

Ana Claudia Verão Souza Teixeira
Hematologia e Banco de Sangue

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM PACIENTES INFANTIL

RESUMO 10-20 LINHAS

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica heterogênea, caracterizada por uma disfunção das células tronco da medula óssea, que leva a uma proliferação clonal desordenada das células precursoras de origem linfóide. Ocorre principalmente na infância em crianças entre 2 e 10 anos de idade. Embora a causa da LLA seja desconhecida, é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de um fato isolado, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas quanto à susceptibilidade do hospedeiro. Uma investigação laboratorial adequada se dá através de certas características clínicas e com exames citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea, estudo de imunofenotipagem, citoquímicos, citogenéticos, permitindo a LLA ser classificadas morfológicamente L1; L2; L3, seu tipo de linhagem celular (T ou B), diferentes estágios de maturação da célula, as anormalidades cromossômicas, assim esses constituem o parâmetro importante possibilitando assim a qualificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, sendo fundamental para determinar o tratamento adequado para cada caso. A demora do diagnóstico acarreta atraso no tratamento, o que pode influenciar na qualidade de vida e/ou na possibilidade de cura da doença. Portanto, esta é uma razão em que o diagnóstico diferencial tem seu lugar de destaque no prognóstico da LLA.

Palavra – chave: Leucemia linfóide aguda, Diagnóstico, Câncer infantil

1- INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é caracterizada como uma neoplasia hematológica heterogênea, caracterizada por uma disfunção das células tronco da medula óssea vermelha que leva a proliferação clonal desordenada de células precursoras de origem linfóide que passam a circular no sangue na sua forma imatura (Morais, E.F., et al. 2014). Esse comprometimento dos linfoblastos na medula óssea vermelha, também dificulta a produção normal de outros glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas, levando a substituição dos elementos da medula óssea vermelha pelas células leucêmicas (I EPN et al. 2011).

A LLA é a neoplasia mais freqüente na infância, correspondendo a 30-35% dos casos de câncer neste segmento. Seu pico de incidência ocorre entre 2 e 10 anos de idade, sendo quatro vezes mais freqüente que a leucemia mielóide aguda (LMA) (Smith OP HIM, 2006).

Sua etiologia permanece desconhecida, porém alguns fatores de risco têm sido associados a esta patologia. A radiação ionizante é um dos fatores ambientais relacionados ao excesso de leucemia em algumas regiões geográficas estudadas principalmente quando a exposição ocorre durante a vida intra-uterina ou durante a primeira infância. Produtos químicos diversos e imunodeficiências também são fatores leucemogênicos (Schumacher HR et al., 2002). Além dos fatores de riscos ambientais, algumas anomalias cromossômicas constitucionais (fatores genéticos) estão associadas a uma maior susceptibilidade à LLA e LMA, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e ataxia-telangiectasia. Polimorfismos genéticos também estão envolvidos na susceptibilidade às leucemias (Pui CH. et al 2008).

Baseado no curto tempo de latência, na presença de translocações associadas à LLA no sangue de recém-nascidos com leucemia, nos estudos em gêmeos com leucemia foi postulado que o evento inicial na patogênese da LLA ocorreria durante a vida intra-uterina. Em alguns subtipos de LLA é necessário um novo evento mutagênico para que a LLA se desenvolvesse (Greaves MF et al 2003). Este segundo evento na patogênese da LLA de células precursoras B

(LLA cpB) possivelmente está relacionado à resposta imunológica a um ou vários patógenos. Evidências em estudos populacionais demonstram que o influxo de novas pessoas em comunidades isoladas causa um aumento no número de casos de LLA. De maneira similar, uma resposta imunológica anormal a infecções virais ou bacterianas também seria uma possível causa de LLA (Greaves M 2006).

Diferentes agentes infecciosos, principalmente vírus, foram e estão sendo estudados como possíveis fatores associados ao desenvolvimento da LLA em crianças, porém nenhum foi comprovado até o momento. A maioria dos autores (McNally RJ, Eden TO, 2004), no entanto, concorda que o agente infeccioso implicado deveria ser um patógeno relativamente comum e pouco patogênico. Por outro lado, houve o surgimento recente da hipótese adrenal, que sugere que crianças em países em desenvolvimento estariam sujeitas a infecções de repetição que causariam a liberação de cortisol endógeno em doses equivalentes àsquelas utilizadas para tratamento da LLA. Estes picos de cortisol seriam capazes de eliminar o clone leucêmico (Schmiegelow K, et al 2008).

