

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM HEMATOLOGIA E BANCO DE
SANGUE**

Márcia Tristão de Godoi Bornholdt

**DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COM ÊNFASE
LABORATORIAL – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

São Jose do Rio Preto

2015

**DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA COM ÊNFASE
LABORATÓRIAL – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho apresentado ao curso de Pós-Graduação LATO SENSU em Hematologia e Banco de sangue, da Academia de Ciência e Tecnologia, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Banco de Sangue.

Orientadores: Prof.º Drº Paulo Cesar Naoum e Prof.º Drº Flávio Augusto Naoum

São Jose do Rio Preto

2015

Resumo

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é uma doença neoplásica maligna que acomete o sistema hematopoiético, sendo o tipo mais comum de câncer infantil, constituindo cerca de um terço de todas as neoplasias malignas da criança. É resultando de uma proliferação exacerbada de células linfóides progenitoras na Medula Óssea (MO). É classificada em L1, L2 e L3, conforme suas características morfológicas, que podem ser evidenciadas num simples exame de hemograma. Havendo suspeitas de LLA, são realizados outros exames para se constatar as suspeitas como, por exemplo, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem, citogenética e etc. Os sintomas são parecidos com doenças comuns, febre, dores ósseas, manifestações hemorrágicas, palidez, fadiga, esplenomegalia e etc. O tratamento é feito com quimioterapia e radioterapia ou transplante de medula óssea. É importante ressaltar que sendo diagnosticada a tempo, são grandes as chances de cura.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda, neoplasia, hematopoiético.

ABSTRACT

Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a malignant neoplastic disease affecting the hematopoietic system, the most common type of childhood cancer, representing about one third of all child malignancies. It is resulting in an enhanced proliferation of lymphoid progenitor cells in the bone marrow (BM). It is classified into L1, L2 and L3, as its morphological characteristics, which can be detected in a simple blood count test. In case of suspected acute lymphoid leukemia, other tests are conducted to observe suspicious as, for example, bone marrow biopsy, immunophenotyping, cytogenetics, etc. The symptoms are similar to common illnesses, fever, bone pain, hemorrhagic manifestations, pallor, fatigue, splenomegaly and etc. The treatment is done with chemotherapy and radiotherapy or bone marrow transplantation.

Importantly, being caught in time, there are great chances of cure.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, cancer, hematopoietic.

1. Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é uma doença neoplásica maligna originada das células linfóides, são precursoras do tecido hematopoiético, resultante do acúmulo anormal e proliferação clonal das células progenitoras (linfoblastos) presentes na medula óssea (MO) em grande quantidade, perdendo sua capacidade de maturação e/ou diferenciação. (LORENSI, T 1999)

Segundo o grupo Francês-Americano-Britânico (FAB). (BENNETT et al. 1976), as LLA são classificadas em L1; L2; L3 de acordo com critérios morfológicos, seu tipo de linhagem celular (T ou B), por diferentes estágios de maturação da célula, e pelas anormalidades cromossômicas.

Embora a LLA possa acometer pessoas em qualquer idade, sua maior incidência é em crianças na faixa etária de 2 a 5 anos, sendo o câncer infantil mais frequente, chegando a atingir aproximadamente 75% dos casos da doença. Acomete principalmente crianças de cor branca do sexo masculino, já em adolescente e jovens adultos, esses números decaem, compreendendo cerca de 25% das LLA, tendo uma incidência maior após os 60 anos de idade (GURNEY et al. 1995).

A apresentação clínica quase sempre é aguda, o paciente procura o médico ainda nas primeiras semanas, quando começam a aparecer os primeiros sinais e sintomas, que são: febre, adenomegalias, manifestações hemorrágicas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga e dor óssea (NEHMY et al. 2011).

“As principais manifestações clínicas das leucemias agudas decorrem do acúmulo das células anormais (blastos) na (MO), impedindo a produção das células normais” (OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004; ZANICHELLI et al. 2010). O diagnóstico da LLA é baseado principalmente nas análises morfológica e citoquímica das células neoplásicas, suas características fenotípicas, e o grau de maturação dos blastos (OVEKUNLE et al. 2011).

