

CRISES BLÁSTICAS LINFOIDES EM CASOS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Luna Garcia Daher

Graduação em Farmácia Generalista –
Centro Universitário Vila Velha.
Especialização em Vigilância Sanitária –
Pontifícia Universidade Católica de
Goiás.

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é considerada uma forma de síndrome mieloproliferativa, caracterizada pela propagação de células mieloides granulocíticas, que mantêm sua capacidade de diferenciação. O cromossomo Philadelphia (Ph) é característico dessa doença, sendo produto da translocação t(9;22) (q34;q11) e resultando na fusão dos genes ABL e BCR. A clínica e o diagnóstico se distinguem a depender do estágio da doença, já que há possibilidade de evolução para três fases: crônica, acelerada e blástica. Este estudo tem por objetivo discutir a evolução da LMC para a crise blástica (CB), especificamente a de origem linfoide. Serão destacadas as principais abordagens da doença, bem como os sintomas e os achados laboratoriais, que são extremamente importantes na elucidação do diagnóstico. Ainda serão abordados os principais recursos terapêuticos.

Palavras-chave: Leucemia Mieloide Crônica; Philadelphia; Crise Blástica; Linfoide.

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is considered a kind of myeloproliferative syndrome characterized by the spread of granulocytic myeloid cells, which maintain their differentiation capacity. The Philadelphia chromosome (Ph) is typical of the disease, being the product of the t (9; 22) (q34; q11) and resulting in the fusion of genes ABL and BCR. Symptoms and diagnosis differ depending on the stage of the disease since there is a possibility of developing into three phases: chronic, accelerated and blastic. This study aims to discuss the evolution of CML to blast crisis (BC), specifically of lymphoid origin. The key approaches on the disease will be highlighted, as well as the symptoms and laboratory findings, which are extremely important to the elucidation of diagnosis. The main therapeutic resources will be also addressed.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; Philadelphia; Blast crisis; Lymphoid.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença clonal maligna da célula pluripotente da medula óssea (*stem-cell*). Lorenzi (2006, p. 330) considera que “o clone anômalo originado dessa célula se expande e infiltra o parênquima medular, de modo lento mas progressivo, em detrimento da proliferação das células normais”. O diagnóstico é confirmado pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), “uma anormalidade citogenética adquirida, ou seja, a $t(9;22)(q34;q11)$, formando o rearranjo gênico BCR/ABL”. (FIGUEIREDO; KERBAUY; LOURENÇO, 2011, p. 481).

O resultado da fusão gênica BCR/ABL é uma proteína anormal, com intensa atividade tirosinoquinase, responsável pela proliferação celular desordenada.

Nota-se que a LMC apresenta três fases e suas manifestações clínicas dependem do estágio da doença. Normalmente se inicia pela fase crônica, com duração média de cinco anos, posteriormente evolui para a fase acelerada, a qual é mais curta e, por fim ocorre a crise blástica (CB).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que a CB ocorre quando o número de blastos é igual ou superior a 20% na contagem diferencial, seja na medula óssea ou no sangue periférico. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a LMC em fase blástica, resistente à terapia convencional, é agressiva e apresenta quadro clínico semelhante ao de leucemia aguda, resultando num curto período de sobrevida ao paciente. “Cerca de 75% das crises blásticas são mieloides (mieloblastos) e 25% são linfoides (blastos com morfologia e marcadores linfoides)”. (NAOUM, F. A.; NAOUM P. C., 2015, p. 100).

Propõe-se debater os fundamentos e a definição da LMC, suas manifestações clínicas, os principais aspectos diagnósticos e, finalmente, as estratégias terapêuticas adotadas com ênfase na evolução da doença para crises blásticas linfoides.

2 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

2.1 Definição e Etiologia

A LMC induz a superprodução de granulócitos em todos os estágios de maturação. “Assim, ao diagnóstico, a apresentação típica da maioria dos pacientes com LMC consiste de leucocitose no hemograma, esplenomegalia ao exame clínico e presença do cromossomo Ph no estudo citogenético”. (NAOUM, F.A.; NAOUM P.C., 2015, p. 98).