Tendo em vista que as taxas de sobrevivência em cinco anos das crianças com LLA é de aproximadamente 80%, mas que o número absoluto de crianças que morrem representa uma grande parcela do total de óbitos infantis por câncer (Smith OP HIM, 2006) e a morbidade decorrente do tratamento da LLA pode deixar seqüelas em pessoas que têm uma grande expectativa de vida, propôs-se a realização desta pesquisa bibliográfica que prima descrever as características principais da leucemia linfóide aguda (LLA) em crianças, suas fisiologia e patogênese e o diagnóstico diferencial.

2- MÉTODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado através de uma pesquisa bibliográfica realizada no período de maio à junho de 2017, tendo como base de dados: livros, periódicos, sites eletrônicos e artigos científicos que tratam de conceitos, manifestações clínicas, exames laboratoriais para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda.

3- AS LEUCEMIAS

A leucemia segundo Appelbaum (2006) é resultado de um evento genético ou uma seqüência desses eventos a nível hematopoiético; isto faz com que a célula afetada e sua linhagem deixem de proliferar e se diferenciar corretamente. Estas células, progressivamente, substituem a medula óssea normal, ocasionando a redução dos elementos do sangue como as hemácias, leucócitos e plaquetas. A deficiência destes componentes favorece ao aparecimento de anemia, infecção e sangramento no indivíduo doente. A leucemia é o câncer mais comum na infância, sendo o sexo masculino o mais vulnerável, mas na leucemia linfóide aguda (LLA) a freqüência é igual em ambos os gêneros. Nos Estados Unidos da América a incidência é duas vezes mais comum em brancos que em negros (RUBIN; FARBER, 2002).

Crist (2002) refere que a incidência das leucemias aumentou após a exposição das crianças às bombas atômicas lançadas em Hiroshima e Nagasaki, no ano de 1945. A elevação da incidência de leucemia linfóide aguda e de leucemia mielóide crônica (LMC) foi observada em crianças menores, enquanto nas crianças maiores houve maior diagnóstico na freqüência de leucemia mielóide aguda (LMA). Pui (2000) acrescentam também, que a leucemia corresponde a 30% dos cânceres que ocorrem na área da pediatria, e constituem as neoplasias mais freqüentes em crianças menores de 15 anos. A leucemia linfóide aguda (LLA) é responsável por cerca de 75% de todos os casos de leucemia em crianças, tendo sua maior incidência aos quatro anos de idade, enquanto a leucemia mielóide aguda (LMA) corresponde a 20%, e a leucemia mielóide crônica (LMC) pelos demais percentuais, mas raramente é diagnosticada em crianças (CRIST; SMITHSON, 2002).

Tal fato é citado também por Wayne e Helman (2006) havendo pequena variação em seus percentuais, como de 80% para LLA e 15% para LMA; acrescentam outra classificação como a leucemia mielóide crônica (LMC) e a leucemia mielomonocítica juvenil (LMJ) as quais possuem uma freqüência de apenas 5%. A causa responsável pelo aparecimento das leucemias não é

conhecida, mas acredita-se que há várias condições que favorecem a predisposição à doença leucêmica, como a trissomia do 217, imunodeficiência, síndromes de quebras cromossômicas, entretanto em um número significativo de casos nenhum problema subjacente é identificado (WAYNE; HELMAN, 2006).

Os sinais e sintomas das leucemias são algumas vezes confundidos com outras patologias, dificultando inicialmente o diagnóstico precoce. Entretanto, os mais comuns são: fraqueza, palidez, febre, mal-estar, menor tolerância ao exercício físico, sangramento decorrente da trombocitopenia, infecções de repetição, dor óssea, linfadenopatia, esplenomegalia¹⁰ (WHALEY; WONG, 1999; ROBIN; FARBER, 2002).

4- LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

O diagnóstico das leucemias agudas baseia-se nos resultados das análises morfológicas da medula óssea, em conjunto com as reações citoquímicas, perfil imunofenotípico e citogenético das células leucêmicas. Sua classificação tem importância na decisão terapêutica, no prognóstico e na padronização dos estudos científicos sobre etiopatogênese. A classificação morfológica utilizada atualmente é a da Organização Mundial de Saúde (OMS), que adaptou os critérios do grupo cooperativo FrancoAmericano-Britânico (FAB) (ES HLSVJ, 2001).

Neste período esta classificação foi a melhor solução para reprodutibilidade e concordância inter-observador e aplicação de protocolos terapêuticos. Os critérios FAB foram baseados na coloração das células do sangue periférico, no aspirado ou biópsia de medula óssea pelo método de Wright-Giemsa e das reações citoquímicas (Bene M.C. et al. 1995). A partir do tamanho celular e pleomorfismo nuclear, as LLAs foram classificadas como L1, L2 e L3. Foi então observado que a frequência de cada subtipo varia com a faixa etária idade. Atualmente esta classificação ainda é muito aplicada em regiões com poucos recursos diagnósticos. A principal crítica a esta classificação é que ela exclui informações importantes para o prognóstico do paciente e diagnóstico diferencial, que atualmente são evidenciados através das análises de imunofenotipagem e da genética molecular. A classificação de OMS utiliza para diagnóstico uma quantidade de blastos maior ou igual a 20%. Ela divide a LLA

em dois grandes grupos: leucemia linfóide aguda de precursor B, que corresponde a 80% dos casos, e leucemia linfóide aguda de precursor T, utilizando dados de imunofenotipagem (ES HLSVJ, 2001).

No entanto, a classificação mais comumente utilizada é a desenvolvida pelo European Group for Immunophenotyping Leukemias (EGIL) (Bene M.C. et al. 1995), que se baseia no perfil imunofenotípico das células em concordância com os aspectos morfológicos dos casos.

Fisiologia e patogênese

Os distúrbios linfóides representam um grupo de condições neoplásicas originárias das células do sistema linforreticular. Quando as células neoplásicas envolvem predominantemente o sangue e a medula óssea, a condição é denominada de leucemia. Todavia, quando a condição é limitada aos linfonodos e/ou órgãos, o distúrbio é denominado de linfoma. Ocasionalmente, os linfomas podem evoluir para leucemia (HUTCHISON; DAVEY, 2008).

A doença começa assim que uma determinada célula progenitora ou precursora hematopoiética torna-se um clone neoplásico, isto é, uma célula incapaz de se diferenciar, mas extremamente capaz de se dividir e se multiplicar. De forma geral, à medida que as células hematopoiéticas se diferenciam, vão mais e mais se comprometendo com certa linhagem, ou seja, vão se maturando. Os progenitores multi-potentes acabam dando origem às células precursoras das diversas linhagens. Em um determinado momento, uma destas células que se encontra ainda numa fase precoce de diferenciação sofre uma transformação neoplásica, convertendo-se em um clone proliferativo, mas bloqueado na sua maturação (LORENZI, 2006).

Na LLA, o clone neoplásico pode derivar-se de um progenitor linfóide, de uma célula pré-T ou B precoce, de uma célula pré-T ou B ou mesmo de um linfócito B que assume características de blasto. Todas essas células são consideradas linfoblastos. Em 80% das LLA, a origem da neoplasia é na linhagem dos linfócitos B. No restante 20%, a linhagem de células T é a fonte da neoplasia. Neste último caso, a leucemia pode cursar com a proliferação de linfoblastos do timo, levando a uma entidade análoga ao linfoma linfoblástico, um

tipo de linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade, comum em crianças (ROCHA, 2006).

As células malignas, portanto, deixam de responder à ação controladora dos fatores estimuladores e inibidores da hemopoese normal. Elas se tornam “independentes” da ação destes 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 podem integrar o DNA de suas células hospedeiras e transformá-las em células leucêmicas (ROCHA, 2006).

Estudos de biologia molecular e citogenética têm permitido localizar genes cuja função é codificar fatores estimulantes do crescimento celular ou receptores de membrana para esses fatores. A função desses genes é alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes. Alguns desses oncogenes têm sido estudados, sendo constatada a ação estimulante no crescimento das células malignas. Em outras palavras, eles seriam os responsáveis pelo aparecimento de proliferação malignas de tipo linfóide ou mielóide. Em outras situações, observam-se alterações cromossômicas, como as translocações. Essas translocações parecem estimular a ação de oncogenes, cujo resultado final é o aparecimento de neoplasia (ROWLEY, 2001).