2- Diagnóstico

A LLA por ter sintomas parecidos com sintomas de outras doenças comuns, deve-se ter maior atenção e cuidado em seu diagnóstico. É um assunto pouco discutido e conhecido por pessoas comuns, vemos então a necessidade de desenvolver o projeto a respeito.

É interessante ressaltar que o seu pré - diagnóstico pode ser feito com um simples exame de hemograma, visualizando o seu aspecto morfológico. Em caso de suspeitas, serão feitos outros exames mais específicos, como por exemplo, a Punção e Biópsia de medula óssea, Provas Citoquímicas, Imunofenotipagem e etc.

Cerca de 70% das crianças com esse tipo de doença, são curáveis, e cerca de 50% dos adultos jovens tem chances de cura, quando iniciado o tratamento a tempo. É importante a escolha adequada do tratamento e sua sequência para oferecer maior chance de cura aos pacientes.

Diagnósticos laboratorial

Segundo JACOBS P, WOOD 2002, O diagnóstico clínico das leucemias agudas é feito por acaso em um exame de rotina, o hemograma apresenta uma linfocitose, geralmente com plaquetopenia , e no esfregaço sanguíneo serão observada a morfologia das células, que em casos de leucemias apresentam os sinais de infecção que incluem aumento na porcentagem de linfócitos, os neutrófilos são multissegmentados com granulações tóxicas, a contagem de leucócitos por mm³ geralmente estão normais, Outros exames como, o esfregaço da medula óssea e, algumas vezes a biópsia da medula óssea podem ser utilizados como complementares para o diagnóstico.

O Hemograma

O hemograma completo avalia os diferentes tipos de células do sangue como os glóbulos vermelho, glóbulos brancos e plaquetas, com baixa contagem de reticulócitos, e é o primeiro exame a ser realizado em casos de suspeita de doenças hematológicas, a maioria dos pacientes com leucemia linfóide aguda apresenta

glóbulos brancos imaturos no sangue, denominado de linfoblastos, ou seja linfócitos imaturos que normalmente não são encontrados na corrente sanguínea, apresenta também diminuição das series vermelhas e das plaquetas. O hemograma pode revelar anemias normocíticas e normocromicas, a contagem de leucócitos ocasionalmente pode apresenta muito alta, nesse caso a presença de blastos pode ser numerosos, mas em geral apresenta normal ou diminuída, com ou sem blastos, contudo a doença não é diagnosticada sem o estudo das células da medula óssea.

Mielograma

O exame morfológico e citológico dos esfregaços de medula óssea pela Punção aspirativa permite o diagnóstico da LLA, O estudo desse tecido revela a substituição hematopoiética normal por células leucêmicas imaturas, o seu diagnóstico é fundamentado com a presença de 25% a 30% de Linfoblastos na Medula Óssea, a medula encontra-se hipercelular com o preenchimento dos tecidos adiposos por células leucêmicas, os precursores mielóide, eritroides e megacariócitos.

Morfologia

Com base no diâmetro celular, na forma do núcleo, na protuberância dos nucléolos e na quantidade e aspecto do citoplasma, o grupo Francês-Americano-Britânico (FAB). (BENNETT et al. 1976), classificou as LLA em L1; L2; L3 de acordo com critérios morfológicos conforme mostra a tabela abaixo.

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).

Citoquímica

As reações citoquímicas auxiliam na diferenciação entre a Leucemias linfóide aguda e leucemia mielóide aguda (LMA). As colorações mieloperoxidase peroxidase 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 (3). A reação da fosfatase alcalina ácida é importante para caracterizar a leucemia aguda tipo T. A reação do PAS dá resultados variáveis; pode ser totalmente negativa ou pode revelar granulações positivas homogêneas e pequenas, ou grandes e grosseiras. Alguns autores admitem que a reação positiva no citoplasma de blastos estaria ligada à presença de imunoglobulinas. Baseado neste achado, a reação do PAS positiva estaria relacionada com a LLA tipo B. Há certos casos de LLA tipo L3 em que é positiva pelo PAS; em outros casos a reação é completamente negativa (VERRASTRO, 2002).

