

**ATLAS CITOLÓGICO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE  
CITOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL DA ACADEMIA DE  
CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP**

**Tema Citológico:** Leucemia linfóide aguda na infância

**Autor:** Welen Grazielle Martinez

**Período do Curso:** Julho de 2011 a dezembro de 2012

**Endereço para correspondência:**

e-mail: [welenmartinez@hotmail.com](mailto:welenmartinez@hotmail.com)

fone: 17- 3632 8732

# Leucemia linfóide aguda na infância

## Resumo

A leucemia corresponde a 25-35% de todos os cânceres infantis (0-15 anos). É o tipo de câncer mais comum entre crianças e adolescentes e faz cerca de duas mil novas vítimas por ano no país, de acordo com o Ministério da Saúde. Na leucemia, há um acúmulo de células anormais, que não completaram a sua maturação na medula óssea. Elas acabam por prejudicar ou impedir a formação dos glóbulos brancos (responsável pela defesa do organismo contra infecções), glóbulos vermelhos (que levam oxigênio dos pulmões para abastecer os tecidos) e plaquetas (células especializadas em estancar sangramentos). De acordo com o grau de maturação das células defeituosas a leucemia é classificada em subtipos que facilita o estudo da evolução da doença e resposta a novos tratamentos.

## Introdução

Leucemia são doenças malignas que acometem os glóbulos brancos do sangue. Assim como os glóbulos vermelhos (cuja função é transportar oxigênio para órgãos e tecidos) e as plaquetas (células responsáveis pela coagulação), os leucócitos são produzidos na medula óssea a partir de uma célula tronco e são responsáveis por grande parte do nosso sistema imunológico.

Dentro da medula óssea os glóbulos brancos são produzidos descontroladamente reduzindo o espaço para produção das outras células que compõem o sangue e elas caem na corrente sanguínea antes de estarem preparadas para exercer suas funções.

As leucemias são classificadas como agudas ou crônicas, tomando-se como base o nível de maturação da população neoplásica. As agudas caracterizam-se por um grave defeito de maturação, induzindo a um acúmulo de células imaturas (blastos), esse acúmulo de células faz com que a medula óssea não tenha capacidade de produzir células sanguíneas saudáveis. As crônicas ao contrário, são definidas por hiperplasia de elementos maduros.

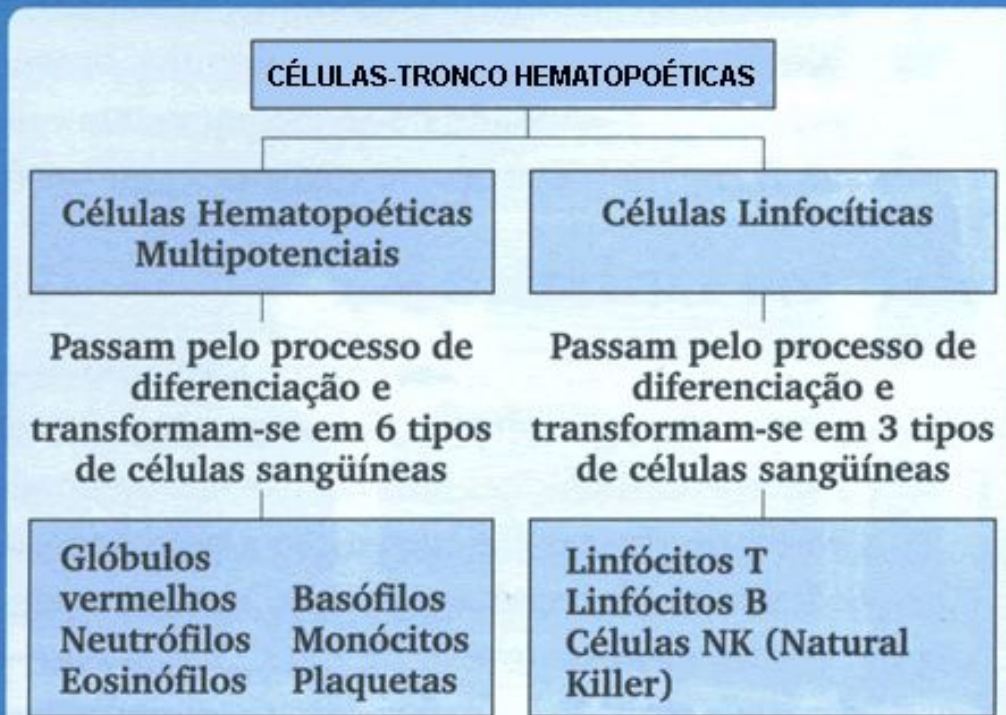
A LLA é o tipo mais comum de câncer na infância, resulta em um dano genético adquirido (não herdado) do DNA de um grupo de células na medula óssea. A leucemia linfóide aguda tem origem nos linfócitos primitivos que podem estar em diferentes estágios de desenvolvimento. As células com

