóide crônica.

Introdução

Leucemia é o câncer das células brancas do sangue (leucócitos), que se origina na medula óssea, de origem na maioria das vezes, desconhecida.

As leucemias se dividem nos dois principais grupos de leucócitos:

- *Leucemia linfóide* - Tem comprometimento da linhagem linfóide
- *Leucemia mielóide* - Tem comprometimento da linhagem mielóide

Patologicamente a leucemia é dividida em:

- *Leucemia aguda* - Caracterizada pelo crescimento rápido de células imaturas do sangue.
- *Leucemia crônica* - Caracterizada pelo aumento de células maduras, mas anormais.

Isso gera quatro tipos de leucemias:

- Leucemia Linfóide Aguda (LLA).
- Leucemia Linfóide Crônica (LLC).
- Leucemia Mielóide Aguda (LMA).
- Leucemia Mielóide Crônica (LMC).

Discutiremos aqui a leucemia mielóide crônica (LMC). A LMC é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada por leucocitose devido a proliferação de granulócitos em todos os estágios de maturação. Fatos importantes que marcaram o estudo da LMC foram a descoberta do cromossomo Philadelphia (Ph) em 1960 e a identificação do gene quimérico BCR-ABL em 1986. As LMC ocorrem mais frequentemente na meia idade, e a maioria dos pacientes apresenta uma substituição da medula normal por células com um cromossomo anômalo do grupo G, o cromossomo Filadélfia ou Ph (Figura 1.0). Esta é resultado de uma translocação recíproca envolvendo a banda q34 do cromossomo 9 e a banda q 11 do cromossomo 22. O oncogene celular c-ABL, que codifica uma proteína tirosina cinase (TPK), é translocado para uma região do cromossomo 22 contendo um conjunto de pontos de quebra (BCR). Parte do BCR (a região 5') permanece no cromossomo 22 e a região 3' é deslocada para o cromossomo 9 juntamente com o oncogene c-SIS (que codifica uma proteína com alto grau de homologia a uma das duas subunidades do fator de crescimento derivado das plaquetas). Como resultado da translocação para o cromossomo 22, forma-se um mRNA BCR/c-ABL quimérico (figura 1.1), que resulta na síntese de uma proteína de 210 kDa, com atividade TPK altamente potencializada se comparada com o produto de 145 kDa do oncogene c-ABL (Figura 1.2). Esta fusão pode ser detectada pelo método de fluorescente *in situ*.

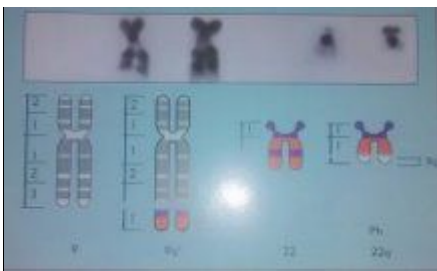


Figura 1.0: LMC: cariótipos parciais da banda G de cromossomos 9 e 22; o membro à direita de cada par mostra o resultado da translocação recíproca.

A LMC Ph⁻ também apresenta uma translocação do c-ABL para o cromossomo 22, rearranjo da região BCR e a presença da cinase de 210 kDa. Os casos que não apresentam estas características podem ser variantes de mielodisplasias.

