



Academia de Ciência e Tecnologia

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

LORENNA RIBEIRO SILVA

**ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA DOS FATORES PROGNÓSTICOS E DIAGNÓSTICO
LABORATORIAL EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA NO
BRASIL**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2017

RESUMO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é a forma mais comum de câncer na infância, compreendendo 70% dos casos; em adultos a incidência é de apenas 20%. A hiperproliferação clonal de precursores hematopoiéticos, combinada à terapia antineoplásica induz ao comprometimento com o sistema imunológico com consequente aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. Uma análise laboratorial adequada se dá através de certas características clínicas, em companhia com exames citomorfológicos do sangue periférico e da medula óssea, diagnóstico diferencial pelo os recursos adicionais de imunofenotipagem, citocímicos e citogenéticos. Assim os achados laboratoriais têm valor prognóstico e possibilitam a estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, tendo importância fundamental para selecionar e estabelecer uma adequada estratégia terapêutica. Dessa forma o objetivo desse estudo foi expor os fatores prognósticos e analisar a distribuição de casos de LLA de acordo com a faixa etária e sexo, verificar qual manifestação clínica é mais reivindicado pela as crianças, observar as taxas de remissão, averiguar o número de óbito, no período de 2009 a 2013 e por fim relatar o diagnóstico laboratorial da LLA, através de uma revisão bibliográfica.

Palavras Chaves: Leucemia linfóide aguda, Fatores prognósticos, Diagnóstico, Brasil.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common form of childhood cancer, comprising 70% of cases; in adults the incidence is only 20%. The clonal hyperproliferation of hematopoietic precursors combined with antineoplastic therapy induces compromise with the immune system with consequent increase in susceptibility to opportunistic infections. Appropriate laboratory analysis is performed through certain clinical characteristics, in association with cytomorphological examinations of peripheral blood and bone marrow, differential diagnosis by additional immunophenotyping, cytochemical and cytogenetic features. Thus, the laboratory findings have a prognostic value and allow the stratification of patients in different risk groups, having a fundamental importance to select and establish an adequate therapeutic strategy. Thus, the objective of this study was to expose the prognostic factors and to analyze the distribution of ALL cases according to age and sex, to verify which clinical manifestation is most claimed by the children, to observe the rates of remission, to determine the number of deaths, In the period from 2009 to 2013 and finally report the laboratory diagnosis of ALL by means of a bibliographic review.

Keywords: Acute lymphoid leukemia, Prognostic factors, Diagnosis, Brazil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2. FATORES PROGNÓSTICOS.....	6
3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	7
4. OBJETIVO	111
5. CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.2
6. ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA.....	13

1. INTRODUÇÃO

O Câncer na infância é considerado como toda neoplasia que acomete aqueles indivíduos menores de 15 anos de idade. As leucemias são doenças neoplásicas que agride o sistema hematopoiético do ser humano, proveniente da produção exacerbada de um clone celular com mutações nos mecanismos de diferenciação e apoptose, no qual acaba substituindo as células sanguíneas normais, gerando a malignidade das mesmas causando sangramentos, infecções graves e anemia.

Em crianças e adolescentes, a leucemia é a neoplasia mais comum no Brasil, representando em torno de 45% das neoplasias pediátricas e dentre elas vem sendo a mais comum às agudas, predominantemente a LLA correspondendo entre 70 a 80% dos casos, sendo seu pico de incidência por volta dos dois aos cinco anos de idade.

A LLA é uma neoplasia linfóide maligna, agressiva e clonal, caracterizada pelo o acúmulo de células linfóides indiferenciadas na medula óssea, denominadas por linfoblastos, estes que derivam das células linfóides B ou T imaturas.

A etiologia da LLA ainda não está determinada, porém é improvável que a transformação leucêmica seja proveniente de evento único, mas sim da concentração de vários processos envolvendo alterações complexas entre a suscetibilidade do hospedeiro e danos cromossômicos secundários. São enfatizados como possíveis causas: efeitos da irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores imunológicos, exposição a alguns vírus e anormalidades genéticas hereditárias, tais como a Síndrome de Down e Ataxia-telangectasia que podem predispor a LLA.