leucemia não conseguem realizar suas funções, como combater a infecção, levar oxigênio para os tecidos e coagular. Por isso pacientes com leucemia costumam apresentar anemia e sangramentos.



**Figura 1:** Linfoblasto.

## Desenvolvimento de Células Sangüíneas e de Linfócitos



### Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda

**Imunofenótipos (imunofenotipagem):** Fenótipos são as características físicas das células. Os subtipos principais são T e B, assim chamados porque suas células apresentam características semelhantes a dos linfócitos T ou B normais. Uma vez que essas características são determinadas, o termo utilizado pode ser leucemia linfoblástica aguda tipo T ou leucemia linfoblástica aguda tipo B.

Um grupo francês-americano-britânico (FAB) (**figura 3**) classificou a LLA em três subtipos baseando-se exclusivamente na análise morfológica e citoquímica das células malignas. As células leucêmicas (blastos) apresentam pouco citoplasma com basofília variada.

## Classificação FAB:

L1: Presença predominante de linfoblastos pequenos com núcleo regular e cromatina homogênea. Representa de 25-30% dos casos (Figura 4 ).

L2: Presença predominante de linfoblastos de tamanho médio à grande com núcleo irregular e cromatina heterogênea. Representa cerca de 70% dos casos, sendo o mais comum dos três tipos (Figura 5).

L3: Presença de linfoblastos de tamanho médio à grande com característico citoplasma hiperbasofílico e presença de múltiplos vacúolos. Representa 1-3% dos casos, este subtipo apresenta imunofenótipo B e é considerada a forma leucêmica do linfócito de Burkitt. (Figuras 6 e 7).

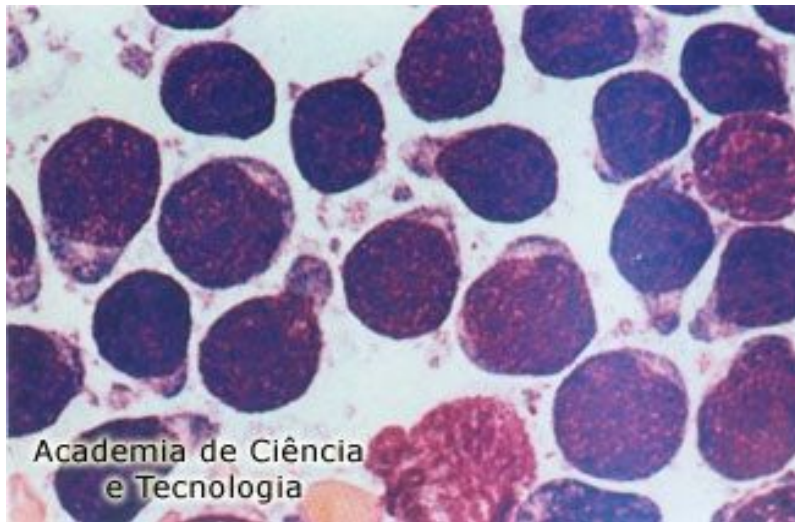
**Tabela 1** Classificação morfológica (FAB) da leucemia linfóide aguda

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	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: Lee et al. (34).

