

Características Principais da Leucemia Linfóide Aguda

Natsue do Nascimento Itonaga

Introdução

As leucemias são consideradas um grupo de doenças que apresentam diferentes fisiopatologias, manifestações clínicas e prognósticos. São conhecidas como um cancro do sangue ou da medula óssea de origem, na maioria das vezes, desconhecida. Elas apresentam como principal característica uma proliferação anormal de células sanguíneas, geralmente os leucócitos. Nas leucemias há mutação das células mielogênicas ou linfogênicas, que passam a se multiplicar de forma anárquica. Consistem em uma variedade de tipos de câncer originados nos tecidos que formam o sangue, sendo que são doenças proliferativas de curso progressivo do tecido hematopoiético.

É no interior dos ossos, na Medula Óssea, onde estão as células progenitoras das células sanguíneas. Ali também têm origem as alterações que vão ser responsáveis por inúmeras doenças. A medula óssea é constituída por um tecido esponjoso mole localizado no interior dos ossos longos. A medula óssea é o local de formação das células sanguíneas, e ocupa a cavidade dos ossos (principalmente esterno e bacia). Nela são encontradas as células mães ou precursoras (células estaminais), que originam os elementos figurados do sangue: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) e plaquetas. Estes componentes do sangue são renovados continuamente e a medula óssea é quem se encarrega desta renovação. Trata-se portanto de um tecido de grande atividade evidenciada pelo grande número de multiplicações celulares.

Na leucemia a medula óssea produz grande quantidade de globulos brancos, doentes ou imaturos denominados blastos, que apresentam como característica a impossibilidade de cumprirem sua função normal.

Quando as células leucemicas começam a infiltrar a medula óssea, a produção de todas as linhagens medulares diminuem. Essa diminuição no número de células normais acarreta o aparecimento de sintomas. Cabe ressaltar que, as células leucêmicas invadem e substituem os elementos medulares normais e que também proliferam no sistema retículo endotelial: baço, fígado e linfonodos, sendo que muitas vezes ainda invadem órgãos e tecidos não hematogênicos, como o trato gastrointestinal, rins, pele e meninges.

As leucemias podem se desenvolver em homens e mulheres, adultos e crianças, sem distinção de cor, raça ou idade, sendo que alguns grupos são mais suscetíveis a determinados tipos da doença. Estudos evidenciam que as leucemias ocorrem mais em homens que em mulheres, mais em pessoas de raça branca do que negra, entretanto ainda não sabemos explicar porque uma pessoa desenvolve a doença e outras não. Não é uma doença contagiosa, pois surge através de um desequilíbrio nas células que formam o sangue, sendo que ainda não são conhecidas todas as causas que levam ao surgimento da doença, porém observamos que alguns indícios podem aumentar as chances de seu desenvolvimento como a exposição a determinadas substâncias como radiações, benzeno, predisposição genética, anemia grave, tabagismo, exposição a alguns vírus como o Epstein-Barr, síndrome de Down, Ataxiatelangiectasia e anemia de Fanconi .

Existem vários tipos de leucemias, que são agrupadas em duas categorias principais, uma delas diz respeito a velocidade com que a doença avança e a outra sobre quais tipos de células sanguíneas são afetadas. A leucemia pode ser aguda ou crônica, do tipo linfóide e mielóide. Desta forma temos leucemias mielóides agudas e crônicas e leucemias linfóides agudas e crônicas, sendo que o tipo de leucemia mais frequente na criança é a leucemia linfóide aguda (ou linfoblástica).

As leucemias são os cânceres infantis mais comuns, representando 30-35% do total de doenças malignas, sendo que a LLA representa por volta de 75% dos casos de leucemia e o pico de incidência ocorre aos 3-4 anos. Ocorre em proporção um pouco maior nos meninos em relação

as meninas. A LLA pode ocorrer em maior frequência em pacientes portadores de outras doenças, como distúrbios genéticos ou com imunodeficiência, mas na grande maioria dos casos não há uma explicação causal possível. Irmãos de crianças com LLA tem um risco de 2 a 4 vezes maior de também apresentarem LLA em relação à população geral e este risco ainda se multiplica nos gêmeos idênticos. Na leucemia linfóide aguda ocorre produção descontroladas de blastos de características linfóides e bloqueio da produção normal de globulos vermelhos, brancos e plaquetas, na maioria das vezes sua causa não é evidente, acreditando-se haver alguma relação com a radiação devido a evidências do aumento de casos de Leucemia linfóide aguda no Japão pós-guerra. É o tipo mais comum em crianças, porém pode afetar adultos com mais de 65 anos. No adulto, a LLA corresponde a 20% das leucemias dessa faixa etária e é geralmente mais agressiva do que na criança.