A análise da incidência dos subtipos de leucemias no Brasil tem mostrado variações significativas em relação na distribuição geográfica, idade, sexo e grupos étnicos ou raciais, sugerindo que possam existir diferentes fatores etiológicos.

Por se tratar de uma leucemia aguda, a instalação do quadro clínico é rápida com sintomas que geralmente estabelece diagnóstico em dias ou poucas semanas. A LLA possui duas manifestações clínicas de maior frequência que a primeira delas é a dor ósteo-articular e a segunda é a infiltração no sistema nervoso central. Os principais sinais e sintomas apresentados pelo os pacientes são cefaleia, rigidez de

nunca, vômitos, alterações visuais ou paralisias provenientes do acometimento de nervos cranianos.

A chance de cura da LLA tem aumentado com o passar dos anos, chegando com uma estimativa de 80%, sendo um avanço proveniente da identificação dos fatores prognósticos, melhoria do diagnóstico laboratorial e a utilização de tratamentos modernos e pertinentes ao grupo de risco a cada paciente.

2. Fatores prognósticos

Na LLA, as medidas terapêuticas são fundamentas em torno dos fatores prognósticos e com a evolução da doença, sendo um destes principais fatores a positividade para cromossomo Philadelphia (Ph) que se baseia na translocação dos cromossomos 9 e 22.

Tabela 1. Fatores prognósticos para LLA

Fatores	Bom prognóstico	Mau prognóstico
Idade	2 a 10	<2 e >50
Sexo	Feminino	Masculino
Leucócitos	<50.000 / mm ³	>50.000 / mmm ³
Infiltração no SNC	Ausente	Presente
Citogenética	Hiperdiploidia >50 cromossomos Presença de t (12;21)	t(9;22), t (4;11) t(1;19), rearranjo 11q23, deleção 9p21
Imunofenotipagem	CD10+ (criança) T (adulto)	T (criança) Marcadores mielóides (adulto)
Reposta após quatro semanas de tratamento	Remissão completa	Sem remissão completa

Fonte: NAOUM, NAOUM. Hematologia laboratorial leucócitos, 3ªEdição, 2015.

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da LLA deve ser concluído, baseando-se em uma boa análise clínica, fatores prognósticos, exames laboratoriais citomoforlógicos além do uso do diagnóstico diferencial proveniente de técnicas adicionais.

Hemograma

Em relação ao hemograma pode revelar anemias normocítica e normocrômica e plaquetopenia. Cerca de 60% dos pacientes apresentam leucometria superior a $10.000/\text{mm}^3$; em 15% dos casos a contagem de leucócitos está acima de $100.000/\text{mm}^3$. No entanto 25% dos pacientes apresentam leucopenia, podendo apresentar linfoblastos em pequena quantidade ou ausência destes, onde se dá a denominação por alguns autores de leucemia “aleucêmica”. Já nos casos de leucocitoses a presença de linfoblastos pode ser numerosa, chegando a constituir a maioria e são observadas também sombras nucleares tituladas por manchas de Gumprecht.

Mielograma

As descrições do mielograma inclui medula óssea hipercelular com intensa infiltração por linfoblastos, fundamentando seu diagnóstico na demonstração do limite de 20-30% para a confirmação de LLA. É importante ressaltar que ao contrário dos mieloblastos que podem ser visualizados em pequena quantidade na medula óssea de indivíduos saudáveis, os linfoblastos são células que geralmente estão ausentes na medula óssea principalmente em pessoas saudáveis, por tanto qualquer observação de linfoblastos no mielograma, merece atenção e investigação do caso.

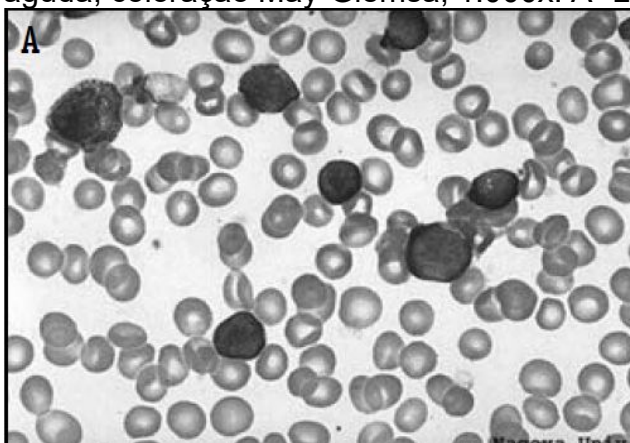
O grupo French American British (FAB) classificou as LLAs em três subtipos morfológicos – L1, L2 e L3, com base no diâmetro celular, na forma do núcleo, no número e na protuberância dos nucléolos e na quantidade e no aspecto relativo do citoplasma, conforme demonstrados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Classificação da LLA pelo o grupo FAB