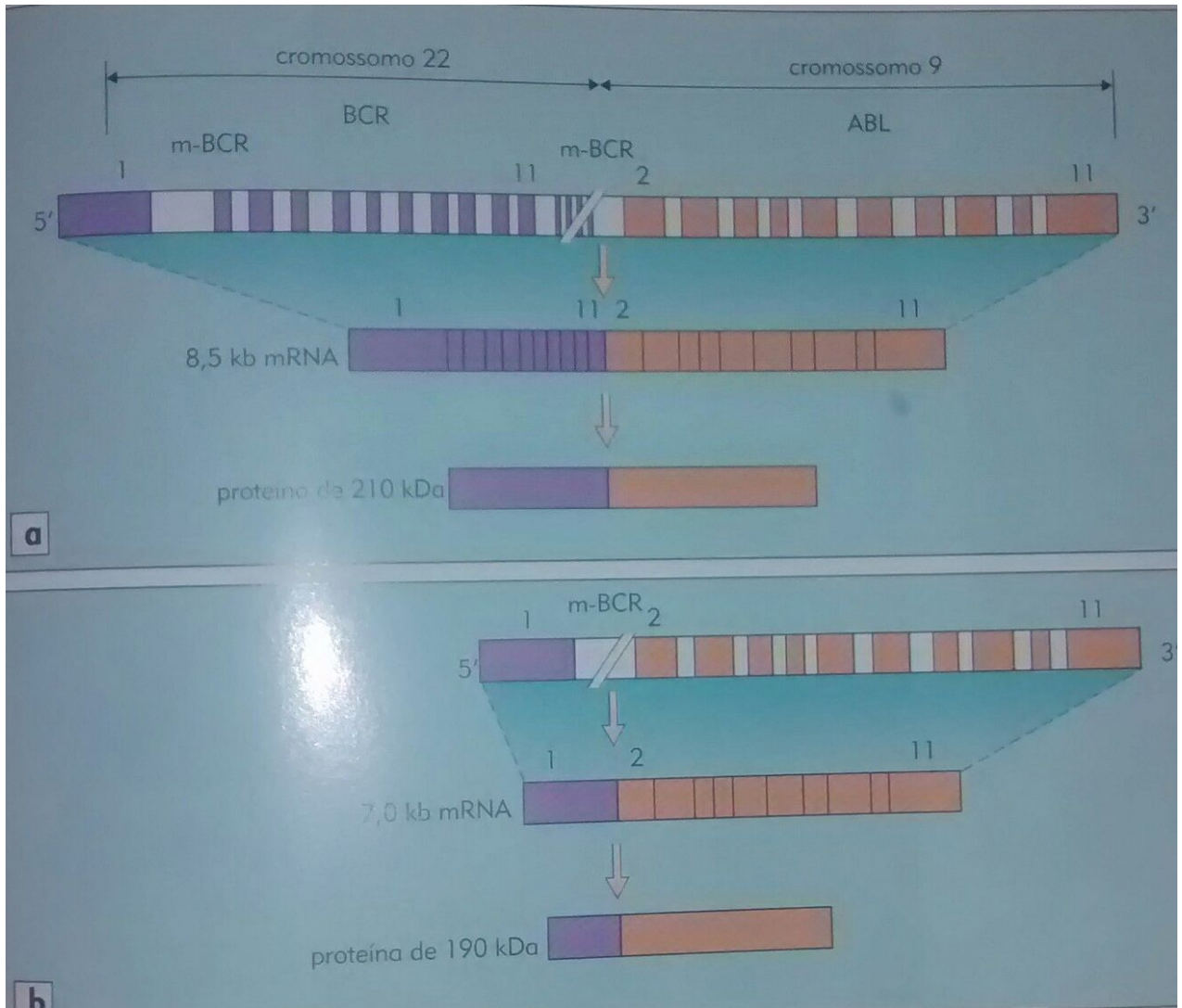


Figura 1.1a e b LMC:

(a) mRNA quimérico BCR-c-ABL codificado parcialmente pela BCR (região do grupo de pontos de quebra) do cromossomo 22 e parcialmente pelo oncogene c-ABL translocado do cromossomo 9 para o cromossomo 22. O ponto de quebra quase sempre localiza-se na região maior do BCR (M-BCR), uma região de 5-6 kb, 3' ao exon 11. Os exons pequenos, numerados b_1 , b_2 , b_3 , etc, ocorrem na região M-BCR, e o ponto de quebra normalmente situa-se entre b_3 e b_4 ou b_2 e b_3 , originando os genes de fusão b_3a_2 ou b_2a_2 , respectivamente. O mRNA de 8,5 kb resultante é representado como uma proteína de 210 kDa (p210).

(b) Na leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph⁺, o ponto de quebra pode estar na região M-BCR, mas também pode ocorrer no primeiro intron, a região BCR menor (m-BCR). O gene de fusão é denominado e_1a_2 , e gera um mRNA de 7,0 kb que codifica uma proteína de 190 kDa (p190).