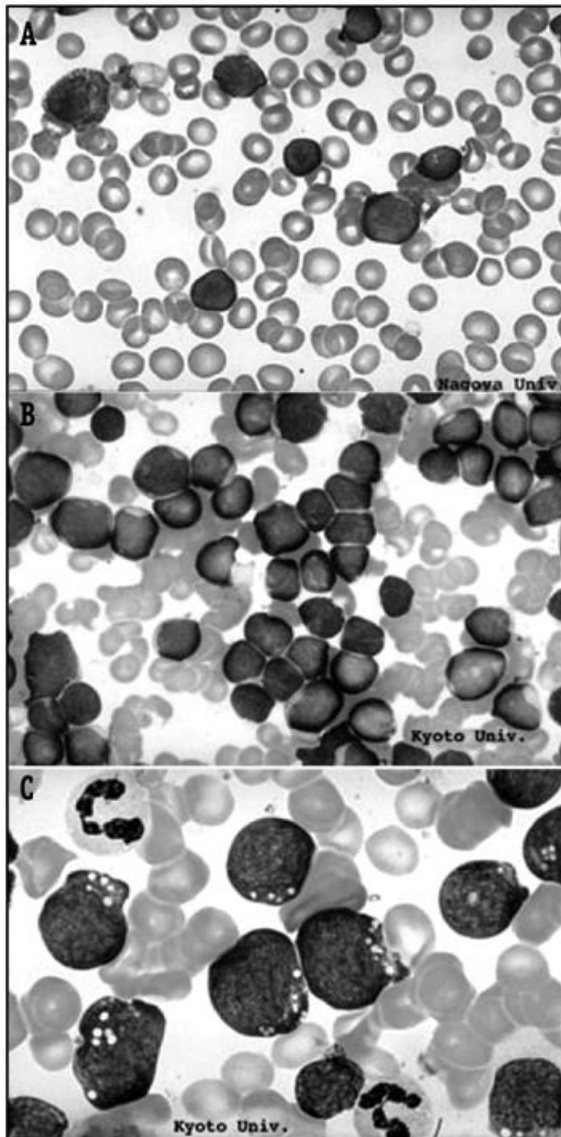


Figura – Distensão de medula óssea na leucemia linfóide aguda, coloração May-Giemsa, 1.000x: **A:** LLA L1: leucemia linfóide aguda tipo L1; **B:** LLA L2: leucemia linfóide aguda tipo L2; **C:** LLA L3: leucemia linfóide aguda tipo L3 (Fonte: Naoe T et al.⁽⁴¹⁾).

Imunofenotipagem

A classificação imunológica das LLAs se dá de acordo com a expressão de antígenos específicos, o que classifica inicialmente as leucemias de acordo com sua linhagem T ou B, levando em conta as características imunofenóticas dos linfoblastos, como mostra (Quadro 1) Os tipos de leucemias aguda linfocíticas B e T podem ser identificados utilizando suas características morfológica (Quadro 2),

Quadro 1. Adaptado de Farias, Castro, 2004; Meadows et al., 1995. Classificação imunofenotípica e as características imunológicas de LLA

Classificação Imunofenotípica	Características imunológicas
LLA-B (linfócitos B)	<p>Pró-B: HLA-DR; TdT; CD34; CD19; CD21 e CD22c (citoplasmático)</p> <p>Tipo comum (Calla): HLA-DR; TdT; CD10; CD19; CD20; CD21 e CD22c</p> <p>Pré-B: HLA-DR; TdT; CD10; CD19; CD20; CD21 e CD22c</p> <p>B maduro: HLA-R; TdT; CD10; CD19; CD20; CD22c; CD79 e SmIg (imunoglobulina de superfície)</p>
LLA-T (linfócitos T)	<p>Pré-T: HLA-DR; TdT; CD3c; CD5; CD7; e CD10</p> <p>Tipo intermediário: TdT; CD1a; CD2; CD3c; CD7; CD10 e CD4/CD8</p> <p>T maduro: TdT; CD2; CD3c; CD3; CD5; CD7; CD10 e CD4/CD8</p>

Adaptado de Farias, Castro, 2004; Meadows et al., 1995.

