

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

João Luís Zani Furlan, Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial¹

Resumo

É uma doença maligna de células linfocitárias derivadas das células indiferenciadas linfóides que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Como ocorre na leucemia mielóide aguda, as células leucêmicas da leucemia linfóide aguda mantêm certa capacidade de multiplicação, mas não se diferenciam até formas mais maduras e normais. Assim, acumulam-se os linfoblastos ou células jovens em grande número e em etapas diferentes de sua maturação. Essa parada de maturação pode ser detectada por meio de anticorpos monoclonais capazes de demonstrar os antígenos de diferenciação linfocitários. As leucemias linfóides agudas podem ser de tipo B ou de tipo T, sendo as primeiras mais freqüentes. Os marcadores das células leucêmicas diferem conforme o tipo de linfócito proliferante. A pesquisa desses marcadores é muito importante na prática, pois orienta a terapêutica e, até certo ponto, determina o prognóstico. A maioria das leucemias linfóides agudas é de tipo pré-B ou tem marcadores de células ainda mais indiferenciadas.

Palavras-chave: leucemia aguda, leucemia linfóide, linfoblastos.

1. INTRODUÇÃO

Na leucemia linfóide aguda, assim como ocorre na leucemia mielóide aguda, as células malignas proliferantes deixam de responder à ação controladora dos fatores estimuladores da hematopoese normal. Elas se tornam como que independentes da ação desses fatores e permanecem cristalizadas ou eternizadas numa fase de maturação que varia de um caso para outro. As causas dessa libertação têm sido estudadas intensivamente, procurando-se correlacionar o papel desempenhado pelos vírus na transformação maligna das células do sangue. Verificou-se que os retrovírus, ou seja, vírus que contêm a enzima transcriptase reversa, podem integrar o DNA de suas células hospedeiras e transforma-las em células leucêmicas, em animais.

De outro lado, estudos sobre a biologia molecular e citogenética têm permitido localizar genes cuja função é codificar fatores estimulantes do crescimento celular ou os receptores de membrana para esses fatores. A função desses genes pode ser alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes. Alguns desses oncogenes têm sido estudados contatando-se a ação estimulante no crescimento das células malignas. Em outras palavras os genes mutantes seriam os responsáveis pelo aparecimento de proliferações malignas de tipo linfóide ou mielóide.

Em alguns tipos de leucemias e de linfomas observam-se alterações cromossômicas muito freqüentes, como as translocações envolvendo cromossomos diferentes. Estas translocações parecem estimular a ação de oncogenes localizados nos pontos da lesão ou próximos a ela, cujo resultado final é o aparecimento da neoplasia.

Algumas viroses que se alastram em pessoas residentes em certas zonas geograficamente delimitadas podem provocar o aparecimento de maior incidência de doenças proliferativas, num verdadeiro surto regional de neoplasia. Pessoas que moram nestas zonas e que não têm a doença, ainda assim apresentam títulos elevados de anticorpos contra esses vírus, denominados HTLV-I (*humam T lymphotropic virus*). Este vírus foi inicialmente descrito no Japão e no Caribe, encontrando-se também indivíduos infectados na África, no sul da Índia e na América do Sul. Começa a trazer preocupação quanto à positividade da reação

¹ joaoluizfurlan@superig.com.br

sorológica anti-HTLV-I em doadores de sangue do mesmo modo como ocorre com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

As radiações ionizantes, os agentes quimioterápicos em geral e o benzeno têm sido considerados agentes leucemogênicos, embora estejam correlacionados mais com o aparecimento de leucemia mielóide aguda. Outras anomalias cromossômicas de natureza constitucional, como a doença de Fanconi, a síndrome de Down e a síndrome de Bloom, também podem ser responsáveis pela maior incidência de leucemia linfóide aguda.

Nas síndromes hereditárias citadas ocorrem quebras cromossômicas, sabendo-se que se localizam em certos pontos, denominados sítios frágeis. Certos oncogenes estão localizados exatamente nesses sítios ou próximos a eles. A quebra cromossômica estimula a função dos mesmos e disso pode resultar uma doença maligna tipo leucemia, linfoma ou mesmo carcinoma.