Há casos de LLA Ph⁺ que apresentam uma anomalia molecular semelhante aquela típica de LMC Ph⁺, embora alguns casos apresentem um ponto de quebra no cromossomo 22 fora da região BCR, mas no primeiro intron do gene (ponto de quebra menor ou m-BCR). Nestes casos, o produto do gene translocado c-ABL é uma proteína de 190 kDa também com atividade TPK potencializada. (Figura 1.3)

Padrões de envolvimento do cromossomo Filadélfia	
Condição	Padrão
Normal	Ph ⁻ , BCR ⁻ → 145 kDa TPK
Leucemia mielóide crônica	Ph ⁺ , BCR ⁺ → 210 kDa TPK
	Ph ⁻ , BCR ⁺ → 210 kDa TPK
	Ph ⁻ , BCR ⁻ → 145 kDa TPK (casos atípicos; mielodisplasia?)
Leucemia Linfoblástica aguda	Ph ⁺ , BCR ⁺ → 210 kDa TPK (transform. blástica de LMC?)
	Ph ⁺ , BCR ⁻ → 190 kDa TPK (de novo LLA?)
	Ph ⁻ , BCR ⁻ → 145 kDa TPK (de novo LLA?)

Figura 1.2 LMC: padrões de envolvimento do cromossomo Ph, da região BCR (5,8 Kb) e da TPK c-ABL nas LMC e LLA. (BCR⁺, rearranjo na região 5,8 kb de BCR.)

Incidência

A incidência da LMC é de 1 a 1,5 casos para cada 100.000 habitantes, corresponde de 15% a 20% das leucemias e não varia substancialmente nas diferentes regiões geográficas do planeta. Essa doença acomete principalmente adultos, com maior frequência entre 40 e 50 anos de idade, sendo rara antes dos 20 anos de idade. A LMC é discretamente mais frequente em pacientes do sexo masculino. O risco de desenvolver LMC é maior em pessoas expostas a altas doses de radiação, como foi observado nos sobreviventes das cidades atingidas pelas bombas atômicas lançadas em 1944 no Japão. Entretanto, não se identifica nenhum fator predisponente na maioria dos indivíduos com LMC.

Classificação da LMC

Embora a doença seja relacionada à presença de uma única alteração gênica, o quadro clínico é heterogêneo, tanto na apresentação clínica quanto na evolução. Classicamente, a doença evolui em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). Na FC ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação, sendo a doença facilmente controlada. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (FA) e progride para uma leucemia aguda ou CB.

Fase crônica

Ao diagnóstico, cerca de 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos. A apresentação clínica clássica é de esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e leucocitose com desvio à esquerda. O sangue periférico tem, caracteristicamente, desvio à esquerda com predomínio de granulócitos neutrófilos, havendo aparecimento de células granulocíticas mais imaturas como mieloblasto, promielócito, mielócito e metamielócito. A maioria dos pacientes têm basofilia e eosinofilia. Pode haver discreto aumento de monócitos e podem ser vistos, ocasionalmente, eritroblastos e núcleos ou fragmentos de megacariócitos no sangue periférico. Ao diagnóstico, a hemoglobina pode ser normal ou pode haver discreta anemia, e o número de plaquetas é geralmente normal ou elevado, havendo plaquetopenia ao diagnóstico em 5% dos casos. Caracteristicamente, a fosfatase alcalina intraleucocitária é baixa em 90% dos pacientes na fase crônica, elevando-se na FA e na CB. Alguns autores descrevem diferenças na apresentação clínica, relacionadas à alteração molecular presente. Pacientes com proteína BCR-ABL p210 têm o quadro clássico de apresentação clínica, enquanto o pequeno número de pacientes que apresentam proteína BCR-ABL p190 têm maior número de monócitos, e pacientes com BCR-

ABL p230 têm a rara variante neutrofílica. A medula óssea é intensamente hiperclular, com predomínio de granulócitos e relação grânulo-eritoblástica acima de 10:1. O número de megacariócitos pode ser normal ou aumentado, sendo geralmente de tamanho menor que o normal e hipolobulados. Habitualmente não se observa displasia na fase inicial da doença. É importante biopsiar a medula óssea ao diagnóstico para avaliar a presença de fibrose, que é pouco frequente nessa fase, mas pode surgir com a progressão da doença. A reticulina está aumentada em 40% dos pacientes ao diagnóstico e, geralmente, está relacionada à hiperplasia megacariocítica, acentuada esplenomegalia e maior intensidade de anemia. Após um período de tempo, que pode variar de três a cinco anos, a LMC evolui da fase crônica para um período de doença mais avançada e de difícil controle, chamado de FA, e desta para a CB. Algumas vezes pode ocorrer a evolução da FC diretamente para a CB.