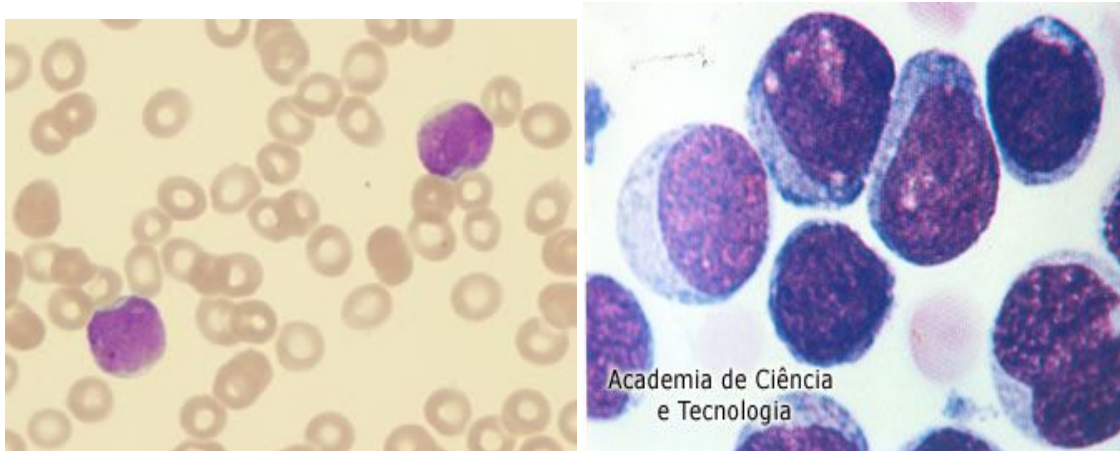
**Figura 3:** Tabela de classificação FAB

## LLA - L1



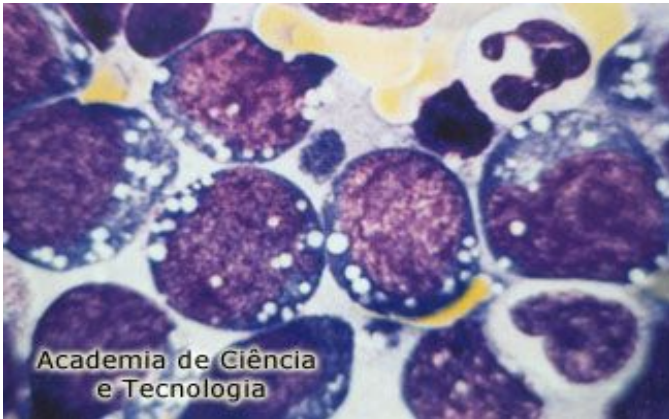
**Figura 4:** L1; Linfoblastos de tamanho uniforme, geralmente pequenos à médios com pouco citoplasma e nucléolos difíceis de serem visualizados.

## LLA - L2

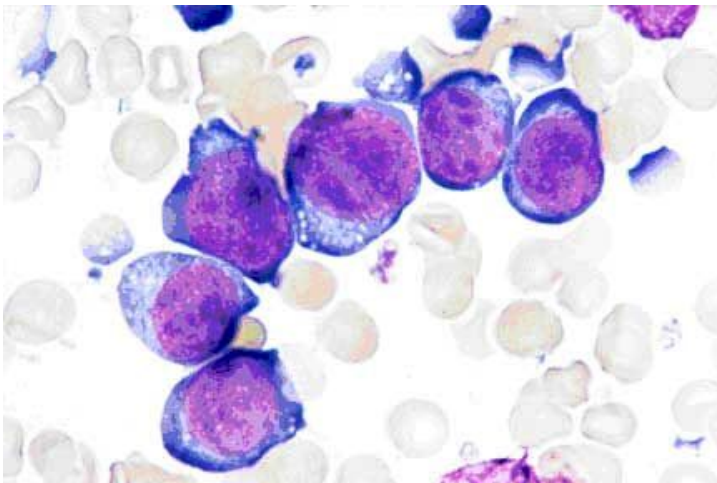


**Figura 5:** Linfoblastos de tamanho grande e sem uniformidade morfológica, os nucléolos são visíveis e o citoplasma abundante.