O grupo franco-americano-britânico (FAB) elaborou uma classificação para LLA com base em critérios morfológicos, essa classificação era uma necessidade para que se pudesse correlacionar o prognóstico com a resposta terapêutica. A classificação FAB divide a LLA em 3 subtipos, sendo frequentemente utilizada atualmente. Podemos observar essa classificação no quadro 1.1

Quadro 1.1 Classificação da LLA pelo grupo FAB

LLA-L1	LLA-L2	LLA-L3 (tipo Burkitt)
Presença de linfoblastos pequenos e monomórficos.	Linfoblastos grandes e heterogêneos.	Linfoblastos grandes e homogêneos.
Alta relação núcleo-citoplasmática.	Baixa relação núcleo-citoplasmática.	Núcleos arredondados, com cromatina frouxa.
Núcleos de limites regulares, com cromatina frouxa e nucléolos ausentes.	Núcleo de tamanho e forma variável, com cromatina frouxa e nucléolos visíveis.	Citoplasma moderadamente abundante.
Citoplasma escasso com basofilia discreta ou moderada.	Citoplasma geralmente abundante, com basofilia variável.	Citoplasma caracterizado por intensa basofilia e vacuolização citoplasmática.

Quadro clínico

Os principais sintomas da leucemia decorrem da acumulação dessas células na medula óssea, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), dos glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias). Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo com isso que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação da leucemia, isso ocorre por se tratar de uma leucemia aguda. A LLA apresenta características clínicas que, embora não sejam exclusivas, ocorrem com maior frequência nessa doença, como a dor ósteo-articular, presentes em cerca de 50% dos pacientes e que pode levar a investigação equivocada de febre reumática em crianças, apresenta também infiltração do sistema nervoso central, que pode atingir até 10% dos pacientes com LLA, levando a observação de sinais e sintomas como cefaléia, vômitos, rigidez da nuca, distúrbios visuais ou paralisias decorrentes do acometimento dos nervos cranianos. O SNC e os testículos são considerados locais de recidiva de doença, atualmente com a profilaxia intratecal associada à quimioterapia a incidência de recidivas regrediu. O paciente ainda pode apresentar esplenomegalia, adenomegalia e febre sem infecção.

Quando ocorre infecções estas são frequentemente de origem bacteriana nas fases iniciais e acometem particularmente a pele, a faringe e as regiões perianais e perirenal, podem levar a síndrome da angústia respiratória no adulto. Outros sintomas são comuns como fraqueza, febre, perda de apetite, manchas na pele (hematomas, petéquias e equimoses causados pela plaquetopenia), dores abdominais, suores noturnos, cansaço, falta de ar, vômito, dores de cabeça, confusão mental, tonturas e perda de controle muscular. Na LLA com imunofenótipo T, na qual ocorre proliferação de linfoblastos na região do timo, levando a ocorrência de massa mediastinal que pode comprimir estruturas mediastinais e dos vasos sanguíneos, alguns sintomas são evidenciados como dor torácica, edema na parte superior do tronco e na face e dispnéia.