Com evolução lenta porém progressiva, a doença tem maior acometimento em adultos com faixa etária aproximada de 40 a 60 anos. Conforme Zago; Falcão; Pasquini (2001, p. 540), “a LMC constitui 14% de todas as leucemias e sua incidência é de 1,6 caso por habitantes/ano”. Via de regra, não são notados fatores predisponentes. Entretanto, é sabido que a exposição à radiação aumenta o risco de desenvolvimento de LMC, como observado nos sobreviventes das explosões atômicas no Japão. O INCA reitera que as causas da leucemia ainda não estão definidas, mas suspeita-se da associação entre determinados fatores como radiação (radioterapia, raios X) e benzeno (encontrado na fumaça do cigarro, gasolina e largamente usado na indústria química) com o risco aumentado de desenvolver alguns tipos específicos.

Sabe-se que o cromossomo Ph, determinante para o diagnóstico, é produto da translocação t(9;22) (q34;q11) entre os cromossomos 9 e 22. Do ponto de vista de Anuniação et al. (2008, p. 1070), “essa translocação funde um segmento do gene BCR do cromossomo 22 com uma região anterior ao segundo éxon do gene ABL do cromossomo 9, formando o gene quimérico BCR/ABL”. Este, por sua vez, codifica uma proteína de fusão de 210 kDa (p210), com intensa atividade tirosinoquinase, que de acordo com Naoum, F.A.; Naoum P.C. (2015, p. 102), “é mais intensa que o normal, promovendo fosforilação e ativação de substratos que atuam como mediadores da proliferação do setor mieloide, levando ao desenvolvimento da LMC”.

2.2 Quadro Clínico e Diagnóstico Laboratorial

Como a LMC é uma doença trifásica, os sintomas divergem conforme as fases de evolução. Na fase crônica, as manifestações clínicas habituais compreendem fadiga, palidez, sudorese, perda de peso e hepatoesplenomegalia. Com duração de 2 a 7 anos, normalmente o diagnóstico é feito ocasionalmente em exames clínicos ou de sangue rotineiros, já que os sinais e sintomas nessa fase surgem vagarosamente.

Conforme Anuniação et al. (2008, p. 1071), “o diagnóstico da LMC pode ser feito por vários métodos, incluindo o exame microscópico do sangue periférico e da medula óssea, análise por citometria de fluxo, citogenética e biologia molecular”.

Torna-se comum a ocorrência de leucocitose com desvio à esquerda, frequentemente não-escalonado, no sangue periférico. Podem ser encontrados metamielócitos, mielócitos, promielócitos e mieloblastos. A contagem diferencial do hemograma se equipara ao resultado

obtido no mielograma, que revela hiperplasticidade devido ao aumento marcante de neutrófilos e células precursoras, bem como de megacariócitos.

A citogenética é importante para determinar a presença do cromossomo Ph em quase todos os casos na fase crônica. Naoum, F.A.; Naoum P.C. (2015, p. 102) afirmam que “a avaliação citogenética é fundamental para o diagnóstico, marcada pela presença do cromossomo Ph em mais de 95% dos pacientes”.

Como complementação e auxílio ao diagnóstico também são feitos os exames de biópsia de medula óssea, que avalia o teor de fibrose da medula e pesquisa do rearranjo BCR/ABL por hibridização fluorescente *in situ* (FISH), e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Há o avanço paulatino da enfermidade para a fase acelerada, que “corresponde à fase em que a doença se torna refratária à terapêutica e ocorre aumento de precursores granulocíticos no sangue e na medula óssea”. (LORENZI, 2006, p. 334). Há evolução clonal citogenética e geralmente os sintomas são intensificados. Bergantini (2005, p. 120) descreve que essa fase “surge após um período variável do diagnóstico, de poucos meses a vários anos, e caracteriza-se pelo aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, leucocitose e basofilia no sangue periférico, anemia e trombocitopenia”.

