



Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP

LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA: uma revisão

Eliana Sergio dos Santos

Artigo apresentado para obtenção do certificado de conclusão do curso de pós-graduação *Lato-Senso* de Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP, 2016.

Resumo: A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), é uma neoplasia agressiva, sua incidência maior esta em crianças menores de 5 anos, principalmente no sexo masculino. A mesma possui um diagnostico diferenciado, pois a LLA pode ser de linhagem celular B/T. Conforme o FAB, sua classificação morfológica é dividida em três etapas: L1, L2 e L3. E conforme a classificação morfológica da LLA pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a mesma é: LLA de células B, Pró-B, LLA comum, Pré-B, B madura LLA de células T, Pré-T e LLA T. Para seu diagnóstico, visa o uso da morfologia, acompanhado da imunofenotipagem e da citogenética. Seu tratamento é específico e subdividido em indução da remissão, consolidação e manutenção. E em alguns casos utiliza transplante de medula óssea.

Palavras chave: Leucemia-LLA. Patologia. Diagnóstico. tratamento.

Abstract: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) is an aggressive neoplasia , its highest incidence is in children under 5 years, especially in males. Its has a differentiated diagnosis because the ALL can be cell line B/T. According to the FAB, its morphological classification is divided into three steps: L1, L2 and L3. And as the morphologic classification of the ALL by the World Health Organization (WHO) it's: cell ALL B , Pro-

B, common ALL, Pre-B, B ALL mature T cells, Pre -T and T. To ALL diagnosis, aims the use of morphology, combined with immunophenotyping and cytogenetics. The treatment is specific and divided into induction of remission, consolidation and maintenance. And in some cases using bone marrow transplant.

Keywords: Leukemia-ALL. Pathology. Diagnostic. Treatment.

1. Introdução

A leucemia é uma patologia, de caráter agressivo, tendo como principal consequência a mudança das células progenitoras pluripotentes de linhagem linfóide. Tais células se tornam abundantes, e sem função específica para combater agentes invasores no organismo, tendo assim um aumento exacerbado de linfoblastos e uma diminuição das células normais¹.

Os linfoblástos, apesar de se apresentar em grande quantidade na medula óssea (MO), timo e nos gânglios linfáticos, na sua maioria apenas a estrutura funcional que está acometida pela neoplasia é que se modifica, tendo em vista que sua morfologia nem sempre apresenta anormalidades visíveis².

A Leucemia Linfocítica aguda (LLA), pode ser de linhagem B e T dos linfócitos. Para a sua identificação e classificação das LLA e suas linhagens, usa-se marcadores específicos para cada tipo de leucemia. No entanto, através apenas da morfologia, não se pode classificar a sua linhagem³.

Segundo INCA, a LLA a neoplasia do tipo linfócita aguda é mais frequente em crianças pequenas, mas não se limita apenas nelas, podendo acometer adultos, sendo o sexo masculino com maior prevalência.

¹CAZE, Marcelino Oliveira; BUENO, Denise e SANTOS, Maria Elisa Ferreira dos; **Estudo Referencial De Um Protocolo Quimioterapico Para Leucemia Linfocitica Aguda Infantil**. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/11651/7510>>. Acesso em: 15 abril 2016 p. 5-6.

² LORENZI, Therezinha F. **Manual De Hematologia Propedêutica E Clínica**. Ed. 4º, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 297-298.

³ LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. **Entendendo A Leucemia Linfoblástica Aguda – Um Guia Para Pacientes E Familiares**. Disponível em: <<http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfobastica-aguda-site-1.pdf>>. Acesso em 12 maio 2016.

A leucemia tem uma trajetória prognóstica ampla, pois ela pode estar associada a exposições a radiações, vírus e também em pacientes com doenças, que acometem o ciclo da instabilidade genética⁴.

As manifestações clínicas do paciente são de suma importância para o diagnóstico, embora os sintomas mais frequentes são: anemia, hemorragia e esplenomegalia. A classificação é baseada em exames específicos, sendo eles morfológicos, imunofenotípicos e citogenéticos.

Após a identificação dos subgrupos prognósticos, o modo de tratamento e acompanhamento do paciente, se torna de maneira mais fácil⁵.