Em resumo, a leucemia linfóide, assim como a mielóide, e os linfomas podem originar da superposição de fatores hereditários ou constitucionais (predisposição) sobre os quais atuam fatores ambientais, como as radiações, as viroses e certos agentes químicos.

A leucemia linfóide aguda incide mais frequentemente na infância mas pode acometer também indivíduos adultos. Parece haver certa predileção para o sexo masculino sobre o feminino. No nosso meio, enquanto a leucemia mielóide aguda acomete as crianças e os jovens (< 20 anos) numa porcentagem de cerca de 50%, a leucemia linfóide aguda incide em porcentagem maior de 70% no mesmo grupo. Acima de 60 anos ambas as formas têm incidência muito pequenas (< 5%).

2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O quadro clínico não permite o diagnóstico diferencial entre leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda, pois em ambas há queixas de fraqueza, palidez progressiva, hemorragias e quadro infeccioso.

Na leucemia linfóide aguda é mais freqüente o crescimento de tecidos linfóides provocando adenomegalia e esplenomegalia. Fenômenos compressivos decorrentes do crescimento de gânglios linfáticos (mediastino, timo) podem estar presentes. A infiltração do sistema nervoso central que provoca quadro semelhante ao da meningite, com paralisia de nervos cranianos, pode existir, caracterizando a neuroleucemia. Este quadro também ocorre na leucemia mielóide aguda.

Quando o crescimento de órgãos linfóides é mais do tipo tumoral, acentuado, suspeita-se de leucemização de um linfoma maligno (não Hodgkin). Tais casos recebem também a designação de leucossarcoma ou leucemia de células linfomatosas.

No sexo masculino é relativamente freqüente a infiltração leucêmica dos testículos, motivo pelo qual a biópsia testicular é preconizada nos pacientes que estão em remissão da doença.

Alguns casos de leucemia linfóide aguda correspondem à fase de agudização da leucemia mielóide aguda, aparecendo à alteração citogenética clássica, o cromossomo Ph₁. Este parece ser mais freqüente na leucemia linfóide aguda do adulto e indica sempre pior prognóstico.

Certas viroses da infância podem causar reação linfocitária intensa, aparecimento de linfócitos jovens circulantes (linfoblastos e pró-linfócitos) a atipias celulares que levam a suspeita de leucemia linfóide aguda. Quando a adenomegalia for muito acentuada e houver baço grande, palpável, associado o quadro purpúrico (plaquetopenia), está indicado o mielograma para realização do diagnóstico diferencial.

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Baseia-se no exame morfológico de esfregaços de sangue e de medula óssea, encontrando-se alta porcentagem de linfoblastos mais ou menos anômalos. Este exame deve

ser sempre complementado com observação das células através de testes citoquímicos e imunofenotipagem.

Hemograma: Quase sempre se encontram anemia e plaquetopenia no sangue, com blastos linfóides em proporção alta e leucocitose variável.

O grupo FAB classifica a leucemia linfóide aguda em três tipos morfológicos: L₁, L₂ e L₃.

Leucemia Linfóide Aguda L₁: Leucemia linfóide de blastos pequenos e homogêneos com relação núcleo/citoplasmática alta. Os núcleos são conspícuos, dificultando a observação dos nucléolos.

Leucemia Linfóide Aguda L₂: Leucemia linfóide de blastos de tamanho variável, heterogêneos; relação núcleo/citoplasmática pequena, nucléolos grandes e bem visíveis. Pode ser confundida com a leucemia mielóide aguda M₇ (com blastos pequenos).

Leucemia Linfóide Aguda L₃: Leucemia linfóide de blastos grandes, com citoplasma abundante, basófilo e vacuolizado, tipo Burkkit. Forma grave e com pior prognóstico.