2.3 Crise Blástica

Assim como na fase acelerada, a CB também apresenta resistência ao tratamento e a expectativa de sobrevivência do paciente normalmente é muito curta, com duração de poucos meses. “Essa fase se caracteriza pela perda da maturação e diferenciação granulocítica e substituição dessas células por células sem maturação (blastos) na medula óssea e no sangue periférico, com o número de células blásticas superior a 20%”. (SILVA et al. 2015 p. 283).

Na visão de Lorenzi (2006, p. 334,335),

A anemia se intensifica, havendo quadro hemorrágico variável em gravidade, febre e queda do estado geral. Os blastos aparecem em grande número no sangue e na medula óssea. A evolução costuma ser rapidamente fatal, com pouco sucesso terapêutico.

Uma alteração significativa no aspecto do hemograma revela a progressão para uma transformação blástica que, por sua vez, é determinada pelo agravamento do quadro evolutivo da doença. Segundo a Portaria nº 1219/2013, do Ministério da Saúde “a proliferação

extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral (cloroma)”, também é uma característica da CB.

A tabela a seguir apresenta exemplo de hemograma em surto blástico em que podem ser notadas leucocitose, anemia normocítica e normocrômica, presença de anisocitose e ainda, plaquetopenia. Também são observados basofilia e um grande número de blastos específico dessa fase. Failace; Fernandes (2015, p. 373) acrescentam que a transformação blástica, muitas vezes, é súbita e avassaladora, tal qual o exemplo.

Tabela 1. Hemograma de LMC em surto blástico.

ERITRÓCITOS	2,32	M/ μ L
HEMOGLOBINA	6,9	g/dL
HEMATÓCRITO	21,1	%
VCM	90,9	fL
HCM	29,7	pg
CHCM	32,7	%
RDW	17,6	(anisocitose)
Dacriócitos 1+		
Policromatocitose +		
LEUCÓCITOS	22.000	/ μ L
fórmula	%	/ μ L
Blastos	61,0	13420
Mielócitos	7,0	1540
Neutrófilos		
bastonados	2,0	440
segmentados	9,0	1980
Linfócitos	9,0	1980
Monócitos	2,0	440
Eosinófilos	2,0	440
Basófilos	8,0	1760
PLAQUETAS	17.000	/ μ L

Fonte: FAILACE; FERNANDES, 2015. Adaptado por DAHER, 2016.

Usualmente os pacientes são sintomáticos. “É comum a presença de febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso e dores ósseas. A esplenomegalia aumenta e a infiltração extramedular pode estar presente particularmente nos linfonodos, pele, ossos e sistema nervoso central”. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001, p. 541).

As células blásticas predominantes no sangue periférico e na medula óssea podem ter origem mieloide, linfoide ou bifenotípica. No ponto de vista de Hoffbrand; Moss (2013, p. 198),

Em cerca de um quinto dos casos, a transformação aguda é linfoblástica, e os pacientes podem ser tratados de modo semelhante ao da leucemia linfoide aguda (LLA), com vários pacientes retornando à fase crônica durante meses ou por até um ano ou dois. Na maioria deles, a transformação é em leucemia mieloide aguda (LMA) ou em tipos mistos.

O surgimento de novas anomalias cromossômicas torna-se comum nessa fase, como visto em Lorenzi (2006, p. 337), em que “surgem outras alterações: cromossomo Ph duplo; isocromossomo 17; trissomia do cromossomo 8 e outras translocações”. É relatado por Hamerschlak (2008, p. S55) que “a presença do cromossomo i (17q) é a ocorrência mais comum (cerca de 20% das crises blásticas), causando perda do p53 (gene supressor de tumores)”. “A aquisição dessas alterações cromossômicas contribui para um aumento no potencial proliferativo e diminuição do potencial para expressão dos programas de diferenciação celular, caracterizando, portanto, a fase terminal da doença ou crise blástica”. (ALVARENGA et al. 2010, p. 117).