Assim, diante de todo o exposto, o presente trabalho tem por finalidade fazer uma revisão bibliográfica sobre a leucemia linfócita aguda, sintomas e tratamentos, sendo que a escolha do tema se deu diante da sua relevância e necessidade de diagnóstico na fase inicial da neoplasia.

2. Metodologia

A pesquisa será de forma dedutiva, que, de acordo com Silva⁶ o raciocínio dedutivo tem o objetivo de explicar o conteúdo das premissas. Por intermédio de uma cadeia de raciocínio em ordem descendente, de análise do geral para o particular, chega a uma conclusão.

A técnica de pesquisa abordada neste estudo será descritiva, que é descrever características de determinada população ou fenômeno, utilizando-se de procedimentos bibliográficos⁷.

Por conseguinte, será aplicado o método de pesquisa explicativa, que visa identificar os fatores que determinam ou contribuem para a ocorrência dos fenômenos, aprofundando o conhecimento de uma determinada realidade, pode chegar a conclusão dos fatores.

⁴ NAOUM, Flávio Augusto; NAOUM, Paulo Cesar. **Hematologia laboratorial – leucócitos**. Ed. 3º, São Jose do Rio Preto – SP: 2015. p. 91.

⁵ ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado De Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 41-42.

⁶ SILVA, Edna Lúcia da. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação** – 4. ed. rev. atual. – Florianópolis: UFSC, 2005, p.25

⁷ GIL, Antônio Carlos, 1946- **Como elaborar projetos de pesquisa**- 4. ed. - São Paulo : Atlas, 1999., p.44

3. Resultados e Discussão

3.1. Conceito de Linfócitos

Os linfócitos são células com finalidade de agir contra patógenos no organismo humano, ou seja, são células que tem a função de proteger o sistema imunológico. Os linfócitos são um tipo de glóbulos brancos presentes no sangue, e sempre que um agente estranho é reconhecido pelo sistema imunológico, uma grande quantidade de linfócitos são produzidos, desempenhando a função de proteção mediante a destruição do agente estranho.

Cumprir destacar, que o sistema imunológico possui uma memória imunológica, assim, após a destruição dos agentes estranho os linfócitos produzirão anticorpos, que ficarão por muito tempo no sistema imunológico, não permitindo que os mesmo agentes venham afetar novamente o sistema.

Um indivíduo adulto possui uma alta taxa de linfócitos por milímetro de sangue, vindo a aumentar ainda mais, entretanto, as crianças, desde o nascimento até os 12 anos de idade têm a sua taxa de linfócitos diminuída, o que as deixam mais vulneráveis.

Os linfócitos são divididos em dois grandes grupos, os linfócitos B que são os responsáveis pelo processo da imunidade humoral na fabricação de imunoglobulinas, e é também precursor do plasmócito, e os linfócitos T que possuem finalidade nos processos da imunidade celular, e na regulação dos anticorpos no organismo⁸.

3.2. Leucemia Linfocítica Aguda – Classificação

A neoplasia altera a proliferação dos linfócitos, fazendo com que haja um grande aumento desse precursor na medula óssea com capacidade de diferenciação em blastos, sem função específica. Com aumento de blastos ineficientes na medula óssea, as series granulocíticas e plaquetárias, tende a sofrer desarranjo genético⁹.

⁸ RAPAPORT. Samuel I. **Hematologia introdução**. Ed. 2º. São Paulo: Rocca, 1990.

⁹ LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA/ **Entendendo A Leucemia Linfoblástica Aguda – Um Guia Para Pacientes E Familiares**. Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfobastica-aguda-site-1.pdf>. Acesso em 12 maio 2016.

A LLA é uma neoplasia maligna, que acomete com maior frequência as crianças e adolescentes, sendo uma porcentagem muito pequena em adultos. Seu pico de incidência varia entre dois e cinco anos, e o outro entre os 30 e 40 anos¹⁰.

Com o avanço na tecnologia para o tratamento da LLA, a sobrevivência dos pacientes vem aumentando. O diagnóstico da LLA precisa ser rápido, devido a proliferação dos blastos, isso faz com que a medula passe a não liberar células maduras, deixando o tecido hematopoético ineficiente¹¹.

