

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Martinho de Palma e Mello Júnior¹

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

RESUMO

O objetivo do presente artigo foi promover a ampliação do conhecimento sobre leucemia linfóide aguda, apresentando uma revisão de literatura, evidenciando opinião dos pesquisadores sobre o assunto. O estudo foi bibliográfico e exploratório, com análise de conteúdo. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos, com busca em bases de dados virtuais em saúde, como Scielo, Bireme, Medline e outras. Foram utilizados os descritores: Leucemia Linfóide. Os resultados evidenciaram que as pesquisas na área da citologia sobre a leucemia linfóide aguda estão em evolução, porém, notou-se, por meio da pesquisa realizada para este artigo, que os trabalhos científicos publicados na área ainda são incipientes, apesar dos avanços da ciência e da pesquisa médica.

Palavras-Chave: Leucemia linfóide aguda; Citoquímica; Revisão.

¹ Graduado em Farmácia, pela Universidade Federal Fluminense (UFF), em fevereiro de 1988; Especialista em Análises Clínicas, pela mesma Instituição, em Jan/1989. Pós-Graduado em Hematologia Clínica, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), 1998/1999; Bacteriologia Clínica, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), 2002; Hematologia Laboratorial, pela AC&T, S.J. Rio Preto, 2000/2001; Análises Clínicas, pela AC&T, S.J. Rio Preto, 2003/2004; Microbiologia Clínica, pela AC&T, S.J. Rio Preto, 2005/2006; Empreendedorismo e Gestão em Laboratórios Clínicos, AC&T, S.J. Rio Preto, 2008/2009; Imunologia Clínica, AC&T, S.J. Rio Preto, 2009/2010. Há 10 anos trabalha em laboratório clínico hospitalar.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia é um tipo de câncer que se origina como alteração genética adquirida nos glóbulos brancos produzidos na medula óssea. As primeiras observações realizadas em pacientes que apresentavam uma elevação significativa de glóbulos brancos no sangue foram feitas por médicos europeus no século XIX, levando-os a criar a expressão “weissesblut” ou “whiteblood” (sangue branco) para designar o distúrbio (BENET, 1985).

Mais tarde, o termo “leucemia”, derivado das palavras gregas “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”, foram utilizados para designar a doença. As leucemias se dividem nas categorias mielóide (ou mielocítica), e linfóide (ou linfocítica), em relação ao tipo de célula envolvida no desenvolvimento da doença. Estas se subdividem nas formas aguda ou crônica. Assim, existem quatro tipos principais de leucemia: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC) (BENNET, 1985).

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida, que afeta a maior parte das células que não estão formadas, isto é, ainda não estão completamente diferenciadas e, por isso, não conseguem realizar suas funções normais. As células doentes (denominadas de “blastos”), não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea (BENNET, 1985).

Já a leucemia crônica progride lentamente e permite o crescimento de um maior número de células diferenciadas que, em geral, conseguem realizar algumas de suas funções normais no organismo do paciente (BENNET, 1985).

1.1 DEFINIÇÃO

As leucemias constituem o tipo de neoplasia mais comum em crianças menores de 15 (quinze) anos de idade, correspondendo a um terço de todas as neoplasias humanas. A doença é classificada como aguda e crônica, tomando-se como base o grau de maturação da população celular envolvida. Leucemias agudas são as mais frequentes na infância. É um grupo heterogêneo de neoplasias que afetam as células-tronco hematopoiéticas e diferem entre si com relação à linhagem celular comprometida, apresentação clínica, curso e resposta à terapia (OLIVEIRA, 2004). A leucemia crônica é caracterizada pelo aumento da proliferação de células maduras, mas anormais. Sua progressão pode demorar de meses a anos. Geralmente acomete pessoas mais velhas (BENNET, 1985).

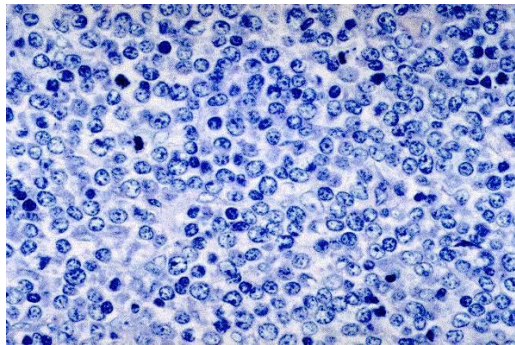
As Leucemias agudas são de dois tipos: Leucemia linfóide ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) e Leucemia mieloide ou leucemia mieloblástica aguda (LMA) (SULLIVAN, 1998).

