



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**AS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DAS LINHAGENS
DE LINFÓCITOS B E T EM LEUCEMIAS LINFÓIDES
AGUDAS**

LUCIMARA LOPES DA SILVA

Teodoro Sampaio - SP
2014

RESUMO

As alterações laboratoriais das linhagens de linfócitos B e T em leucemias linfóides agudas.

Considera-se câncer, na infância, toda neoplasia maligna que acomete indivíduos menores de 15 anos. A leucemia é o tipo mais comum nesta população e a linfóide aguda (LLA) é mais comum em meninos do que em meninas.

A etiologia ainda não está determinada, embora sejam enfatizados como possíveis causas: efeitos da irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos associados, imunológicos e exposição a alguns vírus.

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer reportam anormalidades no comportamento alimentar por redução do apetite, dificuldades mecânicas, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias, dentre outras.

As técnicas disponíveis atualmente permitem detectar anormalidades citogenéticas em 70-90% dos casos de LLA.

Algumas destas anormalidades, estão relacionadas tanto com as LLA de linhagem B, quanto com as de linhagem T.

Nas LLA, as anormalidades cromossômicas correlacionam-se a outros fatores clínicos e hematológicos de importância para o prognóstico.

LLA de linhagem B, esta é a forma mais comum de LLA infantil nos países desenvolvidos, responsável pelo pico de incidência típico no início da infância.

LLA de linhagem T, existe apenas uma discreta relação entre o fenótipo imunológico e as anormalidades citogenéticas específicas.

PALAVRAS CHAVES: LLA, Citogenética, Linfóide B e T.

ABSTRACT

The laboratory alterations of the lines of B and T lymphocytes in acute lymphoblastic leukemia

Cancer is considered, in childhood, all cancer affecting individuals under 15 years. Leukemia is the most common type in this population and acute lymphoblastic (ALL) is more common in boys than in girls.

The etiology is not yet determined, although emphasized as possible causes: effects of irradiation, exposure to antineoplastic drugs, genetic factors associated with immunological and exposure to certain viruses.

Approximately 50% of cancer patients reported abnormalities in eating behavior by reducing appetite, mechanical difficulties, changes in taste, nausea, vomiting, diarrhea, among others.

The techniques currently available can detect cytogenetic abnormalities in 70-90% of cases of ALL.

Some of these abnormalities are related to both the B-lineage ALL, as with the strain of T.

In the LLA, chromosomal abnormalities correlate with other clinical and hematological factors of importance for the prognosis.

B-lineage ALL, this is the most common form of childhood ALL in developed countries, responsible for the typical peak incidence in early childhood.

T-lineage ALL, there is only a slight relationship between the immune phenotype and specific cytogenetic abnormalities.

KEYWORDS: ALL, Cytogenetics, Lymphoid B and T.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é uma neoplasia maligna, caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea, sendo os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes resultantes de graus variáveis de anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas.

A LLA é a doença maligna mais comum em menores de quinze anos, com pico de incidência entre dois e cinco anos, correspondendo a 25% de todos os cânceres em crianças brancas nessa faixa etária.

A avaliação da incidência dos subtipos de leucemias no mundo tem mostrado variações importantes em relação à distribuição geográfica, sexo, idade e grupos étnicos ou raciais, sugerindo que possam existir diferentes fatores etiológicos. No Brasil, estudos epidemiológicos mostraram a relação entre subtipos imunológicos de LLA com sazonalidade e condições socioeconômicas, além de evidenciar variações da incidência dessa doença em diferentes estados brasileiros.

A chance de cura na LLA tem aumentado e aproxima-se de 80%, sendo este avanço decorrente da melhora no diagnóstico, identificação de fatores prognósticos e utilizações de tratamentos adaptados ao grupo de risco de cada paciente.

A LLA é mais comum em crianças brancas do que negras, e em meninos do que meninas. A etiologia ainda não está determinada, embora sejam enfatizadas como possíveis causas: efeitos da irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos associados, imunológicos e exposição a alguns vírus.

O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar entre os diversos centros, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco fases: indução de remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e continuação ou manutenção e remissão.

Medicamentos utilizados no Protocolo GBTLI-99 possuem efeitos variados no organismo, como transtornos gastrintestinais, diminuição do apetite, sensação do gosto metálico, dentre outros.

Tem-se observado, na população infantil portadora de câncer, reduzida ingestão calórica e protéica nas diversas fases da doença, por redução no apetite, dificuldades mecânicas, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias, e jejuns prolongados para exames pré ou pós-operatórios, decorrentes da quimioterapia e da radioterapia. Estudos avaliaram que, durante o ciclo da quimioterapia, crianças e adolescentes com câncer apresentaram redução de 40% a 50% na ingestão habitual.