Segundo dados do instituto nacional do câncer (INCA), a estimativa de casos novos de leucemia para 2016, será de 10.070 (sendo 5.540 homens e 4.530 mulheres). O número de mortes acometidas pela leucemia em 2013, foi de 6.316 (sendo 3.439 homens e 2.877 mulheres).

A leucemia é uma patologia não contagiosa, e não hereditária, pois resulta de rearranjos genéticos, acometidos no DNA de uma única linhagem de células da medula óssea, podendo ser ativadas por fatores físicos ou químicos no ambiente conforme o passar dos anos¹², por exemplo: Tabagismo; radiações; síndrome de Down; doença de Fanconi; síndrome de Bloom Benzeno; quimioterapia; síndrome mielodisplásica; vírus HTLV-1 (*human T lymphotro-pic vírus*) e dentre outras desordens sanguíneas¹³.

A LLA é classificada morfológicamente segundo o grupo *Franco-Americano-Britânico* (FAB), em L1 – variante da infância, L2 – variante de adultos e L3 – tipo Burkitt¹⁴.

Vejamos as seguintes tabelas:

¹⁰ ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado De Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 41-42.

¹¹ LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. Op.cit.

¹² MELO, José Humberto de Lima. **Leucemia Linfóide Aguda**. Recife, 2011. Disponível em: <http://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/01.pdf>. Acesso em 04 abril de 2016.

¹³ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA- INCA. **Leucemia**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>. acesso em: 19 de maio de 2016.

¹⁴ LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. **Leucemia Linfóide Aguda**. Disponível em: http://www.laleukemianet.org/esp/2_Leukemia/21_ALL/ALL.htm. Acesso em 25 maio 2016

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
Núcleolos	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. Adaptado de FARIAS, CASTRO, 2004.

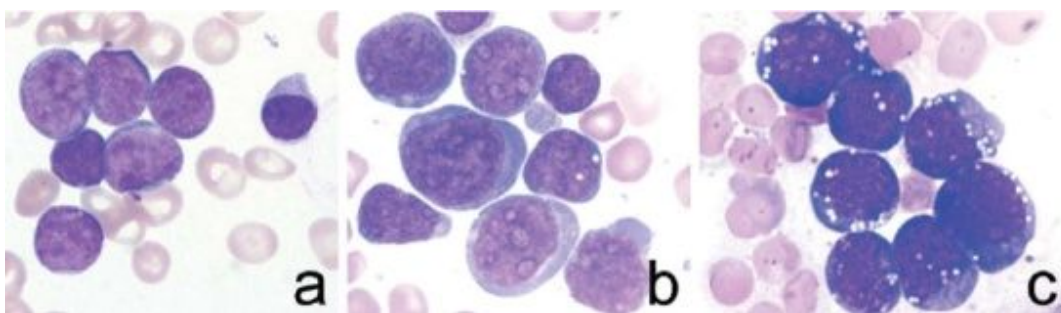


Figura a) L1; b) L2 e c) L3. Adaptado de <http://institutocoi.org/wp-content/themes/coi/pdf/Leucemia-linfoide-aguda.pdf>.

Já a classificação imunológica da LLA, é mais importante que a classificação morfológica, pois é nela se consegue diferenciar as linhagens linfocíticas B e T da doença. Essa classificação torna o tratamento da leucemia mais específico, conforme o subtipo da linhagem acometida¹⁵.

A LLA, conforme tabela a seguir, mostra a frequência entre adultos e crianças e o imunofenótipo para cada um deles.

Senão, vejamos:

Subtipo	Imunofenótipo	Frequência	
		Crianças	Adultos
LLA de células B	CD19 + e/ou CD22 + e/ou cCD79a +	80-85%	70-75%
Pró-B (BI)	CD19/CD22/cCD79a + HLA-DR +, TdT +, demais marcadores B negativos	5%	11%
Comum (BII)	CD19/CD24/CD22/cCD79a +; CD10 +	63%	52%
Pré-B (BIII)	CD19/CD24/CD22/CD79a +; Igc +; CD10 +/-	16%	9%
B madura (B-IV)	CD19/CD24/CD22/cCD79a +; IgS +	3%	3%

¹⁵ ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado De Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 41-42.