LLA-L1	LLA-L2	LLA-L3 (tipo Burkitt)
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoblastos pequenos e monomórficos; • Alta relação núcleo-citoplasmática; • Núcleo de limites regulares, com cromatina frouxa e nucléolos ausentes; • Citoplasma escasso com basofilia discreta ou moderada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoblastos grandes e heterogêneos; • Baixa relação núcleo-citoplasmática; • Núcleo de tamanho e forma variável, com cromatina frouxa e nucléolos visíveis; • Citoplasma geralmente abundante, com basofilia variável. 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoblastos grandes e homogêneos; • Núcleos arredondados, com cromatina frouxa e presença de nucléolos; • Citoplasma moderadamente abundante, caracterizado por intensa basofilia e vacuolização citoplasmática.

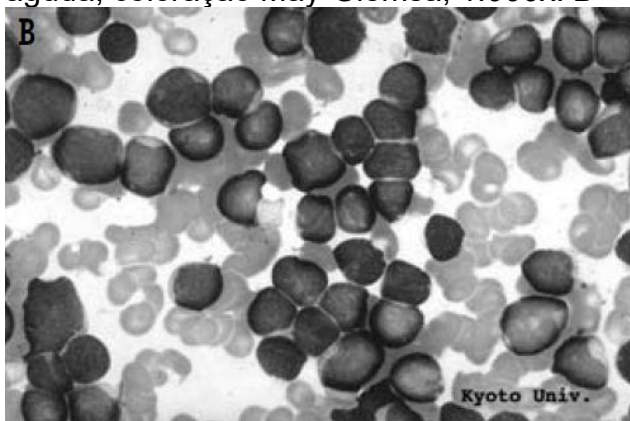
Fonte: NAOUM, NAOUM. Hematologia laboratorial leucócitos, 3ªEdição, 2015.

Figura A. Distensão de medula óssea na Leucemia linfóide aguda, coloração May-Giemsa, 1.000x: A- Leucemia linfóide aguda tipo LL1.



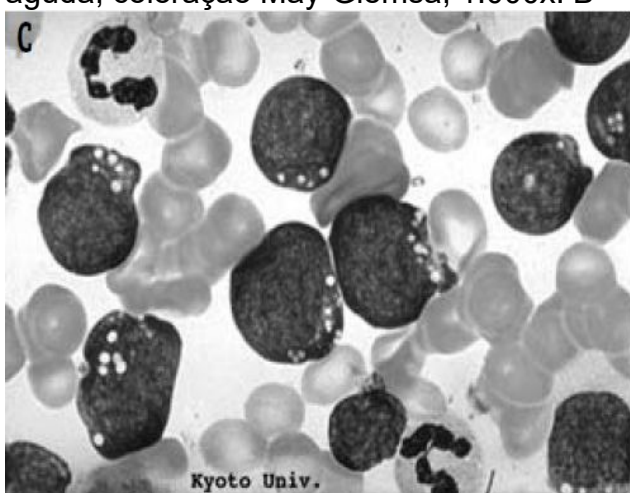
Fonte: FARIAS E CASTRO, 2004.

Figura B. Distensão de medula óssea na Leucemia linfóide aguda, coloração May-Giemsa, 1.000x: B – Leucemia linfóide aguda tipo LL2.



Fonte: FARIAS E CASTRO, 2004.

Figura C. Distensão de medula óssea na Leucemia linfóide aguda, coloração May-Giemsa, 1.000x: C – Leucemia linfóide aguda tipo LL3.



Fonte: FARIAS E CASTRO, 2004.