Fases avançadas

Os critérios que definem as fases avançadas da LMC variam na literatura e ainda permanecem motivo de controvérsia, apesar da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que define critérios para as três fases da doença (Tabela 1). Quando a doença não é controlada, ocorre a evolução para FA e, posteriormente, transformação em CB.

Fase acelerada

Diversas definições de FA foram descritas nos últimos vinte anos. As mais populares (Tabela1) são as do M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), usada em estudos com interferon alfa e em estudos com imatinibe, a classificação da International Blood and Marrow Transplantation (IBMTR) e a classificação da OMS. Em todas essas definições, existem critérios objetivos, como o número de blastos, basófilos e presença de evolução clonal, e outros de características mais subjetivas, como leucocitose persistente e esplenomegalia não responsiva ao tratamento. Poucos estudos realizados com inibidores da tirosino quinase utilizaram a classificação da OMS para FA. Um estudo de Cortes et al, de 2006, com pacientes tratados apenas com imatinibe, classificou-os conforme critérios da OMS e comparou a evolução destes pacientes e as taxas de resposta citogenética e sobrevivência com as duas classificações. Nesse estudo, dos 809 pacientes avaliados, 78 (10%) mudaram de fase com a reclassificação de acordo com a OMS. As taxas de resposta citogenética completa (RCC) aumentaram em pacientes em FC reclassificados conforme a OMS e o mesmo ocorreu com a sobrevivência global. Na FA não houve alteração nas taxas de RCC e sobrevivência. Pacientes com porcentagem de blastos entre 20% a 29%, considerados em CB pela classificação da OMS, tiveram resposta citogenética e sobrevivência significativamente melhores, quando comparados com pacientes com blastos $\geq 30\%$. Baseado nesses resultados, o grupo do MDACC propõe novos critérios para classificação de FA e CB (Tabela 2), com o argumento de que as classificações anteriores foram feitas antes do advento dos inibidores da tirosino quinase e antes do imatinibe ser adotado como terapia de primeira linha para pacientes com LMC. Vários estudos fizeram a mesma comparação entre classificações diferentes, observando mudanças no prognóstico, embora o número de pacientes que mudaram de fase seja pequeno para que se possam tirar conclusões adequadas. Alguns autores prevêm que a FA se tornará cada vez mais infreqüente na era dos inibidores da tirosino quinase. De fato, o conceito de FA tem mudado desde que os estudos dessas drogas se iniciaram. Alguns autores não mais consideram a evolução clonal ao diagnóstico como definição de FA. O mesmo ocorre com a falha na resposta ao tratamento e com a presença de fibrose na medula óssea. A maioria dos grupos classifica os pacientes em FA quando há evolução clonal, mas a classificação da OMS aceita que a evolução clonal é

significativa de FA apenas quando surge no decorrer do tratamento e não ao diagnóstico. Quanto à falha na resposta ao tratamento inicial, nenhuma classificação específica tipo, tempo e dose do tratamento utilizado, o que torna esse parâmetro muito subjetivo. Pacientes com LMC raramente são diagnosticados em FA e, com o sucesso dos inibidores da tirosina quinase, o número de pacientes que evoluem da FC para a FA tende a reduzir drasticamente. Resultados publicados no estudo IRIS mostram que pacientes tratados com imatinibe em primeira linha evoluem para CB e FA em 1,5% dos casos no primeiro ano, 2,8% no segundo, 1,6% no terceiro, 0,9% no quarto e 0,6% no quinto ano. Mesmo com o surgimento do imatinibe, a sobrevivência de pacientes em FA é de apenas um a dois anos.

