

# Leucemia linfóide aguda: diagnóstico laboratorial

Daniel Estevão dos Reis<sup>1</sup>

## RESUMO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma proliferação clonal de precursores linfóides anormais na medula óssea<sup>12</sup> e é a forma mais comum de câncer na infância, compreendendo 70% dos casos; em adultos a incidência é de 20%. A abordagem inicial do diagnóstico consiste no exame citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea. O estudo imunofenotípico eleva para 99% o percentual de casos corretamente classificados, permitindo identificar a linhagem (T ou B) e os diferentes estágios de maturação da célula. Aproximadamente 20% dos casos são de origem e células T; 75% precursores de células B e 5% de células B maduras. As técnicas citogenéticas tem contribuído de maneira fundamental para a compreensão da biologia molecular e do tratamento da LLA. As anomalias cromossômicas, quando associadas ao painel de imunofenotipagem, constituem o parâmetro mais importante para a classificação das leucemias, e juntamente com outros fatores clínicos e laboratoriais<sup>6</sup>, tem a importância fundamental para determinar o prognóstico e estabelecer o tratamento adequado. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica dos métodos laboratoriais através de critérios morfológicos, citoquímicos e citogenéticos, que são úteis para a classificação das leucemias agudas.

Palavras-chave: Leucemias, linfócitos, diagnóstico laboratorial

## ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a clonal proliferation of abnormal lymphoid precursors in the marrow óssea<sup>12</sup> and is the most common form of childhood cancer, comprising 70% of cases; in adults the incidence is 20%. The initial approach to diagnosis is the cytomorphological examination of peripheral blood and bone marrow. The immunophenotypic study brings to 99% the percentage of correctly classified cases, allowing to identify the strain (T or B) and the different stages of cell maturation. Approximately 20% of cases are of origin and T cells; 75% B-cell precursors and 5% of mature B cells. As cytogenetic techniques has contributed in a fundamental way to the understanding of molecular biology and treatment of ALL. Chromosomal abnormalities, when associated with immunophenotyping panel, are the most important parameter for the classification of leukemias, and along with other clinical factors and laboratoriais<sup>6</sup>, has a fundamental importance in determining the prognosis and determine the appropriate treatment. The objective of this work is to make a review of laboratory methods through morphological, cytochemical and cytogenetic, which are useful for the classification of acute leukemias.

Keywords: leukemias, lymphocytes, laboratory diagnosis

---

1. Biomédico com habilitação em Análises clínicas pela Universidade de Santo Amaro (UNISA).

## Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica heterogênea, caracterizada por uma anomalia das células tronco da medula óssea, que leva a uma produção excessiva e inapropriada das células precursoras de origem linfóide.<sup>5</sup>

A LLA se enquadra em um tipo de câncer que atinge as células sanguíneas imaturas da linhagem de células linfóides. Sob estados normais, estas células se transformam em linfócitos-B (células-B) e linfócitos-T (células-T). Na LLA, estas células imaturas sofrem uma transformação maligna se multiplicando de forma desordenada, originando acúmulo de linfócitos imaturos anormais, chamados linfoblastos ou blastos leucêmicos. Essas células anormais preenchem a medula óssea dificultando que ela funcione normalmente, não produzindo o número correto de células sanguíneas vermelhas, células brancas normais e plaquetas. Conseqüentemente as pessoas acometidas pela LLA são mais suscetíveis a anemias, infecções recorrentes e a terem hematomas e sangramentos com facilidade. As células blásticas anormais ocasionalmente escapam para a corrente sanguínea e podem se acumular em vários órgãos, incluindo os nódulos linfáticos (gânglios), baço, fígado, sistema nervoso central (cérebro e coluna espinhal) e testículos.<sup>4</sup>

Na leucemia linfóide aguda (LLA) observa-se a existência de grande número de linfoblastos no sangue periférico e na medula óssea.<sup>2</sup>

Em relação à incidência a LLA pode acometer pessoas de qualquer idade, sendo o câncer infantil mais habitual, atingindo crianças entre 2 e 5 anos de idade. A LLA é mais comum em pacientes do sexo masculino e cor branca. A incidência da LLA entre os adolescentes e adultos Jovens é de 20% e volta a aumentar após os 60 anos de idade. Apesar da maioria dos casos de leucemia linfóide aguda acometer crianças, cerca de 80% das mortes pela doença ocorre em adultos.<sup>5</sup>