Prognóstico

Os pacientes com LLA possuem um prognóstico mais favorável que os pacientes com outros tipos de leucemia, pois a duração média da primeira remissão é de quatro a cinco anos, sendo de apenas um ano na leucemia mielóide aguda (LMA). As estratégias terapêuticas geralmente são baseadas na presença de fatores prognósticos que se correlacionam com a evolução da doença, sendo que a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) é considerado um dos fatores prognósticos mais importantes na LLA. Esse cromossomo é resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 e é tradicionalmente descrito em associação com a leucemia mielóide crônica (LMC), já na LLA o cromossomo Ph está associado a um péssimo prognóstico com resposta terapêutica ruim. É natural que os pacientes com LLA apresentem prognóstico diferentes, pois os indicadores bem documentados para o prognóstico da sobrevida incluem vários fatores de bom e mau prognóstico. Em relação ao bom prognóstico podemos citar: idade de 2 a 10 anos, sexo feminino, ausência de infiltração no sistema nervoso central (SNC), imunofenotipagem CD10+ para criança e T para o adulto, contagem total de leucócitos menor que 50.000/mm³ e remissão completa como resposta após quatro semanas de tratamento. Como mau prognóstico temos situações adversas a anterior como: idade menor que 2 e maior que 50 anos, sexo masculino, presença de infiltração no SNC, imunofenotipagem T para criança e marcadores mielóide para adulto e ausência de remissão completa após quatro semanas de tratamento, entre outros.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico se inicia pela anamnese e avaliação clínica, através de exames físicos e teste hematológicos. O diagnóstico é feito através da análise microscópica do sangue e medula óssea, citogenética, imunofenotipagem e análise do líquido para verificar o envolvimento do sistema nervoso. Ao analisarmos o hemograma observamos que cerca de 60% dos pacientes apresentam leucocitose superior a 10.000/mm³; e em 15% dos casos o número está acima de 100.000/mm³, no entanto cerca de 25% dos pacientes com LLA são leucopênicos apresentando os leucócitos com uma contagem menor que 4.000/mm³. Os linfoblastos são as células que predominam na leucocitose enquanto que na leucopênia pode haver ausência ou pequeno número de linfoblastos presentes, sendo denominada leucemia “aleucêmica”. Anemia e plaquetopenia

estão constantemente presentes devido a intensa infiltração medular por linfoblastos revelada no mielograma. (Figura 1).

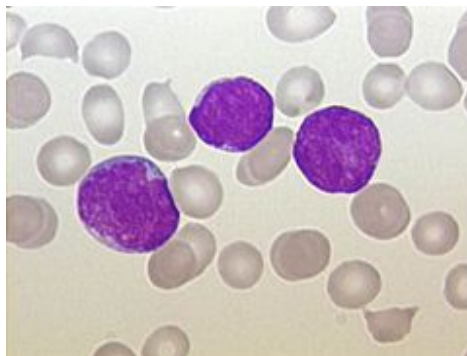


Fig. 1 - Linfoblastos no sangue periférico de um paciente com LLA

A observação de linfoblastos no mielograma inferior a 20% requer atenção e investigação, já que os linfoblastos são células que geralmente não são comuns de serem encontradas no mielograma, principalmente em adultos saudáveis.

O diagnóstico diferencial de LLA inclui tumores sólidos com metástase para medula óssea, linfocitose atípica decorrentes de infecções virais e LMA. Quando os tumores sólidos infiltram a medula óssea, suas células neoplásicas são semelhantes aos linfoblastos, então faz-se a diferenciação através da disposição das células na medula óssea e através de marcadores específicos. Nas infecções virais o número de linfócitos atípicos diminui com a resolução da doença e as alterações morfológicas também são características utilizadas no diagnóstico diferencial, porém em situações mais complicadas faz-se uso do mielograma que no caso de uma infecção viral se encontra pouco alterado e sem predomínio de células imaturas. Já no caso da LMA quando a diferenciação parece ser impossível com o uso de técnicas mais simples, utiliza-se recursos adicionais como citoquímica, imunofenotipagem e citogenética.

Tratamento

O tratamento da LLA é realizado com quimioterapia e os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, tendo como objetivo inicial a remissão da doença com restauração da produção normal de globulos vermelhos, globulos brancos e plaquetas. A

fase inicial do tratamento é chamada de indução e deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central que inclui a quimioterapia intra teçal. São três fases que consistem em consolidação (tratamento intensivo com substâncias não empregadas anteriormente); reindução (repetição dos medicamentos usados na fase de indução da remissão) e manutenção(o tratamento é mais brando e contínuo por vários meses.

A combinação de várias drogas é utilizada para o controle da doença, é de grande importância a escolha adequada do melhor esquema de tratamento e sua sequência para poder oferecer maiores chances de cura aos pacientes. Observa-se que mais de 70% das crianças e 50% de adultos jovens com LLA são curados. Para se obter melhores resultados no tratamento deve-se escolher adequadamente o esquema quimioterápico com base na idade, quadro clínico, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial. Quando observamos a presença de fatores prognósticos desfavoráveis como é o caso do cromossomo Philadelphia deve-se orientar o tratamento com o uso de inibidores da tirosinoquinase junto com a quimioterapia e transplante de medula óssea.