Os tratamentos, principalmente a quimioterapia e a radioterapia, têm efeitos agressivos para o hospedeiro, por deixar o organismo vulnerável e debilitado, aumentar o risco para o comprometimento nutricional e prejudicar a resposta terapêutica.

As técnicas disponíveis atualmente permitem detectar anormalidades citogenéticas em 70-90% dos casos de LLA.

Algumas destas anormalidades (como a 6q- e a 9p-), estão relacionadas tanto com as LLA de linhagem B quanto com as de linhagem T, enquanto outras se

restringem a uma linhagem ou estão associadas a um imunofenótipo específico de uma determinada linhagem.

Nas LLA, as anormalidades cromossômicas correlacionam-se a outros fatores clínicos e hematológicos de importância para o prognóstico, porém elas também possuem, por si só, um considerável significado prognóstico. Isto se verifica mais claramente nas LLA de linhagem B.

LLA DE LINHAGEM B

LLA de linhagem B, esta é a forma mais comum de LLA infantil nos países desenvolvidos, responsável pelo pico de incidência típico no início da infância.

Esta principal categoria MIC responde por cerca de um quarto das LLA infantis, mas representa apenas 7-8% dos casos de LLA em adultos. A incidência máxima ocorre entre 5 e 10 anos de idade. Existe uma preponderância no sexo feminino. A leucometria é relativamente baixa. As características citológicas são tipicamente aquelas da LLA L1. É comum a positividade em bloco ao PAS. O prognóstico é bom. Mesmo em adultos, que têm um prognóstico pior do que o das crianças com hiperdiploidia elevada, o índice de sobrevivência é de 60% em cinco anos.

L1 ou L2/t(12;21)(p12;q22)/LLA de precursores precoces ou comum/fusão TEL-AML1, este é um dos subtipos de LLA infantil mais comuns, mas passou amplamente despercebido até recentemente porque a translocação geralmente é crítica, uma vez que as porções envolvidas dos dois cromossomos são pequenas e possuem padrões de faixas semelhantes.

Com utilização de técnicas moleculares pode-se detectar a t(12;21)(p12;q22) em 10-30% dos casos de LLA de linhagem B em crianças, mas em apenas 2-3% dos casos em adultos. As crianças afetadas têm geralmente entre 2 e 9 anos de idade. A maioria dos casos apresenta características citológicas de L1. O índice de remissão é alto e o de sobrevivência em longo prazo, bom.

L1 ou L2/t(1;19)(q23;p13)/LLA pré - B/fusão E2A-PBX, este subtipo representa 2-5% das LLA em crianças e 1-3% em adultos.

Os pacientes adultos são relativamente jovens. Em um estudo, houve correlação com leucometria elevada, origem étnica não branca e doença do sistema nervoso central. Contudo, outras pesquisas constaram baixa leucometria. Com maior frequência as características citológicas são as da L1, mas algumas vezes podem ser as da L2 e, em outras, muito semelhantes às da L3. O prognóstico dos casos infantis já foi ruim, mas, com o advento de terapias mais intensivas, atualmente é tão bom quanto, ou melhor, que o da LLA associada à hiperdiploidia elevada. Os casos em adultos também têm um prognóstico relativamente bom.

L1 ou L2/t(9;22)(q34;q11)/LLA comum/fusão BCR-ABL, a LLA associada à t(9;22)(q34;q11) é chamada de LLA Filadélfia-positiva e o cromossomo 22 derivado é conhecido como cromossoma Filadélfia (Ph).

A prevalência da LLA Ph-positiva aumenta consideravelmente com o avançar da idade. Cerca de um quarto dos casos em adultos pertence a esta categoria, contra apenas 1-2% em crianças. A leucometria é moderadamente elevada. O prognóstico é ruim, mesmo com quimioterapia intensiva.

L1 ou L2/t(4;11)(q21;q23)/LLA de precursores precoces de linfóides B/fusão MLL-AF4, este subtipo de LLA aparece em todas as idades, mas ocorre com especial frequência entre os casos de LLA congênita ou em lactantes mais novos. Representa mais a metade destes casos. Nas LLA em adultos, 3-5% dos casos apresentam t(4;11), sendo que a incidência aumenta com a idade.

São comuns a esplenomegalia e a leucometria elevada, bem como a presença de doença no sistema nervoso central. O prognóstico é muito ruim nos lactentes e nos adultos e um pouco melhor nas outras crianças. Em relação aos lactentes e adultos, o sexo feminino é mais afetado, porém no grupo etário que vai de 1 a 14 anos a incidência é maior no sexo masculino.