Mielograma: Costuma revelar hiperplasticidade acentuada, com substituição quase total das células normais por linfoblastos leucêmicos. Muitas vezes a morfologia destas células é mais marcada nos esfregaços de material medular facilitando a classificação dos vários tipos.

Reações Citoquímicas: Podem auxiliar muito a diferenciação entre leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda. As reações do Sudan Black e peroxidase são completamente negativas ou positivas em pequena porcentagem dos blastos leucêmicos (3% a 5%). Reação da fosfatase ácida é importante para caracterizar a leucemia aguda tipo T. Seu aspecto é o de um ponto único positivo no citoplasma celular. Este mesmo aspecto pode ser observado após a coloração dos esfregaços para evidenciar a alfa naftil acetato esterase em meio ácido (ANAE ácida). A reação do PAS dá resultados variáveis; pode ser totalmente negativa ou pode revelar granulações positivas homogêneas e pequenas, ou grandes e grosseiras. Não se sabe ao certo o porquê desse comportamento diferente. Alguns autores admitem que a reação positiva no citoplasma de blastos linfóides estaria ligada à presença de imunoglobulinas. A microscopia eletrônica pode revelar esta correlação.

Baseado neste achado, a reação do PAS positiva estaria relacionada com a leucemia linfóide aguda tipo B. Embora isto, às vezes, seja real, tal correlação não existe na totalidade dos casos. Exemplo disto é o encontro de células leucêmicas de certos casos de leucemia linfóide aguda tipo L₃ positivo pelo PAS e outros em que a reação é completamente negativa.

Citogenética: Algumas anomalias citogenéticas têm sido encontradas com frequência maior na leucemia linfóide aguda enquanto outras representam sinal de melhor prognóstico da doença. A hiperplóidia (por exemplo, > 50 cromossomos) é considerada fator de bom prognóstico para a leucemia linfóide aguda. As translocações envolvendo os cromossomos 8 e 14 ou 8 e 22 são indicativas de mau prognóstico. Com frequência a t(8; 14) se associa à leucemia linfóide aguda tipo L₃, forma grave, que exige tratamento agressivo.

A t(9; 22) ocorre em cerca de 5% das leucemias linfóide agudas das crianças em em 25% ou mais dos casos de adultos.

Outras alterações citogenéticas podem ocorrer na leucemia linfóide aguda e que envolvem mutações ou translocações de outros oncogenes.

4. CONCLUSÕES:

A leucemia linfóide aguda é uma doença que se caracteriza pelo acúmulo de linfoblastos em numerosos órgãos e tecidos, notadamente na medula óssea e no sangue periférico.

Embora seja a leucemia mais comum na infância, é responsável por apenas 20% das leucemias agudas no adulto. Uma avaliação diagnóstica precisa, baseada em morfologia celular, citoquímica, imunofenotipagem e, cada vez mais, em anormalidades citogenéticas e

na identificação da expressão de novos genes híbridos resultantes de translocações, é necessária para uma correta avaliação prognóstica.

5. BIBLIOGRAFIA

5. BIBLIOGRAFIA

LORENZI, Therezinha F. Manual de Hematologia Propedêutica a Clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan. 2006.

HOFFBRAND, A. V.; PETTIT, J. E.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia. 4ª ed. Porto Alegre. Ed. Artmed. 2004.

VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, Therezinha F.; NETO, Silvano W. Hematologia e Hemoterapia Fundamentos de Morfologia, Fisiologia e Patologia Clínica. 1ª ed. São Paulo. Ed. Atheneu. 2005

ZAGO, Marco A.; FALCÃO, Roberto P.; PASQUINI, Ricardo. Hematologia Fundamentos e Prática. 1ª ed. São Paulo. Ed. Atheneu. 2004.

LEWIS, Mitchell; BAIN, Barbara J.; BATES, Imelda. Hematologia Prática de Dacie e Lewis. 9ª ed. Porto Alegre. Ed. Artmed. 2006.

KUMAR; ABBAS; FAUSTO. Bases Patológicas das Doenças Robbins & Cotran Patologia. 7ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Elsevier. 2005.