Após a remissão, os pacientes são submetidos a ciclos de quimioterapia pós-remissão e posteriormente passam a utilizar medicamentos quimioterápicos geralmente via oral, como manutenção por aproximadamente dois anos., porém em alguns casos faz-se necessário o transplante de medula óssea. Várias drogas são utilizadas na indução e pós-indução da LLA, como Asparaginase intramuscular; Doxorubicina endovenosa; Prednisona via oral; Vincristina endovenosa; Hidrocortizona no líquido da espinha; Methotrexate via oral, no canal da espinha e endovenoso ou intramuscular; 6 Mercaptopurina via oral: irradiação do sistema nervoso; Citarabina endovenosa e no canal espinhal. Realizar esquema suportivo da dieta adequada, alopurinol, cateter, antibióticos, transfusões e fatores de crescimento de medula óssea também devem ser utilizados. É importante salientar que medidas de suporte geral, como em relação a nutrição, hidratação e transfusões de sangue, quando necessárias, são de grande validade, pois há pacientes que se encontram em estados mais debilitados e que necessitam do acompanhamento de outros profissionais, já que a doença invasiva pode levar a várias alterações em diversos sistemas do nosso organismo.

Conclusão

As leucemias são um problema de saúde pública em todo o mundo, sendo que a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença mais comum na infância e é caracterizada por proliferação desordenada de linfócitos imaturos e seus percursores. Essa doença hematológica maligna é curável, apresentando taxa de mortalidade entre 3 - 5%, sendo essencial o diagnóstico precoce para que se possa realizar o acompanhamento adequado ao paciente, relacionando todos os fatores prognósticos, contribuindo assim para a cura da doença.

Bibliografia

- 1-BAEHNER, Robert L. **Hematologia pediátrica**. 4ª edição, Rio de Janeiro: editora Guanabara, 1992.
- 2-FAILACE, Renato. **Hemograma – Manual de interpretação**. 4ª. Edição, Porto Alegre: editora ArtMed, 2003.
- 3-HAYHOE, F. G. J. , FLEMANS, **Citologia Hematológica**. 3ª edição, Rio de Janeiro: editora Artes médicas, 1989.
- 4-HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamentos por método laboratoriais**. 19ª edição, São Paulo: editora Manole, 1999.
- 5-HOFFBRAND, V. PETTIT, J. **Atlas de Hematologia**. 3ª edição , São Paulo : editora Manole, 2001.
- 6-JANINI, Pedro. **Interpretação clínica do hemograma**. 9ª. edição, São Paulo: editora Savier, 1998.
- 7-LORENZI, Therezinha F. **Manual de hematologia – Propedêutica e Clínica**. 2ª edição, Rio de Janeiro: editora Médica e Científica, 1999.

8- NAOUM, Fávio Augusto; NAOUM Paulo César. **Hematologia Laboratorial (Leucócitos)**. São José do Rio Preto – SP: edição da Academia de Ciência e tecnologia, 2006.

9-OLIVEIRA, Halley Pacheco. **Hematologia clínica**. 4ª edição, editora Atheneu, 1978.

10-SALAZAR, Abel Campo das Letras, **Hematologia ideais e fatos novos**, 1ª edição, Rio de Janeiro : editora Guanabara, ISBN: 972610226.

11-VERRASTRO, Therezinha. **Hematologia hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. 1ª edição, São Paulo: editora Atheneu, 1998.

12-ZAGO, Marco Antônio. **Hematologia – fundamentos e prática**. 1ª. Edição, São Paulo: editora Atheneu, 2001.

13-www.hcanc.org.br/kids2.html >acesso em 15/03/07

14-www.hematologathas.com > acesso em 20/04/2007

15-www.hemonline.com.br > acesso em 11/06/2007

CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA)

Natsue do Nascimento Itonaga

Resumo

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença maligna do sistema hematopoiético, caracterizada por uma proliferação desordenada das células progenitoras linfóides da medula óssea, levando a infiltração desta por células leucemicas, o que provoca a diminuição de todas as linhagens medulares, aparecendo assim os sintomas relacionados a doença. Corresponde a 75% dos casos de Leucemias infantis, possui causa desconhecida, porém relacionada a importantes associações epidemiológicas e patológicas descritas no presente artigo.

Fatores prognósticos associados a anamnese e avaliação clínica, através de testes físicos e exames laboratoriais, confirmam o diagnóstico da doença e orientam o profissional quanto ao real estado do paciente e a melhor forma de terapêutica, incluindo medidas de suporte geral, oferecendo desta maneira maiores chances de cura aos pacientes.

Palavras-chaves: Leucemia – Tumor – Medula óssea