Alguns exames de laboratório são utilizados para uma maior precisão do diagnóstico e classificação da leucemia.<sup>3</sup> O diagnóstico da LLA é estabelecido pelos sinais e sintomas apresentados pelo paciente em conjunto com os achados laboratoriais.<sup>13</sup>

O diagnóstico e a classificação das leucemias agudas iniciam-se com exame citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea. No hemograma pode ser

constatado a presença de blastos e a confirmação da diminuição de células normais, dessa forma sugerindo o mielograma. Porém, atualmente, com o avanço tecnológico e científico no diagnóstico laboratorial das leucemias agudas, tornou-se possível detectar por meio de anticorpos monoclonais na imunofenotipagem estruturas de membrana celular, dessa forma, classificando a linhagem e o estágio da maturação das células leucêmicas. No mais, na esfera da Biologia molecular podem-se constatar, por meio de estudos citogenéticos, defeitos genéticos hereditários responsáveis pela instalação de leucemia aguda, com isso, proporcionar um tratamento próprio ao subtipo dessa doença.<sup>13</sup>

## **Diagnóstico Laboratorial**

### **Hemograma**

O hemograma é o exame que analisa as variações quantitativas e morfológicas dos elementos figurados do sangue. Nesse exame é contado cada um dos três principais tipos de células sangüíneas: hemácias (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e plaquetas (células de coagulação)<sup>7</sup>; é avaliado esses diferentes tipos de células do sangue, mudanças no seu número e sua aparência. É muitas vezes, o primeiro a ser realizado em pacientes com suspeita de doença hematológica.<sup>9</sup>

Inicialmente o hemograma pode identificar anemia, quando as manifestações clínicas estão totalmente desenvolvidas, sendo do tipo normocítica e normocrômica, seguida de trombocitopenia.<sup>11</sup>

A contagem de leucócitos está ocasionalmente muito alta, mas freqüentemente normal ou diminuída. Os blastos são raros ou ausentes em pacientes leucopênicos, mas em casos de leucocitose podem ser numerosos, chegando a constituir maioria.<sup>4,11</sup> Observa-se na grande maioria dos pacientes com leucemia linfóide aguda glóbulos brancos imaturos no sangue, e uma quantidade insatisfatória de células vermelhas ou plaquetas. Muitas das células brancas do sangue são linfóblastos, normalmente não encontrados na corrente sanguínea. Embora estes resultados possam levar a suspeita de leucemia, é viável um estudo das células da medula óssea para a doença ser diagnosticada.<sup>11</sup>

## Mielograma

O Mielograma é o exame que avalia e quantifica os componentes da medula óssea. Esse exame é realizado por meio de uma punção feita no esterno, ossos do quadril ou na tíbia pelo médico hematologista. O diagnóstico da LLA fundamenta-se na demonstração de mais de 25% de linfoblastos na medula óssea. A medula óssea encontra-se hiper celular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas, com precursores mielóides e eritroides residuais de aspecto normal e megacariócitos diminuídos ou ausentes.<sup>6</sup>

## Morfologia

A leucemia linfóide aguda é classificada pelo grupo *French American British* (FAB) morfológicamente em três categorias: LLA-L1, LLA-L2 e LLA-L3. Cada um desses subtipos apresenta linfoblastos leucêmicos com características próprias.

### Tabela – 1

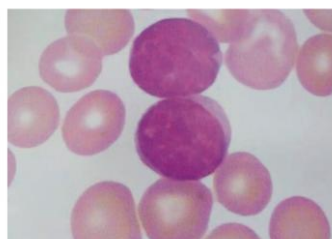
**Tabela 1:** Classificação Morfológica (FAB) da Leucemia Linfóide Aguda

Aspecto morfológico	L1	L2	L3
Diâmetro celular	Predominância de células pequenas homogêneas	Grandes heterogêneas	Grandes Homogêneas
Cromatina Nuclear	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular, pode apresentar fenda ou indentação	Irregular, podendo apresentar fenda ou indentação	Regular, redondo ou oval
Nucléolos célula	Indistintos ou não visíveis	Um ou mais por célula, grandes proeminentes	Um ou mais por célula, grandes proeminentes
Quantidade de citoplasma	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Evidente
Vacúolos citoplasmáticos	Variáveis	Variáveis	Evidente