Por fim, o diagnóstico diferencial entre linfoblastos e mieloblastos em alguns casos pode ser impossível à identificação somente por critérios morfológicos. Por exemplo: diferenciação de linfoblastos característicos de LLA-L2 e mieloblastos agranulares da LMA-M0 ou M1. Nestes casos se faz o uso de recursos adicionais para melhor diagnóstico, tais como:

- **Citoquímica:** na periódica ácida de Schiff (PAS), os linfoblastos da LLA são geralmente positivos. Fosfatase ácida é positiva principalmente nas células de linhagem T.
- **Imunofenotipagem:** método para confirmar a linhagem de linfoblasto (B ou T) e determinar o estágio de maturação.

Tabela 3. Classificação das LLA-B por imunofenótipo

	CD19	HLA-DR	TdT	CD10	CD20	IgCy	IgS
Pró-B	+	+	+	-	-	-	-
B-comum	+	+	+	+	+/-	-	-
Pré-B	+	+	+	+	+/-	+	-
Pré B/B	+	+	+	+	+/-	+	+
B-Madura	+	+	+/-	+/-	+	-	+

IgCy – Imunoglobulina citoplasmática; IgS – Imunoglobulina de superfície; CD10 = antígeno CALLA.

Fonte: NAOUM, NAOUM. Hematologia laboratorial leucócitos, 3ªEdição, 2015.

Tabela 4. Classificação das LLA-T por imunofenótipo

LLA-T precoce

- CD7+; CD3+ (citoplasma); CD3- (superfície); CD4- e CD8-

- ‘

LLA-T tardia

- CD3+ (superfície); CD1a-; e CD4+ ou CD8+
-

Fonte: NAOUM, NAOUM. Hematologia laboratorial leucócitos, 3ªEdição, 2015.

- **Citogenética:** As principais alterações citogenéticas associadas a imunofenótipos específicos da LLA são: t (1;19) na LLA pré-B; t (8;14) na LLA-B (tipo Burkitt); t (4;11) na LLA mista com marcadores mielóides; t (9;22) ou cromossomo Ph+ na LLA pró-B.

4. OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica a cerca da Leucemia linfóide aguda, que tem por objetivo expor os fatores prognósticos e relatar o diagnóstico laboratorial da LLA.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho monográfico foi desenvolvido a partir da análise de artigos científicos selecionados, onde foi verificado que a LLA acomete em maior frequência pacientes de 0 a 15 anos. Há um pico de incidência ente 2 a 5 anos e uma prevalência no sexo masculino.

Com base nos trabalhos analisados pode-se ainda afirmar que a LLA possui duas manifestações clínicas de maior frequência que é a dor ósteo-articular e a infiltração no sistema nervoso que desencadeia sinais e sintomas como a cefaleia, rigidez de nunca, vômitos, alterações visuais ou paralisias devido ao acometimento dos nervos cranianos.

Portanto, pode-se concluir que a LLA é uma patologia que acomete principalmente crianças, sendo que sua etiologia ainda é indeterminada. Atualmente com as melhorias no tratamento e diagnóstico as taxas de cura se elevaram, porém a leucemia ainda representa a maior causa de óbito entre as neoplasias pediátricas, sendo que as infecções são as principais complicações e causa de morte secundária ao longo do tratamento de uma LLA.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LEITE et al., Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Revista Brasileira Materna Infantil**, v. 7, n. 4, p. 413-421, 2007.

GABE C., ALMEIDA, D. R., SIQUEIRA, L. O., Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p.74-79, 2009.

FARIAS M. G. e CASTRO S. A., Diagnóstico diferencial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 2, p. 91-8, 2004.

SILVA, D. B. e POVALUK, P., Epidemiologia das Leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 29, n. 1-4, 2000.

BORIM et al., Estado nutricional como fator prognóstico em crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 1, p. 47-53, 2000.

ELMAN, I. e SILVA, M. E. M. P., Crianças portadoras de Leucemia linfóide aguda: Análise dos limiares de detecção de gostos básicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2007.

SANTANA et al., Perfil epidemiológico das leucemias em crianças e adolescentes do estado da Bahia. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 77, p. 51-54, 2007.

LAKS et al., Avaliação da sobrevivência de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlin-Frankfurt-Munich trial. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, 2003.

NAOUM, F. A., NAOUM, P. C., Hematologia laboratorial leucócitos-3ª Edição, **Academia de Ciência e Tecnologia**, p. 91-98, São José do Rio Preto-SP, 2015.