As crises blásticas de origem linfoide acontecem com menor frequência quando comparadas às mieloides e ainda não são conduzidos muitos estudos a respeito de sua evolução. Na maioria dos casos, as respostas hematológica e citogenética não apresentam êxito.

Conforme o INCA, os exames necessários durante o tratamento compreendem hemograma semanal até a remissão hematológica, passando posteriormente a ser mensal. Mielograma de três em três meses ou à suspeita de recaída pós-remissão, com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossomo Ph), caso mantida a remissão hematológica.

De acordo com a Portaria nº 1219/2013, do Ministério da Saúde “a LMC pode ser tratada com hidroxiuréia, alfa-interferon isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (Imatinibe, Dasatinibe ou Nilotinibe) e transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL)”. O tratamento deve ser realizado seguindo as características de cada fase da doença.

O mesilato de imatinibe (MI), um inibidor específico da proteína com atividade tirosinoquinase, produzida pelo gene BCR/ABL, é considerado o fármaco de primeira linha

no tratamento de pacientes de LMC. Druker; Tamura; Buchdunger (1996) citados por Aquino et al (2009, p. 137138) descrevem que “o MI é um inibidor potente e específico de todas as quinases relacionadas ao ABL, competindo pelos sítios de ligação da enzima BCR-ABL tirosinoquinase com o ATP, o qual leva à inibição da fosforilação da tirosina das proteínas envolvidas na transdução do sinal BCR-ABL”. Entretanto, “apesar da eficácia e da segurança do tratamento com MI, recaída e resistência podem ocorrer em alguns pacientes, particularmente naqueles em fase acelerada ou em crise blástica”. (GRANDO; WAGNER, 2008, p. 435).

Com a progressão da CB, a doença se torna mais complexa molecularmente e apenas parcialmente dependente do gene BCR-ABL, implicando a necessidade de tratamento combinado (STRATI et al. 2014). Ou seja, em muitos casos o gene BCR-ABL sofre mutações, tornando-se resistente ao MI e são indicadas terapias de associação com inibidores de segunda geração da tirosinoquinase (Dasatinibe e Nilotinibe). Failace; Fernandes (2015, p. 371) asseguram que “o tratamento contínuo e em dose apropriada com esses inibidores causa remissões clínicas e citogenéticas prolongadas até em casos avançados”.

Segundo Mahon et al. (2003) e Branford et al. (2003) citados por Souza (2008, p. 33) “a resistência existe e depende de vários mecanismos, tais como a superexpressão do BCR-ABL, defeitos genéticos adicionais e mutações que podem atingir várias regiões da molécula – a alça de fosfato, a alça de ativação, o domínio da quinase”. Entretanto, é visto em O'Hare et al (2005) citado por Abreu; Lopes (2009 p. 451,) que “os pontos de mutação no BCR-ABL constituem a ocorrência mais comum para a resistência a esta droga”.

O TCTH-AL possui melhor resposta durante a fase crônica e está cada vez menos indicado. É visto em Hoffbrand; Moss (2013, p. 198), que “o TCTH-AL é um tratamento curativo da LMC estabelecido, mas, devido ao risco, é reservado para o fracasso do MI”. Alvarenga et al. (2010, p. 117) revela que “apesar do TCTH ser, atualmente, o único tratamento que possibilita a cura desses pacientes, ele apresenta algumas complicações que levam ao aumento da mortalidade devido à doença enxerto contra hospedeiro, à imunossupressão e à toxicidade de múltiplos órgãos”.

3 CONCLUSÃO

É bastante notável que a CB compreende a fase mais severa da LMC, já que apresenta, em geral, mínimas respostas clínica, hematológica, citogenética e molecular. A CB de origem

linfoide abrange um número muito pequeno de casos, sendo menos comum que a de origem mieloide. Sua progressão ainda não está totalmente esclarecida, com escassos resultados descritos na literatura, associada a características clínicas e biológicas pouco definidas.