LLA de células T	cCD3 ou sCD3	10-15%	25-30%
Pré-T	cCD3 +; CD7 +; demais marcadores T negativos	1%	6%
T	CD3 +; CD7 +; CD2 +; CD5 +; CD4/CD8 +; CD1a +/-	12%	18%

Adaptado de ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013.

O uso de marcadores especiais, para a LLA, tem como principal fundamento, diagnosticar que tipo de leucemia o paciente está acometido. Esses marcadores são antígenos de superfícies/citoplasma que se encontram nas células blásticas, denominados de CD, conforme demonstrado na tabela acima.

Esses CDs monitoram as células malignas, designando a linhagem a qual cada uma pertence. Esse método é fundamental para o tratamento do paciente, pois ele diagnostica as células, no ponto em que elas pararam de se desenvolver adequadamente na medula óssea¹⁶.

3.3. LLA– linhagem B e T

A Leucemia Linfocítica aguda é representada com 75% dos casos acometidos, na linhagem B. A mesma é subdividida em:

✓ LLA pró-B (expressa apenas o CD19 e não os demais antígenos da linhagem B, sendo o grupo mais jovem, representando cerca de 10% das LLA), na sua maioria, a LLA expressa entre 50 a 60% o antígeno CALLA/CD10, sendo ele uma glicoproteína encontrada ocasionalmente nos linfócitos normais, e dentre outros tecidos não-hematopoéticos¹⁷.

✓ LLA pré-B (apresenta imunoglobulina intracitoplasmática, sendo 10% do total). Na LLA de células B, a sua determinação é realizada pela presença de imunoglobulina de superfície celular, sendo um total a menos de 5% de LLA. No geral, a LLA de linhagem B expressa resultados terapêuticos no caso de LLA pré-B (CALLA positivo)¹⁸.

✓ LLA – linfócito T, cerca de 25% dos casos dos pacientes com LLA, expressam antígenos mieloides, nesses casos o meio de pesquisa de células leucêmicas é

¹⁶ LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. **Entendendo A Leucemia Linfoblástica Aguda – Um Guia Para Pacientes E Familiares.** Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfobastica-aguda-site-1.pdf>. Acesso em 12 maio 2016.

¹⁷ LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. **Leucemia Linfoide Aguda.** Disponível em: http://www.laleukemianet.org/esp/2_Leukemia/21_ALL/ALL.htm. Acesso em 25 maio 2016.

¹⁸ Idem.

pelo marcador de doença residual. Algumas leucemias não apresenta evidências de linhagens, sendo esses pacientes classificados com leucemia aguda indiferenciada, ou em casos de características mieloides e linfóides, são classificadas como leucemia bifenotípicos¹⁹.

✓ A LLA de células T, acomete mais os cromossomos 7 ou 14. Pacientes com hiperploídia, são mais susceptíveis a LLA de células T (20%).

LLA – cromossomo Filadélfia (Ph). Apresenta em uma proporção equivalente à 25% dos casos de LLA em adultos, ocorre uma translocação no cromossomo t(9;22). Essa fusão ocorre no gene bcr 22 para o gene tirosina quinase c-abl no cromossomo 9²⁰. Essa leucemia é considerada de mau prognóstico, pois causa fosforilação anormal de outras proteínas, mudando assim o ciclo celular da célula²¹.

Translocação do gene t(8;14) e t(8;22), são anormalidades que acomete na LLA de linhagem B. As mesmas são acometidas pela translocação do gene myc que se encontra no cromossomo 8 e o aumento de imunoglobulinas nos cromossomos 14 e 22²².

Essas translocações estimulam a ação oncogênica nas células, tornando-as neoplásicas²³. Já a T(12;21), confere bom prognóstico as crianças, a mesma é difícil de ser diagnosticada, e os métodos mais comum é moleculares. Está mais presente em crianças 25%, do que nos adultos 4%²⁴.