A leucemia linfóide aguda (LLA), apesar de rara, é uma doença grave, sendo a segunda ou terceira causa de morte na maioria dos países na faixa etária entre as crianças e adolescentes (LATORRE, 2000).

A Leucemia linfóide, linfocítica ou linfoblástica aguda (LLA) é o tipo de leucemia mais comum na infância correspondendo de 75% a 80% dos casos. Embora afetando todos os grupos etários, a LLA tem sua maior incidência em crianças entre 1 a 5 anos de idade com um pico por volta dos 3 a 4 anos. Curiosamente esse pico inicial não é observado em negros. A LLA é muito mais comum em brancos com uma ligeira predominância no sexo masculino (LUKENS, 2005; CRISTOFANI, 2001).

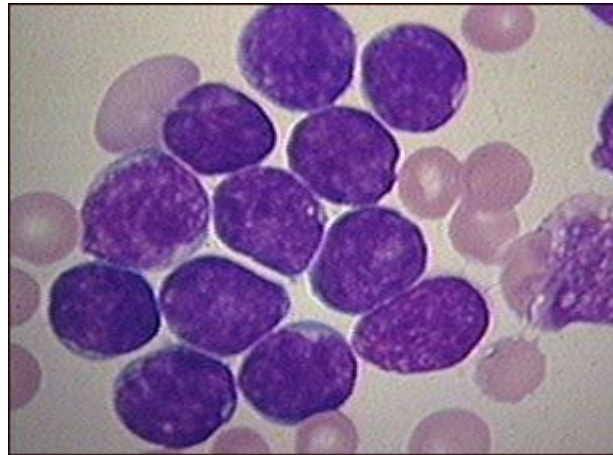
Esse tipo de leucemia deriva da multiplicação desordenada das células linfóides imaturas (linfoblastos). Essas células estão comumente presentes na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos (LORENZI, 2002; LOGGETTO, 2007).

Figura 1: Células linfóides maduras



O linfoblasto, em condições normais, sofre processo de multiplicação e amadurecimento diferenciando-se progressivamente até o estágio de linfócito maduro. A perda dessa capacidade de diferenciação e maturação associada a uma multiplicação desordenada (em ordem geométrica) faz com que essas células imaturas não só se acumulem na medula óssea, diminuindo drasticamente a hematopoiese normal, como migrem e invadam outros órgãos: linfonodos, baço, rins, sistema nervoso central, gônadas etc. (FARIAS; CASTRO, 2004).

Figura 2: Células de paciente com LLA (aspirado de medula óssea).



Com a invasão dessas células não existe mais a formação normal das células brancas (série granulocítica) e vermelhas (série eritrocítica) como também das plaquetas (série megacariocítica).

Os principais sintomas da leucemia decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, assim como em outros órgãos: sistema nervoso central e testículo, 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 urgência no tratamento logo após o seu diagnóstico (VIANA, 1996).

1.2 EPIDEMIOLOGIAS DA LLA

A LLA incide na população numa frequência de 1:25.000 indivíduos do grupo etário de 0 a 14 anos. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros 10 anos de vida é de 1: 2.880 (LOPES, 2005).

No mundo são diagnosticados a cada ano cerca de 75.000 novos casos de LLA em crianças. Nos Estados Unidos, a cada ano são diagnosticados aproximadamente 2.500 a 3.000 crianças com LLA, com incidência de 3 a 4 casos para 100.000 crianças brancas e incide principalmente na faixa etária de 2 a 5 anos. O Brasil apresenta estatística semelhante á dos Estados Unidos (PEDROSA, LINS, 2002).

Na América do Norte, Austrália e Oceania a LLA representa em torno de 75 a 80% dos casos de leucemias na infância. (BRAGA et al., 2002).