Crise blástica

Na CB o quadro é mais exuberante e mais fácil de identificar, embora alguns pontos permaneçam controversos e pouco compreendidos. Um deles é quanto ao número de blastos, sugerindo alguns autores que se considere CB quando o número de blastos é $\geq 30\%$ ou quando a soma de promielócitos e blastos for $\geq 30\%$ (Tabela 1). A classificação da OMS determina que se considere CB quando o número de blastos for $\geq 20\%$. O estudo de Cortes et al mostrou que pacientes com blastos entre 20% e 29% têm resposta citogenética e sobrevivência significativamente melhores que pacientes com número de blastos $\geq 30\%$. Nesse ponto, é importante lembrar que o número de blastos é uma variável contínua e que qualquer ponto de corte será sempre arbitrário. As classificações geralmente não distinguem entre CB linfóide ou mielóide, mas esta certamente é uma variável importante do ponto de vista da biologia da doença. Em 70% dos casos de CB, a transformação é mielóide, e em 20% a 30%, linfóide, raramente bifenotípica ou bilinhagem, embora esse tipo de leucemia seja mais frequente nas CB de LMC do que nas LMA de novo. Na CB mielóide (CBM), a transformação pode ocorrer em múltiplas linhagens ou predominar em uma linhagem: mieloblástica, eosinofílica, basofílica, monocítica, megacarioblástica, eritroblástica ou combinação destas.

A CB linfóide (CBL) pode surgir subitamente, sem ser precedida pela FA, e nela geralmente não ocorre displasia e nem basofilia. A CBL é mais frequentemente de célula B precursora ou comum, raramente de célula T. Anormalidades citogenéticas adicionais podem ocorrer meses antes da CB, sendo as mais frequentes: +8 (34%), +Ph(31%), i(17q)(21%), +19(13%), -y (9%), +21 (7%), +17(6%), -7(5%). Aberrações moleculares têm sido descritas, como hipossupressão MYC e EVII, mutação RAS e mutação e amplificação do BCR-ABL. Anormalidades do P53 são geralmente associadas com CBM e anormalidades RB1 com CBL ou megacarioblástica. A patofisiologia da CB ainda não está totalmente elucidada, mas alguns modelos têm sido propostos nos últimos anos. Sabe-se que o BCR-ABL é direta ou indiretamente responsável pela progressiva instabilidade genômica e por mudanças epigenéticas que ocorrem na célula primordial ou numa célula mais madura na LMC. A intensidade da instabilidade genômica é proporcional à intensidade da atividade da quinase BCR-ABL. A célula primordial da LMC é a que responde mais tardiamente às terapias dirigidas ao ABL e, provavelmente, serve de reservatório para a progressão da LMC. A associação destas alterações leva à perda da capacidade de diferenciação e à evolução para uma doença mais agressiva, concluindo que frente às novas opções terapêuticas disponíveis atualmente para a LMC, é importante que sejam adotados critérios uniformes e menos subjetivos para classificação da doença, que possam ser usados em estudos clínicos com qualquer opção terapêutica. Uma opção viável é a sugerida pelo grupo do MDACC (Tabela 2). A nova classificação da OMS, anunciada para 2008, talvez possa resolver algumas controvérsias, mas a identificação de características moleculares

poderá estabelecer melhor a classificação e o prognóstico da LMC na era dos inibidores de tirosino-quinase.

Tabela 1. Comparação das três classificações da leucemia mielóide crônica em fase acelerada

	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	≥ 15	≥10	10-19
Blastos + Promielócitos (%)	≥30	≥20	NA
Basófilos (%)	≥20	≥20	≥20
Plaquetas (/mm ³)	<100.000	Aumento ou diminuição persistente independente do tratamento	<100.000 ou >1.000.000
Leucócitos (/mm ³)	NA	Difícil controle	NA
Anemia	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
Esplenomegalia	NA	Em aumento	NA
Citogenética	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal
Outros	NA	Sarcoma granulocítico, fibrose	Proliferação de megacariócitos, fibrose

MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; IBMTR: Internacional Bone Marrow Transplant Registry; NA: não se aplica.