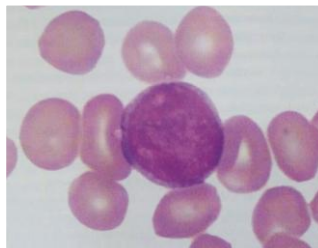
L1 = leucemia linfóide aguda tipo L1; L2 = leucemia linfóide aguda tipo L2; L3 = leucemia linfóide aguda tipo L3; Fonte: Pizzini<sup>15</sup>

### Leucemia linfóide aguda: subtipo 1 (LLA-L1)

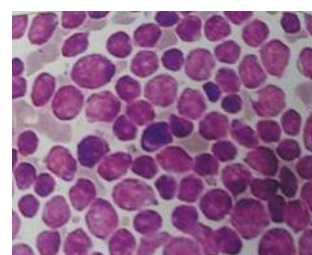
Os Blastos da LLA-L1 apresentam-se com tamanho pequeno (células pequenas), a cromatina tem um padrão homogêneo e o núcleo é bastante regular com nucléolo de difícil delimitação ou ausente. Além disso, a relação núcleo/citoplasma é elevada, sendo que o citoplasma apresenta fraca basofilia e raras vacuolizações. (figuras 1, 2 e 3)



LLA-L1: Linfobláastos pequenos com cromatina homogênea, sem núcleo aparente e citoplasma escasso ou ausente (2000x)  
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>



LLA-L1: Linfobláasto pequeno com cromatina homogênea, sem núcleo aparente e citoplasma escasso. (2000 x)  
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>

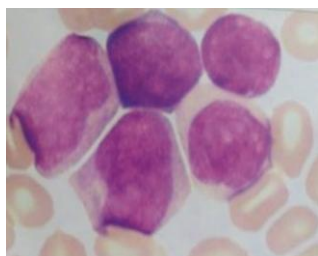


LLA-L- Medula óssea linfobláastos (2000x)

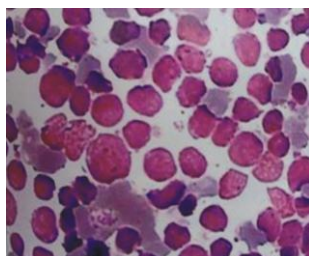
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>

### Leucemia linfoide aguda: subtipo 2

O tamanho do blasto, o padrão da cromatina, a relação núcleo/citoplasma, a vacuolização e a basofilia citoplasmática são variáveis neste subtipo de LLA. O formato do núcleo é irregular e pode apresentar-se clivado. O nucléolo é múltiplo e proeminente. (figuras 4, 5 e 6)

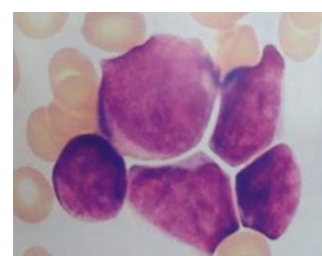


LLA-L2: Linfobláastos apresentando tamanho, padrão da cromatina e relação núcleo/citoplasma variáveis. (2000x)  
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>



LLA-L2-medula óssea linfobláastos (2000x)

Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>



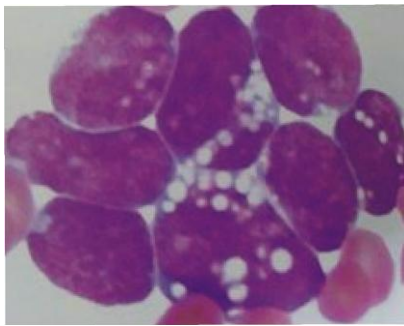
LLA-L2: Linfobláastos apresentando tamanho, padrão da cromatina e relação núcleo/citoplasma variáveis (2.000x).

Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>

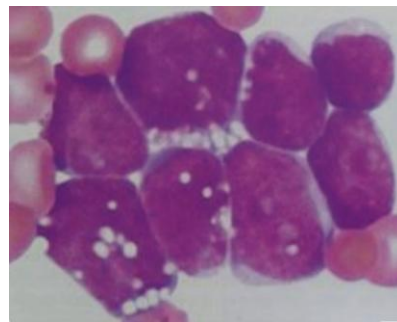
### **Leucemia linfóide aguda: subtipo 3 (LLA-L3)**

Na LLA-L3, a predominância é de blastos grandes com padrão de cromatina variável. Formato do núcleo também é variável, mas geralmente se apresenta ovalado, nucléolos normalmente é múltiplo e proeminente. A relação núcleo/citoplasma é baixa e a basofilia citoplasmática intensa, além de vacuolização citoplasmática ser freqüente. (figuras 7 e 8 )<sup>12</sup>

Os blastos da LLA-L3 são semelhantes às células do linfoma de Burkitt.



LLA-L3: Linfoblasto apresentando vacuolização e aumento da basofilia citoplasmática. Núcleo apresentando cromatina frouxa ou com padrão variável e com esboço de núcleo (2000x).  
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>



LLA-L3: Linfoblasto apresentando vacuolização e aumento da basofilia citoplasmática. Núcleo apresentando cromatina frouxa ou com padrão variável e com esboço de núcleo (2000x).  
Fonte: Mello; Silveira<sup>12</sup>

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) baseia-se em dados do inumofenótipo, do cariótipo e da biologia molecular do paciente, o que possibilita uma classificação de acordo com a linhagem B e T.<sup>12</sup>

As LLA de linhagem B foram divididas de acordo com estágios de diferenciação normal dos progenitores B na medula óssea, Classificando-se em: pró-B, comum, pré-B e B-maduro.

As LLA de linhagem T dividem-se em três sugrupos, de acordo com antígenos de diferenciação correspondetes aos níveis de diferenciação intratímica normal: LLA pré T, T-intermediario e maduro.<sup>6</sup>

### **Citoquímica**

As reações citoquímicas podem auxiliar na diferenciação entre LLA e leucemia mieloide aguda (LMA). As reações mieloperoxidases e sudam Black são úteis para estabelecer e confirmar o diagnóstico de LMA, uma vez que os linfoblastos são uniformemente negativos.<sup>10</sup>

Os linfoblastos T revelam atividade paranuclear na esterase inespecífica logo que realizada em pH ácido (6.0), tendo uma atividade maior de 75% na fosfatase ácida. Na periódica ácida se Schiff (PAS), os linfoblastos da LLA freqüentemente demonstram uma evidente coloração e forma de anéis concêntricos de grânulos grosseiros ou blocos maciços. Uma reação de PAS negativa é mais frequente na LLA de linhagem T do que na linhagem B. Os mieloblastos podem ser positivos ou negativos para o PAS; quando positivos, não apresentam o aspecto granular observado nos linfoblastos.<sup>6</sup>

### **Imunofenotipagem**

A imunofenotipagem identifica os antígenos que são marcadores especiais, localizados na superfície das células blásticas, para estabelecer o tipo exato da leucemia.

Os antígenos, normalmente especificado como “agrupamentos de diferenciação” ou antígenos CD seguidos de um número, atuam como pequenas bandeiras detectando o tipo e a origem de uma célula e diferenciando-a de outras células numa mesma amostra. A certificação de certos antígenos CD é útil para distinguir as células normais das células leucêmicas, e precisar o tipo da célula na qual a doença se originou (LLA de linfócitos-B ou LLA de linfócitos-T).<sup>4</sup>

Na LLA do tipo pró-B representa 5% dos casos pediátricos e 10% dos casos adultos. As células expressam: HLA-DR, *Terminal Desoxinucleodil Transferase* (TdT), CD34, CD19, e CD22c.<sup>10</sup>

A LLA do tipo comum (Calla) expressa CD10, o que causa um impacto favorável no prognóstico, CDc,<sup>10</sup> CD19 e/ou CD20. Representam 75% dos casos da LLA infantil e 50% dos casos em adultos.<sup>1</sup>

A Leucemia pré-B expressa cadeia  $\mu$  citoplasmática, em adição a CD19, CD20 e CD10, representando, aproximadamente, 15% das crianças com LLA e 10% dos casos em adultos.<sup>10</sup>