Na África as leucemias linfóides agudas, LLA, ocorrem predominantes na Argélia 37% e no Zimbábue, 21%. Nos demais países as leucemias são em torno de 0 a 15% das neoplasias malignas pediátricas Na Costa Rica, 42% no Equador 45%, Hong Kong 41% e nas Filipinas 48% Na Nigéria a LLA corresponde 4,5% dos cânceres em crianças (LATORRE, 2000).

1.3 ETIOLOGIA DA LLA

Sua causa ainda é desconhecida, no entanto, existem condições epidemiológicas importantes associadas à gênese da leucemia, o que a torna uma doença multicausal, podendo advir de fatores ambientais, hábitos alimentares, estilo de vida, irradiação, estresse, fumo, álcool, algumas viroses, fatores genéticos e imunológicos (LOPES, 2000).

1.4 QUADRO CLÍNICO, SINAIS E SINTOMAS DA LLA.

Os sintomas da LLA podem ser agudos ou lentamente progressivos. Resultam de uma insuficiência da medula óssea pela invasão medular por linfoblastos ou do envolvimento extra-medular pela invasão linfoblástica em outros órgãos. Os sintomas mais comuns são: febre, dores ósseas, anemia, sangramento, adinamia e infecções (BARBOSA, 2002; IKEUTI, 2006).

Os achados físicos consistem principalmente de: palidez, petéquias equimoses, sangramento das membranas mucosas e viscero-megalias. Pode haver ainda envolvimento do sistema nervoso central logo ao diagnóstico. Os lactentes apresentam quadro clínico mais grave e pior resposta ao tratamento (OLIVEIRA et al., 2004; SANTANA, 1997; LOGGETTO, 2007).

1.5 DIAGNÓSTICO DA LLA

O diagnóstico da LLA faz-se através da história clínica do paciente, exame físico e laboratorial como hemograma, coagulograma, bioquímica, sorologias, punção líquórica, LDH e RX de tórax. O hemograma completo é um excelente exame de suspeição, mas o diagnóstico definitivo é feito através do mielograma com avaliação citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e estudo molecular ((PEDROSA, LINS, 2002)).

O hemograma completo é o exame utilizado inicialmente para detectar alterações hematológicas periféricas causadas pela invasão medular. Esse exame não apresenta um padrão único; comumente encontramos anemia e plaquetopenia já ao diagnóstico. A

contagem de leucócitos pode estar normal, aumentada ou diminuída e algumas crianças podem apresentar contagem extremamente elevada de blastos no sangue periférico (PEDROSA, LINS, 2002).

O mielograma é o exame para análise citológica da medula óssea obtido através de punção medular (punção aspirativa com agulha apropriada em osso onde existe atividade hematopoética). O local mais indicado para essa punção na criança é a crista íliaca, anterior ou posterior. Este exame nos mostra tanto os aspectos morfológicos globais da medula óssea como sua celularidade, presença ou não de elementos anormais: parasitas ou células tumorais do tecido não hematopoético. O diagnóstico preciso de LLA é feito pela presença de no mínimo 25% de linfoblastos na medula óssea (LEE, 1998).

2 OBJETIVOS

Promover a ampliação do conhecimento sobre Leucemia linfóide aguda.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Apresentar uma revisão de literatura sobre leucemia linfóide aguda, evidenciando a opinião dos pesquisadores sobre o assunto.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A proposta de pesquisa que ora se apresenta, trata de um estudo do tipo bibliográfico e exploratório, com análise de conteúdo. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos.

Após a definição do tema foi feita uma busca em bases de dados virtuais em saúde, como Scielo, Bireme, Medline e outras. Foram utilizados os descritores: Leucemia Linfóide Aguda, reações citoquímicas. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no Sistema Latino-Americano e do Caribe de informação em Ciências da Saúde - LILACS, National Library of Medicine – MEDLINE e Scielo.