## LLA – L3



**Figura 6:** L3: intensa vacuolização citoplasmática.



**Figura 7:** Aspirado de medula óssea de uma criança com leucemia linfóide aguda de células B. Os linfoblastos são grandes e apresentam citoplasma basofílico com vacúolos proeminentes.

## **Diagnóstico laboratorial**

### **Hemograma**

O hemograma pode revelar anemias normocítica e normocrômica e trombocitopenia. A contagem de leucócitos está ocasionalmente muito alta, mas frequentemente normal ou diminuída.

Os blastos são raros ou ausentes em pacientes leucopênicos, mas em casos de leucocitose podem ser numerosos, chegando a constituir maioria.

A maioria dos pacientes com leucemia linfóide aguda apresentam glóbulos brancos imaturos no sangue, e uma quantidade insuficiente de células vermelhas ou plaquetas. Muitas das células brancas do sangue são linfoblastos, ou seja, linfócitos imaturos normalmente não encontrados na corrente sanguínea. Linfoblastos não funcionam como glóbulos brancos maduros.

Embora estes resultados possam sugerir leucemia, a doença geralmente não é diagnosticada sem um estudo das células da medula óssea.

### **Mielograma**

O diagnóstico da LLA fundamenta-se na demonstração de mais de 25% de linfoblastos na medula óssea. A medula encontra-se hiper celular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas, com precursores mielóides e eritróides residuais de aspecto normal e megacariócitos diminuídos ou ausentes.

#### *Análise morfológica*

Classificação FAB: as LLAs em três subtipos morfológicos – L1, L2 e L3 – com base no diâmetro celular, na forma do núcleo, no número e na protuberância dos nucléolos, na quantidade e no aspecto relativo do citoplasma.

### **Citoquímica**

Citoquímica é a aplicação de corantes bioquímicos às células do sangue e medula óssea, de maneira a mostrar sua composição sem modificar apreciavelmente sua morfologia. As colorações citoquímicas auxiliam no diagnóstico de leucemias e de outras doenças hematológicas.

Essas colorações, podem auxiliar na diferenciação entre LLA e leucemia mielóide aguda (LMA). As reações mieloperoxidas e sudan black são úteis para estabelecer e confirmar o diagnóstico de LMA, uma vez que os linfoblastos são uniformemente negativos. Os linfoblastos T revelam atividade paranuclear na esterase inespecífica logo que realizada em pH ácido (6), tendo uma atividade



maior de 75% na fosfatase ácida. Na periódica ácida de Schiff (PAS), os linfoblastos da LLA frequentemente demonstram uma evidente coloração e forma de anéis concêntricos de grânulos grosseiros ou blocos maciços. Uma reação PAS negativa é mais frequente na LLA de linhagem T que na linhagem B. Os mieloblastos podem ser positivos ou negativos para o PAS; quando positivos, não apresentam o aspecto granular observado nos linfoblastos.

## **Imunofenotipagem**

Diversos autores têm proposto uma classificação imunológica das LLAs de acordo com a expressão de antígenos específicos, podendo, inicialmente, essas leucemias serem classificadas de linhagem T ou B, de acordo com as características imunofenotípicas dos linfoblastos sendo possível detectar com bastante precisão, além da linhagem celular, o nível de diferenciação em que se encontra o processo leucêmico.

## ***Citometria de Fluxo e Imunohistoquímico***

A citometria de fluxo é feita com um aparelho que consegue fazer medidas individuais de milhares de células, numa contagem exata que é essencial para a eficiência do tratamento da doença.