A LLA do tipo B maduro, presente em 2% a 5% de crianças e adultos, apresenta um fenótipo, apresenta um fenótipo incomum, caracterizando-se pela expressão de cadeias leves e imunoglobulina na superfície de membrana (Smlg). Os blastos apresentam as mesmas características morfológicas (FAB L3) e

translocações cromossômicas associadas à célula maligna do linfoma de Burkitt. Este tipo de Leucemia apresenta prognóstico desfavorável, pois há elevada incidência de envolvimento no SNC, resposta deficiente à terapia e sobrevida.<sup>6</sup>

Na LLA pré-T, as células expressam CD3 no citoplasma, mas não na superfície celular, expressando caracteristicamente CD7, CD2, CD5 e TdT.<sup>10</sup>

Na LLA do tipo T intermediário, as células passam a expressar fortemente CD3<sub>c</sub>, CD2, CD1<sub>a</sub> e podem co-expressar CD4 e CD8. A LLA do terceiro grupo corresponde aos timócitos medulares, expressando CD2, CD5, CD7, CD3, sendo duplamente positiva para CD4 e CD8. O fenótipo T está presente em 25% dos adultos e 15% das crianças com LLA, e ocorre com grande frequência em indivíduos do sexo masculino, estando associado a elevada leucometria por ocasião do diagnóstico, massa mediastínica e envolvimento no SNC<sup>10</sup> **Tabela - 2**

**Tabela 2:** Perfil Imunofenotípico das Leucemias Linfóides

Marcador	Linhagem B				Linhagem T			
	Pró-B	Comum	Pré-B	B	Pré-T	Intermediário	T	
HLA-DR	+	+	+	+		+/-	-	-
TdT	+	+	+	+/-		+	+	+
CD19	+	+	+	+		-	-	-
CD22(c)	+/-	+	+	+		-	-	-
CD10	-	+	+	+/-		+/-	+/-	+/-
CD20	-	+/-	+	+		-	-	-
cμ	-	-	+	-		-	-	-
Sm Ig	-	-	-	+		-	-	-
CD7	-	-	-	-		+	+	+
CD2	-	-	-	-		-	+	+
CD3(c)	-	-	-	-		+/-	+	+
CD1a	-	-	-	-		-	+/-	-
CD3	-	-	-	-		-	-	+
CD4/CD8	-	-	-	-		-	+/-	+

TdT= Terminal desoxinucleodil transferase; CD22(c) = CD22 intracitoplasmático; cadeia cμ = μ citoplasmática Superfície;+ : expressão do antígeno; +/- : expressão variável, freqüentemente positiva; - : ausência de expressão do antígeno; -/+ expressão variável, freqüentemente negativa.  
Fonte: Pezzini<sup>13</sup>



### Anormalidades Cromossômicas

A análise cromossômica das doenças hematológicas malignas é eficiente não só para um diagnóstico mais refinado, mas também para a compreensão dos mecanismos envolvidos na malignidade e para encontrar genes de importância biológica **Tabela 3**.

O estudo das alterações cromossômicas das células neoplásicas é de grande utilidade para diagnóstico, classificação, orientação terapêutica e prognóstico das leucemias. As anormalidades cariotípicas estão confinadas aos clones malignos, desaparecem durante a remissão hematológica e reaparecem com a recidiva, algumas vezes demonstrando evidência de novas alterações supostas ao clone anormal original.<sup>6</sup>

**Tabela 3:** Anormalidades Cromossômicas estruturais não-randomizadas na LLA

Anormalidade cromossômica	Genes envolvidos	Proteína	Função	Imunofenótipo	FAB
t(9;22) (q34;q11)	BCR/ABL	p190, p210, p230	Atividade tirosinaquinase cilina- dependente	LLA pré-B	L1/L2
t(4;11) (q21;23)	AF4/MLL	Fusão de proteínas MLL com conservação da sequência 5-N- terminal incluindo At-Hoox e DNA metiltransferase	Regulação da transcrição	LLA pré-B e expressão simultânea de marcadores mielóides	L1/L2
t(1;19) (q32;p13)	E2A/PBX1	Fusão de proteínas com preservação do domínio de ativação E2A	Fator de transcrição	LLA pré-B	L1/L2
t(12;21) (p12;q22)	TEL/AML1	Tirosinaquinase	Regulação da transcrição e fosforilação	LLA pré-B	L1/L2
t(8;14) (p24;q32)	MYC/IgH	Proteína HLH	Fator de transcrição	LLA B	L3
t(1;14) (p32;q11)	TCR/TAL1		Fator de transcrição	LLA T	
Del 9p(21-22)	p16 <sup>INKA</sup> / p15 <sup>INKB</sup>	p16 e p15	Inibidor quinase-dependente	LLA B ou T	L1/L2