Realizou-se uma leitura exploratória, que tem o objetivo de verificar em que medida a obra consultada interessa à pesquisa. Logo após, foi feita uma leitura seletiva, para determinar o material que de fato interessava seguida de uma leitura analítica dos textos selecionados, e

por fim, uma leitura interpretativa. A seguir, os dados apresentados foram submetidos à análise de conteúdo, cujos resultados foram apresentados neste artigo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Citoquímica é uma técnica de coloração utilizada no auxílio diagnóstico, onde importantes corantes são usados para diferenciar as leucemias linfoblásticas agudas (LLA) das não linfocíticas agudas (LNLA). São essenciais para identificação dos subtipos pertencentes a cada um desses grupos principais. O ácido periódico - Schiff (PAS), a peroxidase ou o Sudan Black B são alguns dos principais corantes utilizados. (BENNETT, 1985).

O PAS cora o glicogênio da célula. Os linfoblastos frequentemente demonstram um padrão de positividade nas formas de anéis concêntricos ou em bloco grosseiro.

A reação de mieloperoxidase é negativa nas leucemias linfóides e é fortemente positiva em células da série granulocítica e fracamente positiva em monócitos definindo, assim, o diagnóstico das leucemias mielóides agudas (LMA). O Sudanblack B cora os lipídios, como também componentes celulares e é patognomônico das leucemias mielóides agudas - LMA(PEDROSA, LINS, 2002).

A classificação da LLA de acordo com os novos conceitos da Organização Mundial de Saúde (Classificação WHO) adota critérios citológicos, imunológicos, citogenéticos e moleculares.

De acordo com a morfologia dos blastos, as leucemias são classificadas segundo os critérios da classificação FAB (Franco-Americano-Britânico) criado por um grupo internacional de investigadores no ano 1976 com o intuito de uniformizar o diagnóstico e a classificação das leucemias e síndromes mielodisplásicas. Os tipos citológicos são: LLA - L1, caracterizada por apresentar linfoblastos pequenos, com escasso citoplasma, núcleos não visíveis ou de difícil visualização e aspecto monomorfo, consistindo a variedade mais comum em crianças- em torno de 85% dos casos; LLA-L2, constituída por blastos grandes, citoplasma abundante e irregular, nucléolos visíveis, representam cerca de 15% dos casos; LLA - L3 é a forma mais rara em crianças aproximadamente de 1% das LLA. É constituída por células de citoplasma com forte basófila, vacuolização abundante e corresponde à forma

leucêmica do Linfoma de Burkitt. É uma variante da LLA de células B que necessita de um enfoque terapêutico especial (FERNANDEZ, 2006).

A análise imunológica é realizada através da imunofenotipagem dos blastos da medula óssea ou do sangue periférico. A imunofenotipagem e as técnicas citogenéticas têm contribuído de maneira fundamental para a compreensão da biologia molecular e do tratamento da LLA. (FARIAS, 2004). As reações de imunofenotipagem avaliam antígenos celulares expressos nos blastos leucêmicos. A principal técnica utilizada para essa reação é a citometria de fluxo, que permite a classificação celular de acordo com a linhagem e assim define estágios maturativos, elevando para 99% o percentual de casos corretamente diagnosticados. Aproximadamente 75% das LLA são de linhagem B, 20% de linhagem T e 5% de B madura. (REDDY, PERKINS, 2004). Exame que investiga as mutações cromossômicas pela análise do cariótipo e revela alterações numéricas dos cromossomos pela determinação da ploidia ou alterações estruturais, entre elas as inversões, deleções, translocações, etc. (PEDROSA, LINS, 2002).

O estudo da ploidia é de utilidade prognóstica. As células leucêmicas podem ser classificadas em hipo-diplóides (<46 cromossomos), diplóides (46 cromossomos) e hiperdiplóides (> 46 cromossomos). As hiper-diplóides de Linhagem B que possuem mais de 50 (cinquenta) cromossomos têm uma boa resposta clínica sendo encontrada sem torno de 20% das crianças com LLA. As hipo-diplóides e hiper-diplóides próximas à tetraploidia têm pior prognóstico. Mais de 70% das LLA apresentam uma ou mais anormalidades cromossômicas. A determinação das variações numéricas nas de linhagem T não tem significado relevante quanto a prognóstico. A mais comum destas é o Cromossomo Ph (Philadelphia) encontrado entre 3-5% das crianças com LLA (PEDROSA, LINS, 2002).