3.4. Sintomas - Diagnóstico

Após a lesão acometida nas células da medula óssea, pela infiltração em grande escala de blastos, e assim, diminuindo as células normais²⁵. O paciente começa apresentar alguns sintomas, como: Anemia; Hemorragias; Aparecimento de infecções frequentes; Dor ósteo-articular; Infiltrado do SNC (sistema nervoso central); Esplenomegalia; Massa

¹⁹ LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. **Leucemia Linfóide Aguda**. Disponível em: http://www.laleukemianet.org/esp/2_Leukemia/21_ALL/ALL.htm. Acesso em 25 maio 2016.

²⁰ idem.

²¹ SNUSTAD, D. Peter; SIMMONS, Michael J. **Fundamentos Da Genética**. Ed. 6º. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.

²² LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. Op.cit.

²³ LORENZI, Therezinha F. **Manual De Hematologia Propedêutica E Clínica**. Ed. 4º, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 297-298.

²⁴ LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. Op.cit.

²⁵ Leucemia Linfoblástica Aguda. **Entendendo A Leucemia Linfoblástica Aguda – Um Guia Para Pacientes E Familiares**. Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfoblastica-aguda-site-1.pdf>. Acesso em 12 maio 2016.

mediastinal, e dentre outros. Esses achados clínicos, não confere o diagnóstico da LLA, visto que os sintomas são parecidos com o da LMA²⁶.

Todos esses sintomas podem variar de paciente para paciente, tendo em vista que alguns sintomas só apresentaram com maior frequência, em determinada linhagem de linfócito acometido, é o caso da massa mediastinal (linfócito T)²⁷.

O linfócito é o responsável pela imunidade de cada ser, visto que, quando acometido por qualquer patologia que os afetem, estamos susceptíveis ao ambiente externo, e assim podemos contrair várias infecções, tanto bacteriana como viral. Assim um paciente com LLA fica mais susceptível ao contato, uma vez que sua imunidade está afetada²⁸.

Para o diagnóstico da LLA, os exames mais específicos e utilizados em maior escala são: Hemograma (presença de plaquetopenia, anemia no sangue, presença de blastos linfóides em grande quantidade e uma leucocitose variável²⁹); Mielograma (apresenta hiperplasticidade acentuada, substituição quase que total das células normais por linfoblastos leucêmicos³⁰); Biópsia de medula óssea (avaliação das células da MO); Imunofenotipagem (diferenciação das células blásticas T e B³¹); Citogenética (é utilizada para a pesquisa de translocações entre cromossomos); Citoquímica (seu uso, se baseia na diferenciação entre LMA e LLA, utilizando as reações de Sudan Black, fosfatase ácida, ANAE ácida, PAS³²)

Esses exames são os mais específicos, visto que, outros testes podem ser realizados.

3.5. Tratamento

²⁶ LORENZI, Therezinha F. **Manual de hematologia propedêutica e clínica**. Ed. 4º, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 297-298.

²⁷ Leucemia Linfoblástica Aguda. **Entendendo A Leucemia Linfoblástica Aguda – Um Guia Para Pacientes E Familiares**. Op.cit.

²⁸ ABBAS, ABUL K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular E Molecular**. Ed. 8º. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

²⁹ LORENZI, Therezinha F. op.cit.

³⁰ Idem.

³¹ Idem.

³² Idem.

O tratamento para a LLA é feito em etapas, visto que o objetivo inicial é destruir as células leucêmicas³³. Tais etapas são:

✓ 1º etapa: indução da remissão (utiliza medicamentos sendo Prednisona, Vincristina, L-Asparaginase e antraciclina com a intenção da remissão completa da leucemia)

✓ 2º etapa: consolidação da indução é utilizado fármacos antimetabólicos como o metotrexate e 6-mercaptopurine.

✓ 3º etapa: manutenção, o seu tratamento varia, conforme o risco da LLA, sendo de alto risco ou de baixo risco³⁴.

Alguns pacientes com LLA, podem ser curados realizando a quimioterapia, inibidores de tirosina-quinase e o transplante de medula óssea. O tratamento da Leucemia varia conforme o paciente e a linhagem celular acometida, levando de 2 a 5 anos de tratamento, isso evita a recaída da doença³⁵.