Sabe-se que a evolução clonal determina a evolução para a CB e as mutações determinantes da resistência ao MI. Com isso, a resistência e a instabilidade do tratamento tornam-se os principais desafios a serem enfrentados atualmente.

Assim, são necessárias maiores investigações como forma de esclarecer o significado biológico das anormalidades encontradas na CB linfoide e, também, para identificar alvos potenciais de terapia molecular. É recomendada a busca contínua de melhores resultados com associações medicamentosas, inclusive com o MI, assim como maiores esclarecimentos a respeito do TCTH-AL, a fim de melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FIGUEIREDO, M. S.; KERBAUY, J.; LOURENÇO, D. A. **Guia de Hematologia**. 1. ed. Barueri: Manole, 2011.
2. HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
3. NAOUM, F. A.; NAOUM P. C. **Hematologia Laboratorial – Leucócitos**. 3. ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2015.
4. LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
5. MONTENEGRO, V. S.; SANTOS, V. M. V. O.; VEITH, M. Análise citogenética na leucemia mieloide crônica. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, v. 10, n. 3, p. 5-12. 2008.
6. ANUNCIACÃO, S. F. da, et al. Aspectos diagnósticos da leucemia mielóide crônica e detecção de doença residual mínima. *Revista Estudos*, Goiânia, v. 35, n. 11-12, p. 1069-1083, nov./dez. 2008.
7. HAMERSCHLAK N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatric*, Rio de Janeiro, 84(4 Suppl): p. S52-57. 2008.
8. ZAGO M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
9. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 30 de Maio de 2016.

10. BERGANTINI, A. P. et al. Leucemia mieloide crônica e o sistema Fas-FasL. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 27(2), p. 120-125. 2005.
11. MOREIRA RB, BOECHAT L. Proposta de acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mielóide crônica: modelo de abordagem metodológica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(4): p. 375-378.2009.
12. SOUZA, C. A. et al. Leucemia mieloide crônica. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, 59(3): p. 220-232. 2013.
13. ABREU, M. T. C. L.; LOPES, N. R. Inibidores da tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 6, p. 449-453. 2009.
14. DOBBIN JA, Gadelha MIP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 48(3): p. 429-38. 2002.
15. CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 4, p. 308-316. 2010.
16. AQUINO, S. S., GONÇALVES, R. P.; SILVA, L. B. Acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso de mesilato de imatinibe na Universidade Federal do Ceará. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31. n. 3, p. 137-142. 2009.
17. ARANHA, F.J. P. Leucemia Mieloide Crônica: transplante de medula óssea. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, p. 41-46. 2008.
18. SOUZA, C. A. Leucemia Mieloide Crônica: novas drogas em desenvolvimento. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.30, p. 32-36. 2008.
19. GRANDO, A. C.; WAGNER, S. C. Avaliação laboratorial da doença residual mínima na leucemia mieloide crônica por *Real-Time* PCR. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 44, n. 6, p. 433-440. 2008.
20. FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
21. CASTRO, M. A. et al. Ocorrência de múltiplas neoplasias em paciente portador de leucemia mieloide crônica: relato de caso. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 58(2): p. 251-255. 2012.
22. OLIVEIRA, R. A. G. **Hemograma: como fazer e interpretar**. 2. ed. São Paulo: Red Publicações, 2015.
23. STRATI, P. M. D. et al. HyperCVAD plus Imatinib or Desatinib in lymphoid blastic phase chronic myeloid leukemia. *National Institutes of Health*, 120(3): p. 373–380. 2014.
24. ALVES, R. C. S. Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 3, p. 166-177. 2009.
25. SILVA, P. H. et al. **Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

26. BRASIL. **Portaria 1.219, de 4 de novembro de 2013:** aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da leucemia mieloide crônica do adulto. 2013.

27. ALVARENGA, T. F. et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. v.32, n.2, p. 116-122. 2010.