Pizzini<sup>15</sup>

## Discussão

A classificação *French American British* (FAB) permite um diagnóstico rápido, mas cuidados devem ser tomados na sua interpretação, pois os linfoblastos L2 são facilmente confundidos com mieloblastos M0 e M1 indiferenciados da LMA. Outro problema é que aproximadamente 10% dos pacientes com LLA têm uma população morfológicamente heterogênea de blastos: alguns L1 e outros L2. O uso de um tipo celular predominante para a classificação não leva em consideração essa diversidade.

A identificação de propriedades citoquímicas das células blásticas tem sido uma informação complementar, pois a detecção das enzimas mieloperoxidase e esterase inespecífica permanece um fator discriminativo importante entre LLA e LMA. Esses corantes citoquímicos possibilitam a diferenciação entre os blastos M0 e os blastos L2.

A avaliação acurada da linhagem e do grau de diferenciação celular só será possível com estudos mais aprofundados. Dessa forma, quando os critérios morfológicos são suplementados por informações imunofenotípicas, a classificação das leucemias agudas aumenta cerca de 70% a 99%, sendo possíveis a diferenciação da LMA, a detecção de linhagem B ou T, a definição de subtipos linfóide e a diferenciação de leucemia aguda bifenotípica.

Sabe-se que a leucemia origina-se de uma célula progenitora hematopoiética com uma alteração genética específica, influenciando no crescimento celular e levando à transformação maligna, tornando de grande utilidade a classificação genética da LLA.

Durante muito tempo, utilizou-se a citogenética clássica para a identificação de anormalidades cromossômica. Porém há casos em que os resultados obtidos não são confiáveis, seja porque as metáfases não representam as células tumorais por estarem presentes em número insuficiente ou mesmo inexistentes para a análise, ou porque as alterações submicroscópicas não são identificadas por esse método.

Outra aplicação importante é a determinação da frequência de rearranjos que inclui o cromossomo *Philadelphia* nas leucemias BCR-ABL+, localizando vários pontos de quebra no gene BCR do cromossomo 22 e resultando na formação de proteínas quiméricas com peso molecular variável (p190, p210, p230) e diferentes funções.

A presença do cromossomo *Philadelphia* (BCR-ABL positivos) é uma das causas de prognósticos desfavoráveis da doença ocorre em 5% dos casos na infância e em 25% nos adultos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICA

1. ALVES, G. V. A. **Caracterização hematológica e imunofenotípica em pacientes com leucemia linfoblástica aguda**. 2012. 214 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia da Saúde) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte. Disponível em:  
<[https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/12648/1/GabrielaVAA\\_TESE.pdf](https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/12648/1/GabrielaVAA_TESE.pdf)> Acesso : 29/01/2016
2. BARBOSA, S. F. C. et al. **Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil**. Rev. Pan-Amaz Saúde, Ananindeua, Pará, v.6, n.3 set. 2015. Disponível em:  
<[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232015000300006](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000300006)> Acesso:16/03/2016.
3. BUSSOLOTI, R., M. **Leucemias Infantis**. Disponível em:  
<<http://www.accamargo.org.br/tudo-sobre-o-cancer/leucemias-infantis/23/>> Acesso :17/03/2016.
4. CENTRO INFANTIL BOLDRINI. **Leucemia linfoblástica aguda: entendendo a leucemia linfoblástica aguda – um guia para pacientes e familiares**. 2013. Disponível em:< <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfoblastica-aguda-site-1.pdf>> Acesso : 26/03/2016
5. DANTAS, G. K. S et al. **Diagnóstico diferencial de leucemia linfóide Aguda em pacientes Infanto-juvenis**. Rev da Universidade do Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 13-18, 2015. <Disponível em:  
[https://www.google.com.br/search?q=A+Leucemia+Linf%C3%B3ide+Aguda+%28LLA%29+%C3%A9+uma+neoplasia+hematol%C3%B3gica+heterog%C3%Aanea%2C+caracterizada+por+uma+anomalia+das+c%C3%A9lulas+tronco+da+medula+%C3%B3ssea%2C+que+leva+a+uma+produ%C3%A7%C3%A3o+excessiva+e+inapropriada+das+c%C3%A9lulas+precursoras+de+origem+linf%C3%B3ide.+&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe\\_rd=cr&ei=pZ1XV56sEMbM8AeMrlrABg](https://www.google.com.br/search?q=A+Leucemia+Linf%C3%B3ide+Aguda+%28LLA%29+%C3%A9+uma+neoplasia+hematol%C3%B3gica+heterog%C3%Aanea%2C+caracterizada+por+uma+anomalia+das+c%C3%A9lulas+tronco+da+medula+%C3%B3ssea%2C+que+leva+a+uma+produ%C3%A7%C3%A3o+excessiva+e+inapropriada+das+c%C3%A9lulas+precursoras+de+origem+linf%C3%B3ide.+&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=pZ1XV56sEMbM8AeMrlrABg)>Acesso : 30/05/2016.
6. FARIAS, M. C.; CASTRO, S. M. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides**.v.40, n.2, p91-8, Rio de Janeiro. Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/0D/jbpml/v40n2/a08v40n2.pdf> acesso 31/05/2016
7. HEMOGRAMA - decifrando o exame de sangue. Disponível em:  
<<http://www.copacabanarunners.net/hemograma.html>>acesso: 02/06/2016
8. INSTITUTO ONCOGUIA. **Dados estatísticos sobre a leucemia linfóide aguda**. 2015. Disponível em: <http://www.oncoquia.org.br/conteudo/dados-estatisticos-sobre-a-leucemia-linfoide-aguda-lla/7852/316> acesso : 02/06/2016

9. \_\_\_\_\_. **Exames para diagnóstico da leucemia linfóide aguda (LLA)**. 2015. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/exames-para-diagnostico-da-leucemia-linfoide-aguda-lla/1150/317/>>acesso: 03/06/2016
10. LEMOS, J. S. **Leucemia linfóide aguda: Avanços no diagnóstico**. 2013. 48 f. Monografia (Pos-graduação Latu Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Universidade Paulista, Centro de Consultoria Educacional, Recife. Disponível em: <<http://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/03.pdf>>acesso: 07/06/2016
11. MELLO, J. H. L. **Leucemia linfóide aguda**. 2011. 58 f. Monografia (Pós-graduação Latu Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Universidade Paulista, Centro de Capacitação Educacional, Recife. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/2833400-Universidade-paulista-unip-pos-graduacao-lato-sensu-em-hematologia-e-hemoterapia-laboratorial-jose-humberto-de-lima-melo-leucemia-linfoide-aguda.html>>acesso:07/06/2016
12. MELLO, M. A.; SILVEIRA, C. M. Laboratório de hematologia: teorias, técnica, e atlas. Ed. 1, Rio de Janeiro: Rúbio, p.123, 2015.
13. MELO, M.et al. **Atlas do Sangue**, Recife, 2014. Disponível em: <<http://www.atlasdosangueperiferico.com.br/diagnostico-laboratorial-das-leucemias-agudas.php>>acesso: 05/06/2016
14. \_\_\_\_\_. **Atlas do Sangue**, 2015. Disponível em: <<http://www.atlasdosangueperiferico.com.br/fotos.php>>acesso: 05/06/2016
15. PEZZINI, T. J. Alterações Hematológicas na Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Rev. Puc Goiás, Goiás, v. 41, n. 4, p. 767-776, out/dez, 2014. Disponível em: <http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/3678/2143>acesso: 04/06/2016

**Endereço para correspondência:**

Daniel Estevão dos Reis  
Pós - graduação em Hematologia  
Clínica e Laboratorial  
Rua Bonfá Natale, 1860  
Cep 15020-130 - São José do Rio  
Preto-SP Tel: (17) 3233-4490  
e-mail: a.c.t@terra.com.br