As radiações ionizantes, os agentes quimioterápicos em geral e o benzeno também têm sido considerados como agentes leucemogênicos, embora estejam correlacionados mais frequentemente com o aparecimento de LMA. 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 LLA. A etiologia da LLA está, pois, muito relacionada com mutações de genes secundárias a uma virose ou à ação de agentes físicos ou químicos (CRANS; SAKAMOTO, 2001).

Os blastos leucêmicos primeiramente infiltram a medula óssea, ocupando mais de 20% (pela Organização Mundial de Saúde) ou mais de 30% (pelos critérios da FAB) do total de células nucleadas e chegando a 80-100% de ocupação. A primeira consequência é a supressão da hematopoiese normal. Na verdade, a expansão dos blastos neoplásicos ocupa o espaço necessário à produção fisiológica das células hematológicas na medula, acarretando uma

pancitopenia (anemia, neutropenia e plaquetopenia). Os blastos anormais também secretam fatores inibitórios e indutores de fibrose, tornando a disfunção medular mais grave do que o esperado apenas pela simples ocupação de espaço (LORENZI, 2006).

Os blastos neoplásicos são lançados na corrente sanguínea, justificando o termo leucemia (células brancas no sangue), eventualmente atingindo um número suficiente para determinar uma leucocitose. Uma vez na corrente sanguínea, os blastos podem então infiltrar os órgãos, com uma preferência para os linfonodos, baço, fígado, gengiva, órbita, sistema nervoso central, testículos e pele. O paciente geralmente morre pela infiltração orgânica ou da pancitopenia grave (LORENZI, 2006).

Diagnóstico da leucemia linfóide aguda

O diagnóstico da LLA é suspeitado pela história clínica e exame físico e a classificação é feita pela análise morfológica e imunofenotípica das células neoplásicas. O diagnóstico definitivo é feito através do mielograma, da imunofenotipagem, da citogenética e da biologia molecular. Quando o aspirado de medula óssea não fornecer material diagnóstico suficiente, pode-se realizar a biópsia da medula. Embora a presença de mais de 5% de linfoblastos indique leucemia, é necessário no mínimo 25% de células blásticas leucêmicas no aspirado para confirmar o diagnóstico de leucemia (Pizzo PA, Poplack DG, 2011).

Quando a medula óssea apresenta menos que 25% de blastos e associadas a outras alterações morfológicas das células, são caracterizadas como mielodisplasias. Os estudos morfológicos, citoquímicos, imunológicos citogenéticos e da biologia molecular das células blásticas malignas são importantes ao diagnóstico para a estratificação de risco da leucemia na criança e no adolescente e para a programação terapêutica. O líquido deve ser investigado em todos os casos ao diagnóstico, pois, em 5% dos casos os pacientes possuem infiltração líquórica, na maioria não associada a sintomas neurológicos. Os sinais e sintomas, quando presentes incluem: dor de cabeça, náuseas, vômitos, letargia, rigidez de nuca e outras manifestações de aumento de pressão intracraniana (Pizzo PA, Poplack DG, 2011).

A melhoria nas técnicas de estudo proporciona agora a oportunidade de obter informações biológicas clinicamente relevantes que poderão explicar as respostas aparentemente anômalas ao tratamento. Características clínicas e laboratoriais exibidas ao diagnóstico de pacientes com LLA e LMA têm valor prognóstico, delineando-se subgrupos favoráveis e subgrupos desfavoráveis. A identificação desses fatores é um elemento essencial no esboço e análise dos protocolos terapêuticos, permitindo a discriminação dos pacientes em grupos e programas terapêuticos específicos.

5 - CONCLUSÃO

Embora a leucemia linfóide aguda possa ocorrer em qualquer idade, sua incidência é maior entre crianças de 2 a 10 anos. Como sua causa é desconhecida, é improvável que seja resultante de um evento isolado, mas sim do acúmulo de múltiplos processos.