Tabela 2. Critérios para definição de fase da leucemia mielóide crônica propostos pelo MDACC

Fase crônica
Baixo risco: <10% de blastos no sangue e na medula óssea <20% de basófilos no sangue ou na medula óssea Evolução clonal ao diagnóstico
Alto risco: Plaquetas >1.000.000m ³ antes do tratamento Evolução clonal surgida no decorrer do tratamento
Fase acelerada
10% a 29% de blastos no sangue ou na medula óssea Esplenomegalia persistente Leucócitos > 100.000/mm ³ ou plaquetas > 1.000.000/mm ³ apesar do tratamento Plaquetas < 100.00/mm ³ , sem relação com o tratamento ≥ 20% de basófilos no sangue ou na medula óssea Blastos + Promielócitos ≥30%
Crise Blástica
≥30% de blastos no sangue ou na medula óssea Doença extramedular

MDACC: MD Anderson Cancer Center

Sinais Clínicos

Atualmente, a maioria dos casos de LMC é diagnosticada acidentalmente, antes da ocorrência de manifestações clínicas decorrentes da doença. Nos países desenvolvidos, metade dos pacientes é diagnosticada dessa forma.

Como já foi dito a doença apresenta três fases de evolução:

1) Fase benigna ou crônica:

O início das manifestações clínicas geralmente é precedido por uma fase silenciosa com meses ou anos de duração. Em cerca de 50% das vezes o diagnóstico é feito antes de qualquer manifestação.

Os primeiros sintomas são letargia, fraqueza muscular, suores durante a noite e perda de peso. Alguns pacientes referem desconforto abdominal causado por aumento de volume do baço que, às vezes, chega a ocupar todo o lado esquerdo do abdômen.

Ocasionalmente, pequenos cortes podem provocar sangramentos persistentes, e traumatismos insignificantes dar origem a manchas roxas na pele (hematomas). Em situações menos freqüentes pode haver febre e crescimento de ínguas (linfonodos) no pescoço, nas axilas e nas virilhas.

2) Fase acelerada

É caracterizada pela multiplicação mais rápida das células malignas. Há aumento significativo de glóbulos brancos no sangue, principalmente às custas de formas imaturas (blastos).

Se não houver tratamento, a anemia se acentua, bem como o crescimento do baço e dos linfonodos. A sintomatologia de fraqueza, astenia, sudorese noturna e a perda de peso ficam mais intensas.

3) Fase blástica

Os sintomas pioram e a doença se torna altamente agressiva: os blastos (células indiferenciadas da medula óssea que dão origem aos diferentes tipos de células do sangue) invadem a circulação e passam a constituir 30% ou mais dos glóbulos brancos presentes. Surgem infiltrados de células leucêmicas em vários tecidos, os linfonodos aumentam, o baço atinge suas maiores dimensões. A anemia exige transfusões de sangue freqüentes; infecções generalizadas e hemorragias colocam a vida em risco.

Diagnóstico laboratorial

Na LMC, a principal alteração no hemograma é a leucocitose, que varia de 50.000 a 200.000/mm³, podendo atingir valores superiores a 600.000/mm³. A leucocitose está geralmente acompanhada por predomínio de granulócitos, com desvio à esquerda que passa por todas as formas precursoras granulocíticas até mieloblastos. Frequentemente o desvio à esquerda presente na LMC não é escalonado, ou seja, não obedece a ordem natural de maturação das formas precursoras dos granulócitos; porém, a presença de desvio escalonado não exclui a suspeita da doença. A citologia do esfregaço sanguíneo é fundamental e revela sinais de displasia variável na série granulocítica em boa parte dos casos de LMC. É comum a presença de eosinofilia e basofilia que, quando intensas, são indicativas de progressão da doença. O hemograma pode revelar ainda anemia de intensidade leve a moderada, geralmente do tipo normocítica e normocrômica. É frequente também a presença de plaquetose com valores próximos de 600.000/mm³, com plaquetas exibindo alterações morfológicas, porém a plaquetometria pode estar normal ou até diminuída em alguns casos.