Quadro 2. Classificação FAB e as características morfológicas de LLA

Tipo	Definição	Características morfológicas
L1	Leucemia linfocítica com diâmetro celular pequeno	Maioria das células é pequena e homogênea, com cromatina fina ou aglomerada. Núcleo regular e citoplasma escasso.
L2	Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande	Células heterogêneas, com cromatina nuclear fina, núcleo irregular, com um ou mais nucléolos e citoplasma abundante.
L3	Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande	Células homogêneas, com cromatina fina, núcleo regular podendo ser redondo ou oval.

Adaptado de Farias, Castro, 2004; Bennett et al. 1976; Béné MC et al. 1995.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a (LLA) é uma neoplasia maligna do sistema hematopoiético caracterizado pela alteração do crescimento e proliferação das células linfoides na medula óssea, com conseqüente acúmulo de células jovens indiferenciadas, os blastos, que acomete principalmente crianças e idosos.

É uma doença não hereditária nem contagiosa com causa desconhecida e classificada em 3 subtipos de acordo com análise morfológica e citoquímica das células malignas. A L1 com presença predominante de linfoblastos pequenos com núcleo regular e cromatina homogênea. A L2 com presença predominante de linfoblastos de tamanho médio à grande com núcleo irregular e cromatina heterogênea, sendo a mais comum dos três tipos. A L3 com presença de linfoblastos de tamanho médio a grande com característico citoplasma hiper basofílico e presença de múltiplos vacúolos.

Os primeiros achados laboratoriais baseiam-se no exame morfológico de esfregaços de sangue, o hemograma, onde apresenta aumento de leucócitos, especificamente linfoblastos, ou seja, células jovens indiferenciadas e diminuição de hemácias e plaquetas resultando em anemia e sangramento respectivamente, em alguns casos pode não apresentar alteração no hemograma no início da doença. Para realização do mielograma ou biopsia é feito a punção aspirativa da medula óssea que se apresenta hipercelular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por células leucêmicas, e diminuição das outras linhagens hematológicas, fechando o diagnóstico de leucemia linfóide aguda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LORENSI, T manual de hematologia. Rio de Janeiro: MEDSI1999
- 2.FALCÃO, R.P. et al. Leucemia linfoide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. *Escola Brasileira de Hematologia*, 2002.
- 3.BENNETT, J.; et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias.Drench-American-British (FAB) co-operative group.*British Journal of Haematology*,
- 4.KOTILO, P.N. Flow citometric analysis in diagnostic hematology. In: RODAK, B.F. (Org.).*Diagnostic Hematology*.Sunders Company, 1995.
- 5,JACOBS P, WOOD L. Chronic Lymphocytic Leukemia – the haematologic basis for diagnosis and treatment. *Haematology*. 2002;7:33-41.
- 6.GURNEY, J.G.; et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, 1995.
- 7.FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.
- 8.LEE,R,G. et al hematologia clinica 1º ed. são Paulo : Manole,1998
- 9.CAVALCANTE JR.,G.B. et al. Impotancia da aplicação de anticorpos monoclonais no diagnostico das leucemias linfoides agudas, *Ver Bras Anal cli*, v.29, n.3,p159-67,1997
- 10.SCHNEIDER,N,R, et al. New recoming cytogenetic association of blast cell 2000

11.Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

FIGURA 4: Distensão de medula óssea (x500). Blastos coloração citoquímica **Sudan Black** positiva.

Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbhh/v29n2/29n2a18f2.jpg>

12.VERRASTRO, T. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 2002.

13.NAOUM F. A.; NAOUM P.C. Hematologia Laboratorial - Leucócitos 1 ed. Academia de Ciências e Tecnologia, São Jose do Rio Preto, 2006, pag.91-98.