L1 ou L2/t(11;V)(q23;V)/LLA de precursores precoces de linfóide B, outras translocações com pontos de quebra em 11q23 e recombinações do gene MLL estão também associadas à LLA de linhagem B e, algumas vezes, com leucemia bifenotípica ou LMA.

As características clínicas lembram aquelas da t(4;11)/LLA pelo fato de haver uma preponderância de lactentes e outras crianças e uma associação com leucometria elevada e doença no sistema nervoso central. Se há recombinação do gene MLL, o prognóstico é uniformemente ruim em todas as translocações, com ponto de quebra em 11q23.

L3/t(8;14)(q24;q32) ou t(8;22)(q24;q11) ou t(2;8)(q12;q24)/LLA-B/desregulação do MYC, translocações semelhantes aquela do linfoma de Burkitt ocorrem em 1-2% dos casos de LLA.

As características clínicas e hematológicas não diferem entre os casos que apresentam a mais comum destas translocações, a t(8;14), e aqueles com as duas translocações variantes. Todos estão associados muito estreitamente à citologia da LLA L3. O prognóstico, antes muito reservado, melhorou bastante com a introdução da quimioterapia específica e muito intensiva. Este subtipo de LLA tem alta incidência entre os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, nestes, o prognóstico permanece ruim.

LLA DE LINHAGEM T

Existe apenas uma discreta relação entre o fenótipo imunológico e as anormalidades citogenéticas específicas e nenhum dos dois tem vinculação com o tipo FAB. Cerca de 25% dos casos de LLA de linhagem T estão associados a uma variedade de translocações envolvendo genes TCR.

L1 ou L2/t(10;14)(q24;q11)/linhagem T/desregulação do HOX11, esta categoria abrange cerca de 5% das LLA de linhagem T que ocorrem na infância e cerca de 14% das que ocorrem em adultos.

A maioria dos casos exibe características citológicas da LLA L1. O prognóstico é relativamente bom.

L2 ou L2/deleção TALd/linhagem T/desregulação do TAL, este subtipo de LLA de linhagem T é dos mais comuns, sendo responsável por até um terço dos casos. É mais freqüente em crianças e adolescentes do que em adultos. A anormalidade genética, uma pequena deleção no cromossomo 1, somente é percebida por meio de técnicas moleculares.

As características clínicas e hematológicas não diferem das de outros casos de LLA de linhagem T.

OBJETIVO

Analisar as alterações que acontecem na Leucemia Linfóide Aguda.

MATERIAL E MÉTODO

Breve resumo obtido de literatura científica. LLA de Linhagem de Linfócitos B, LLA de linhagem de Linfócitos T.

CONCLUSÃO

Conclui-se que de acordo com os artigos estudados, idade é considerada como fator de importância prognóstica independente em crianças com LLA.

É um tipo de câncer de maior incidência na infância, até os 15 anos de idade.

Quanto á frequência dos sintomas e sinais ao diagnóstico, destacam as queixas músculo-esquelético e ao SNC. Outros diagnósticos precisam ser considerados, tais como a dor de crescimento, artrite reumatóide juvenil, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, osteomielite e anemia falciforme.

A frequência do fenótipo T nos pacientes com LLA da infância varia entre 7,4 a 16,4%, em estudos nacionais e internacionais.

A importância prognóstica do imunofenótipo das células blásticas foi relatada na literatura, entretanto a importância dessa variável tem diminuído com avanços no tratamento.

Os resultados do tratamento em crianças com LLA podem ser reflexo das condições de assistência á saúde, situação socioeconômica e/ou fatores genéticos associados.

As crianças portadoras de LLA, ao alcançarem a remissão, tornam-se praticamente assintomáticas e, muitas vezes, continuam sob tratamento prolongado e complexo. Diante disso, falhas na adesão ao tratamento seriam, de certa forma, esperados.

A chance de cura na LLA tem aumentado e aproxima-se de 80%, sendo este avanço decorrente da melhora no diagnóstico, identificação de fatores prognósticos e utilização de tratamentos adaptados ao grupo de risco de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Bain, B.J. – Diagnóstico em Leucemias. Revinter, Rio de Janeiro, 2003.
2. Oliveira, B.M.et AL. – Avaliação da adesão ao tratamento através de questionários: estudo prospectivo de 73 crianças portadoras de Leucemia linfoblástica aguda. Jornal de pediatria, v.81, pg 245 – 249, 2005.
3. Elman, I, Silva, M.E.M. – Crianças portadoras de Leucemia linfóide aguda: Análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. Revista Brasileira de Cancerologia. V.53. pg.297 – 303, 2007.
4. Leite, E.P, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia linfóide aguda. Revista Brasileira saúde materna infantil, recife, v.7, pg. 413 – 421, 2007.