CONCLUSÃO

As pesquisas na área da citologia sobre a leucemia linfóide aguda estão em evolução, porém, notou-se, por meio da pesquisa realizada para este artigo, que os trabalhos científicos publicados na área ainda são incipientes, apesar dos avanços da ciência e da pesquisa médica.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, C.M.P.L.; TERRERI, M. T.; NAKAKAMURA, C. et al. Manifestações músculo esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. **Jornal Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n. 6, p 481-484, 2002.
- BENNET, J.M. The classification of the acute leukemia: Cytochemical and morphologic considerations. In: WIERNIK, P.H. et al. **Neoplastic diseases of the blood**. Ed PH e at. New York: Churchill, Livingstone, 1985.
- BRAGA, P.E. LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M.P. Câncer na Infância: análise comparativa da Incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n. 1, jan/ feb. 2002.
- CRISTOFANI, L.M; ODONE, V. Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (LLA). In: GRISI, S.; ESCOBAR, A.M. **Prática pediátrica**. Editor Atheneu, 2001, p 749-752.
- FERNANDEZ, L.R.F. **Laleucemia aguda linfoblástica, su diagnóstico y clasificacion**. Galenored Internacional Bolívia. Disponível em: http://galenored.com/bolívia/reportajes/leu_agud_linfob.htm. Acesso em: 3 nov. 2012.
- IKEUTI, P.S; BORIM, L.N.B; LUPORINI, R.L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia aguda. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 1, jan./ mar. 2006.
- LATORRE, M.R.D.O. **Pediatria oncológica**. Epidemiologia dos tumores na infância. São Paulo: Lemar, 2000.
- LEE, M.L.M.; PETRILLI, A.S.; O tratamento da criança com câncer no Brasil: debate da migração. **Pediatria**, São Paulo, v. 26, p. 11-12, 2004.
- LOGGETTO, S.R.; BENITES, E.C.A. Leucemia Linfóide Aguda. In. LOGGETTO, S. R.; TONE, L.G., BRAGA, J.A.P. **Hematologia para o pediatra**. São Paulo: Atheneu, 2007. p 283-297.
- LOGGETTO, S.R.; BENITES, E.C.A. Leucemia Linfóide Aguda. In. LOGGETTO, S. R.; TONE, L.G., BRAGA, J.A.P. **Hematologia para o pediatra**. São Paulo: Atheneu, 2007. p 283-297.
- LOPES, L.F. **Detalhes sobre câncer infantil – Leucemia na infância**. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/det_cancer_infantil/leucemia/index.php>. Acesso: 02 nov. 2012.
- LORENZI, T. F.; Doenças proliferativas da linhagem T: In: VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F., WENDEL NETO, S. **Leucemia linfóide aguda**. Hematologia e hemoterapia. fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 2002, p. 139-147.
- LUKENS. J.N. leucemias, policetemia vera e mielofibrose. **MANUAL FLEURY dediagnóstico em hematologia**. A citogenética clássica e molecular Disponível em: <http://www.institutofleury.org.br/educação/manuais/manual_hemato/capitulo3.htm>. Acesso em: 07 nov. 2012.
- OLIVEIRA, B.M.; DINIZ, M.S.; VIANA, M.B. Leucemias agudas na infância. **Revista Médica**, Minas Gerais, v. 14, 1, p.33 – 36, 2004, supl. 1.
- PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda. **Revista Bras. Saúde Materno Infantil**, v. 2, 2002.

PERKINS, A.; STERN, G.A. **Hematologia**.Disponível em:

<http://www.institutofleury.org.br/educação/manuais/manual_hemato/capitulo3.htm>.

Acesso em: 02nov. 2012.

SANTANA, V.M. Leucemia Linfoblástica Aguda. In: VILLA, A.M., LOPEZ, L.M.**Hematologia e Oncologia Pediátrica**. 1 Ed EdicionesErgon, S.A., 1997, p 387-403.

SULLIVAN, A.K. **Aspectos gerais das malignidades hematológicas**.

wintrobe'shematologia clínica. v.2., São Paulo: Manole Ltda, 1998.

VIANA, M. B Leucemia e linfomas pediátricos, In: MURAD, A.M., KTAZ, A.**Oncologia, bases clínica e tratamento**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996,p. 377-383.

VIANA, M. B.;FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfóides.**Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 40, n. 2,p.91-98, abr. 2004.