No mielograma da LMC a medula óssea encontra-se geralmente hiper celular devido a hiperplasia da série granulocítica, o que acentua a razão entre séries granulocítica e eritróide (que normalmente é de 2:1) para > 3:1. A contagem diferencial do mielograma assemelha-se à obtida do sangue periférico. Megacariócitos são freqüentes identificados em número

aumentado na medulla óssea dos pacientes com plaquetose. A biópsia de medulla óssea revela o aspecto de doença mieloproliferativa crônica, demonstrando hiperplasia medular decorrente de hiperplasia mielóide, com poucos espaços preenchidos por gordura. Um dos pontos mais importantes da biópsia de medula óssea na LMC é a coloração da reticulina para demonstrar a presença de fibrose medular e identificar possível transformação para mielofibrose.

A avaliação citogenética na LMC é fundamental para o diagnóstico marcada pela presença do cromossomo Ph em mais de 95% dos pacientes. Esta alteração ocorre não só nos granulócitos, mas também nos precursores eritróides, nos megacariócitos e nos linfócitos. O cromossomo Ph 22 é o cromossomo 22 encurtado, resultante da translocação recíproca entre braço longo do cromossomo 9 e o braço longo do cromossomo 22. Essa translocação justapõe a sequência de DNA derivada do proto-oncogene Abelson (ABL) localizada normalmente no cromossomo 9 com a sequência denominada breakpoint cluster region (BCR) localizada no cromossomo 22. Em condições normais, a sequência ABL codifica de forma altamente regulada uma tirosina-quinase. As proteínas quinases são enzimas que transferem fosfato do ATP para aminoácidos específicos de determinados substratos protéicos, ativando-os e fazendo-os participar de vários processos biológicos, incluindo proliferação, diferenciação e morte celular. A proteína codificada pela sequência BCR-ABL do cromossomo Philadelphia é dotada de atividade tirosina-quinase autônoma e mais intensa do que o normal, promovendo fosforilação e ativação de substratos que atuam como mediadores da proliferação do setor mielóide, levando ao desenvolvimento da LMC.

Cromossomo Filadelfia

Os cromossomos presentes em cada uma de nossas células são como estantes de livros em cujas prateleiras estão ordenados os nossos genes. Na LMC, há um desarranjo nessa ordenação: é como se metade de um livro, que deveria estar na estante 9, fosse se juntar com a metade de outro da estante 22. Em linguagem genética, dizemos que ocorre uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Essa alteração é conhecida como cromossomo Filadélfia, nome da cidade na qual foi descrita pela primeira vez. Detectar a presença ou ausência do cromossomo Filadélfia nas células da medula óssea e do sangue é importante para documentar atividade ou remissão da doença em resposta ao tratamento.

Diagnóstico diferencial com reação leucemóide

As principais causas de leucocitose com desvio à esquerda são infecção, inflamação e neoplasia. Quando a leucometria encontra-se extremamente elevada não há muita dúvida quanto à etiologia neoplásica do processo. Entretanto, nos casos em que há discreta ou moderada leucocitose (até cerca de $50.000/\text{mm}^3$), o diagnóstico diferencial entre um processo neoplásico ou reacional pode ser difícil, por conta dessas situações, foi criado o termo reação leucemóide para definir qualquer condição benigna que mimetiza uma leucemia.

Evidentemente, que a clínica e o progresso do paciente são extremamente úteis na diferenciação entre as causas da leucocitose com desvio à esquerda entre infecciosa ou neoplásica. É importante destacar que as alterações citológicas são variáveis e, por vezes, indistinguíveis nessas duas situações.

Contudo, nas reações leucemóides são comuns os achados citológicos secundários à infecção como desvio à esquerda escalonado e grânulos tóxicos nos neutrófilos, já nas leucemias o desvio à esquerda são frequentemente não escalonado e os neutrófilos apresentam sinais

variáveis de displasia. Na época atual, há critérios clínicos e laboratoriais bem definidos para diferenciar reação leucemóide e LMC, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Critérios clínicos e laboratoriais para diferenciação entre LMC e reação leucemóide.