A LLA é uma doença de evolução rápida, podendo levar ao óbito em poucos meses, por isso, necessita de um diagnóstico e tratamento precoce. Sendo assim, um diagnóstico seguro da doença só pode ser feito depois de um exame clínico minucioso seguido de exames específicos. Os avanços técnicos no diagnóstico diferencial tem contribuído para um melhor prognóstico e tratamento, tornando cada vez mais eficazes para a cura, menos agressivos e menos invasivos, baseado nas características individuais de cada criança. Portanto, é inquestionável a relevância e necessidade da utilização de exames que apresentem um maior grau de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial da LLA, possibilitando uma intervenção precoce no tratamento e proporcionando ao paciente uma maior qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

APPELBAUM, F. R. As leucemias. In: UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER (UICC). Manual de oncologia clínica da UICC. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 31, p. 694-720.

BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W, LUDWIG WD, MATUTES E, Orfao A et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10):1783-1786

CRANS H.N.; SAKAMOTO K.M. Transcription factors and translocation in lymphoid and myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 15, n. 3, p. 313-331, 2001
Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(9):639-649.

CRIST, W. M. Introdução as doenças neoplásicas e tumores pediátricos. In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B. (Orgs.). Tratado de pediatria. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 1507-1519.

CRIST, W. M.; SMITHSON, W. A. As leucemias. In: BEHRMAN; R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B. (Orgs.). Tratado de pediatria. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 502, p. 1519-1524

ES HLSVJ. Precursor B- and T- neoplasms. In: Jaffe editor. WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001: 109-118.

GREAVES M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3):193-203.

HENRIQUE P, VISACRE M. O TRANSPLANTE AUTÓLOGO COMO FORMA DE TRANSPLANTATION FOR THE. 2010;26:35-39

HUTCHISON, R.E.; DAVEY, F.R. Distúrbios leucocitários. In: HENRY, J.B. (Org.). Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais. 20.ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 704-706.

I EPN, I HTM, Bárbara E, Fonseca A, li T, Assunção C, et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão , northeastern Brazil Caracterização imunofenotípica das leucemias agudas em um centro oncológico de referência público no Maranhão , Nordeste do Brasil. 2011;129(6):392–401

MCNALLY RJ, EDEN TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. Br J Haematol 2004; 127(3):243-263

MORAIS EF DE, LIRA JADS, MACEDO RADP, SANTOS KS DOS, ELIAS CTV, MORAIS MDLSDA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2014;80(1):78–85. Acesso em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub/med/24626896>

PUI, C. H. Acute lymphoblastic leukemia in children. Curr. Opin Oncol. V. 12, p. 312, 2000.

ROCHA M.S. Anormalidades genéticas nas doenças linfoproliferativas. In: LORENZI, T.F. (Org.). Atlas de hematologia. Clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: Medsi – Guanabara Koogan, 2006. p. 266-297.

ROWLEY J.D. Molecular genetics in acute leukemia. Leukemia, v. 14, n. 1, p. 513517, 2001.

RUBIN, E.; FARBER. J. L. O sangue e os órgãos linfóides. In: Pathology. Tradução Patrícia Lydie Voeux. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 20, p. 1015-1115

SMITH OP HIM. Clinical features and treatment of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ HISO, editor. Pediatric Hematology. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006: 450-481.

SCHUMACHER HR, ALVARES CJ, BLOUGH RI, MAZZELLA F. Acute leukemia. Clin Lab Med 2002; 22(1):153-92, vii.

SIEBEL RS, MARCHIORO MK, BUENO D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica Study of antineoplastic and antimicrobial prescriptions in a pediatric oncology unit. 2012;32(3):303– 10.

PIZZO PA, POPLACK DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6 a edition, Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2011.

PUI CH, ROBISON LL, LOOK AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008; 371(9617):1030-1043.

SCHMIEGELOW K, VESTERGAARD T, NIELSEN SM, HJALGRIM H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. Leukemia 2008; 22(12):2137-2141

WAYNE, A. S.; HELMAN, L. J Neoplasias pediátricas. In: UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER (UICC). Manual de oncologia clínica da UICC. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. cap. 32, p. 721-741.

WHALEY, L.; WONG, D. L. Enfermagem pediátrica: elementos essenciais a Intervenção efetiva. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 823-837.