4. Conclusões

A leucemia Linfocítica Aguda (LLA), é uma neoplasia de caráter agressivo, que quando não diagnosticada rapidamente pode levar o paciente ao óbito. Ela se apresenta de duas formas, sendo linhagem B e T.

Sua linhagem celular B apresenta em maior frequência nos casos diagnosticados. A leucemia acomete mais crianças do que adultos, sendo o sexo masculino o maior em porcentagem.

A leucemia está associada com vários fatores, sendo eles físicos, ou químicos ou genéticos. Seu tratamento nos últimos anos, está mais eficaz, pois sua associação a vários medicamentos, e o tempo do tratamento tem ajudado muito o tempo de vida do paciente.

³³ LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA. Disponível em: http://www.laleukemianet.org/esp/2_Leukemia/21_ALL/ALL.htm. Acesso em 25 maio 2016.

³⁴ ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. TRATADO DE HEMATOLOGIA. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 41-42.

³⁵ MELO, José Humberto de Lima. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA. Recife, 2011. Disponível em: <http://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/01.pdf>. Acesso em 04 abril de 2016.

5. Referências

ABBAS, ABUL K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular E Molecular**. Ed. 8°. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

CAZE, Marcelino Oliveira; BUENO, Denise e SANTOS, Maria Elisa Ferreira dos; **Estudo Referencial De Um Protocolo Quimioterapico Para Leucemia Linfocitica Aguda Infantil**. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/11651/7510>>. Acesso em: 15 abril 2016.

Citologia Das Alterações Leucocitárias. **CiênciaNews**. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/citologia/Citologia%20das%20altera%C3%A7%C3%B5es%20leucocit%C3%A1rias.pdf>. Acesso em: 19 maio 2016.

FARIAS, Mariela Granero; CASTRO, Simone Martins de. **Diagnostico Laboratorial Das Leucemias Linfoides Agudas**. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442004000200008. Acesso em: 10 abril 2016.

HORI, Márcio. **Leucemia Linfoide Aguda**. Disponível em: <http://institutocoi.org/wp-content/themes/coi/pdf/Leucemia-linfoide-aguda.pdf>. Acesso em: 19 maio 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA- INCA. Leucemia. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>. Acesso em: 19 de maio de 2016.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Leucemia linfóide Aguda (LLA)**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-leucemia-linfoide-aguda-lla/1146/316/>. Acesso em 25 maio 2016.

LaleukemiaNet - Latin American Leukemia Net. **Leucemia Linfoide Aguda**. Disponível em: http://www.laleukemianet.org/esp/2_Leukemia/21_ALL/ALL.htm. Acesso em 25 maio 2016.

LEMOS, Janaína da Silva. **Leucemia Linfoide Aguda: Avanços No Diagnóstico**. Recife 2011.

Leucemia linfoblástica aguda. Entendendo a leucemia linfoblástica aguda – um guia para pacientes e familiares. **Leukaemia.org.nk**. Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfobastica-aguda-site-1.pdf>. Acesso em 12 maio 2016.

LORENZI, Therezinha F. **Manual De Hematologia Propedêutica E Clínica**. Ed. 4º, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 297-298.

MELO, José Humberto de Lima. **Leucemia Linfóide Aguda**. Recife, 2011. Disponível em: <http://www.ccecursos.com.br/img/resumos/hematologia/01.pdf>. Acesso em 04 abril de 2016.

NAOUM, Flávio Augusto; NAOUM, Paulo Cesar. **Hematologia Laboratorial – Leucócitos**. Ed. 3º, São Jose do Rio Preto – SP: 2015. p. 91.

SNUSTAD, D. Peter; SIMMONS, Michael J. **Fundamentos Da Genetica**. Ed. 6º. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.

VASSALLO, José. **leucemias- texto de apoio**. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/taleucemias.html>. Acesso em: 19 maio 2016.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado De Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 41-42.

RAPAPORT. Samuel I. **Hematologia Introdução**. Ed. 2º. São Paulo: Rocca, 1990.