Critérios	LMC	Reação leucemóide
Esplenomegalia	Geralmente presente	Geralmente ausente
Leucometria	III	II
Plaquetas	>600 ou >50 x 10 ³ /mm ³	200-450 x 10 ³ /mm ³
Desvio à esquerda	Até blastos (1-5%)	Raramente até blastos
Basófilos e eosinófilos	Nº normal ou aumentado	Número normal
Fosfatase alcalina	Diminuído ou ausente	Normal ou aumentada
Intra-leucocitária		
Cromossomo Ph	Presente	Ausente
Anemia	Normocítica / Normocrômica	Ausente

I: aumento discreto; II: moderado; III : acentuado

Leucemia mielóide crônica do cromossomo Filadélfia-negativo

Alguns pacientes com patologia típicas são Ph⁻, mas análises moleculares permitem detectar os rearranjos BCR-ABL. Outros pacientes com patologia Ph⁻ e rearranjos BCR-ABL também negativos apresentam uma variante de LMC que geralmente esta associada com menor número de mielócitos, maior número de células monocitóides e neutrófilos atípicos no sangue periférico. Nestes casos, a anemia grave e trombocitopenia são mais frequentes do que na LMC clássica.

O prognóstico da LMC Ph⁻ BCR-ABL⁻ geralmente é pior do que para Ph⁺ BCR-ABL⁺ ou Ph⁻ BCR-ABL⁺. Uma forma juvenil de LMC Ph⁻ ocorre em crianças, frequentemente com marcante linfadenopatia e erupções eczematosas. Assim como na forma adulta de LMC Ph⁻BCR-ABL⁻, são encontradas diferenças morfológicas entre esta forma e a LMC clássica.

Tratamento

O tratamento da LMC inclui transplante de medula óssea, hidroxiuréia e esquemas terapêuticos baseados em Interferon-alfa (IFN-α), sendo hoje o transplante de medula óssea alogênico considerado o único tratamento curativo da LMC. Como a idade média do doente acometido inicialmente de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos do que 20% dos pacientes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica. Mais recentemente, foi desenvolvido e comercializado o Mesilato de Imatinibe

(STI- 571), um derivado do 2-fenil-amino- pirimidina e inibidor seletivo da BCR-ABL- tirosinocinase, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA-USA), após estudos de fases I e II, para o uso em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica resistentes ou altamente intolerantes a IFN- α . Já as recomendações dos consultores do National Institute for Clinical Excellence (NICE-UK) foram as seguintes: 1) doentes de LMC em fase de transformação; 2) uso restrito a pesquisa, para a LMC em fase crônica; e 3) manutenção de uso até decisão médica ao contrário, nos casos de doentes de LMC em fase blástica ou em fase crônica que já viessem tomando o Imatinibe.

Conclusão:

Com base nessa revisão bibliográfica concluímos que, a LMC é uma neoplasia maligna, com proliferação excessiva da linhagem mielóide, diagnosticada na maioria das vezes, em exames de rotina. Se caracteriza pela presença do cromossomo Ph e do gene quimérico BCR-ABL.

Hoje já possui tratamento alternativos com Imatinibe, mas ainda o único tratamento curativo é o transplante de medula óssea.

Referências Bibliográficas:

- Hoffbrand AV, Pettit JE. Color Atlas of Clinical Hematology, Manole, Barcelona, 2001
- Naoum FA, Naoum PC. Hematologia Laboratorial- Leucócitos, 2 edição, São Jose do Rio Preto, 2010
- Bernard J, Levy JR, Varet B, Clauvel JP, Rain JD, Sultan Y. Hematologia, Medsi, França, 2000
- Bortolheiro TC, Chiattonne CC. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2008; 30;(Supl.1): 3-7
- Dobbin JÁ, Gadelha MIP. Mesilato de Imainibe para tratamento de LMC; Revista Brasileira de Cancerologia; 2002; 48(3): 429-438
- Barboza LP, Souza JM, Simoes FV, Bragança IC, Abdelhay E. Análises dos transcritos da translocação t (9;22) em Leucemia Mielóide Crônica; Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2000; 22(2): 89-98
- <http://drauziovarella.com.br/crianca-2/leucemia-mieloide-cronica/em 01/05/2015>