Essa técnica é muitas vezes usada para examinar as células da medula óssea, gânglios linfáticos e amostras de sangue, para o diagnóstico das leucemias.

No exame imunohistoquímico as células do sangue ou amostras da medula óssea são analisadas por meio de anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes. Diferentes tipos de linfócitos têm diferentes antígenos, que sofrem alterações à medida que cada célula amadurece. As células de cada paciente com leucemia têm os mesmos antígenos, porque são todos derivados a partir da mesma célula.

Além da caracterização dos antígenos expressos pelas células envolvidas, a citometria de fluxo fornece informação quanto ao tamanho e à granulosidade celular. Nas leucemias agudas, o exame é indicado para determinar a linhagem celular, análise de clonalidade e do estado de maturação das células leucêmicas, expressão de padrões de antígenos aberrantes típicos de determinados grupos de leucemias e acompanhamento do tratamento e detecção de doença residual mínima.

## **Sintomas**

Os sintomas são relacionados a diminuição na produção de células normais da medula óssea e com isso sua redução na circulação sanguínea:

1. Diminuição na produção de glóbulos vermelhos (hemoglobina): sinais de anemia levando a palidez, cansaço fácil, sonolência.
2. Diminuição na produção de plaquetas: manchas roxas que ocorrem em locais onde não relacionados a traumas, podem aparecer pequenos pontos vermelhos sob a pele (chamado de petéquias) ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos.
3. Diminuição na produção de glóbulos brancos: aumentado o risco de infecção.

Os linfoblastos leucêmicos podem acumular-se no sistema linfático, e, com isso, os linfonodos (gânglios) podem aumentar de tamanho. As células leucêmicas podem se alojar no líquido céfalo-raquidiano causando dores de cabeça e vômitos.

Os sinais e sintomas da leucemia são inespecíficos e podem mimetizar várias outras doenças tais como infecção, reumatismo, entre outras. O paciente deve procurar seu médico para que seja feito o diagnóstico.

## **Tratamentos**

A quimioterapia utiliza medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais. Por ser um tratamento sistêmico, a quimioterapia atinge não somente as células cancerígenas senão também as células saudáveis do organismo. De forma geral, a quimioterapia é administrada por via venosa, embora alguns quimioterápicos possam ser administrados por via oral.

Dependendo do tipo e do estadiamento da leucemia, a quimioterapia pode ser utilizada sozinha ou combinada com a radioterapia.

A maioria dos tratamentos quimioterápicos não atinge as áreas do cérebro e medula, por isso pode ser necessário injetá-la diretamente no líquido cefalorraquidiano para matar células cancerosas nessa área.

A quimioterapia é administrada em ciclos, com cada período de tratamento seguido por um período de descanso, para permitir que o corpo possa se recuperar. Cada ciclo de quimioterapia dura em geral algumas semanas.

A quimioterapia para a leucemia linfocítica aguda utiliza uma combinação de drogas antineoplásicas, administradas em três fases, geralmente ao longo de cerca de dois anos.

## **Conclusão**

A LLA é a leucemia mais frequente nas crianças. Anteriormente à era da moderna terapêutica antileucêmica, a LLA era invariavelmente fatal, muitas crianças sobreviviam apenas de dois a três meses após diagnóstico, porém hoje, aproximadamente 70 % das crianças atingem sobrevida prolongada, mais de cinco anos após remissão completa da doença, muitas delas sendo consideradas curadas.

## Referências Bibliográficas

- Farias M. G.; Castro S. M.de Diagnóstico laboratorial das leucemias Linfóides agudas. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167624442004000200008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167624442004000200008&script=sci_arttext)>
- Pedrosa.F; Lins.M Leucemia linfóide: uma doença curável. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292002000100010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100010)
- <http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lla.php>
- Fadel.A.P Investigação laboratorial de LLA. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/revistavirtual/artapfadel.pdf>