

PÓS GRADUAÇÃO- “LATO SENSU” HEMATOLOGIA CLINICA E LABORATORIAL–
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – INSTITUTO NAOUM, SÃO JOSÉ DO RIO
PRETO-SP.

MECANISMO DE INSTALAÇÃO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS

KASSANDRA QUEIROZ DE SOUZA

Resumo: As leucemias são caracterizadas por um grupo de doenças onde há um acúmulo de leucócitos malignos na medula óssea, nesse grupo encontram-se a leucemia linfóide aguda (LLA) que é a neoplasia mais comum em crianças no Brasil, cerca de 90%. É uma patologia que afeta as células de defesa do organismo (glóbulos brancos), causando a insuficiência da medula óssea entre outros sintomas que prejudicam o funcionamento do sistema imunológico, como os glóbulos vermelhos e plaquetas, causando sérios problemas, acomete crianças entre 3 e 7 anos, com queda após os 10 anos. Com um diagnóstico rápido e eficaz, o que muitas vezes não acontece e um tratamento adequado com a quimioterapia e a radioterapia, cerca de 70% das crianças com câncer podem ser curadas.

Palavras-chaves: Câncer, Leucemia, Crianças, Sistema Imunológico.

Abstract: The leukemias are characterized by a group of diseases where there is an accumulation of malignant leukocytes in bone marrow, this group are acute lymphoblastic leukemia (ALL) which is the most common malignancy in children in Brazil, about 90%. It is a disease that affects the body's defense cells (white blood cells), causing bone marrow failure and other symptoms that impair function of the immune system, such as red blood cells and platelets, causing serious problems. Affects children between 3 and 7 years, with a decline after 10 years. With a rapid and accurate, which often does not happen and appropriate treatment with chemotherapy and radiotherapy, about 70% of children with cancer can be cured.

Introdução

O câncer é uma patologia no qual as células anormais (malignas) se multiplicam de forma desordenada. Ocorrem em qualquer parte do organismo, podendo se estender para os órgãos e tecidos adjacentes, há também a possibilidade de irradiar outros tumores em outros locais (metástase). Estima-se que 70% das crianças acometidas de câncer podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas em centros especializados. O câncer infantil afeta as células sanguíneas e os tecidos de sustentação. Podem ser predominantes de natureza embrionária, é constituído das células indiferenciadas, o que determina uma melhor resposta aos métodos terapêuticos atuais, sendo diferente entre os adultos, enquanto afeta as células do epitélio que recobre diferentes órgãos, como câncer de mama, câncer de pulmão. E o surgimento deste está associado aos fatores ambientais, como por exemplo, o fumo (Sabope).

	Câncer Infantil	Câncer Adulto
Origem	Células embrionárias	Células epiteliais
Exposição Ambiental	Raro	Frequente: Sol, tabagismo, álcool, alimentação
Resposta ao Tratamento	+++	+
Locais mais acometidos	Células sanguíneas, gânglios linfáticos, rins, abdômen, retina, osso	Pele, mama, próstata, intestino, pulmão, útero..

A neoplasia mais frequente em crianças é a leucemia linfóide aguda – LLA (90% dos casos), com pico de incidência entre 3 e 7 anos, declinando após os 10 anos, e com uma elevação secundária de incidência após os 40 anos. As leucemias são um grupo de doenças que acumulam leucócitos malignos na medula óssea e no sangue, causando sintomas por insuficiência da medula óssea (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infiltração de órgãos: fígado, baço, linfonodos, meninges, cérebro, pele e testículos). Os glóbulos vermelhos (tem a função de transportar oxigênio para os órgãos e tecidos), plaquetas (células responsáveis pela coagulação), e os leucócitos (que são os glóbulos brancos que servem de defesa para o organismo), estes são fabricados dentro da medula óssea a partir de uma célula tronco (stem cell) e são responsáveis por grande parte do sistema imunológico. Além de perder as funções de defesa do organismo, os glóbulos brancos que estão doentes são produzidos descontroladamente reduzem o espaço na medula óssea para a produção de outras células que compõem o sangue, consequentemente elas caem na corrente sanguínea sem estarem preparadas para sua função (Hoffbrand 2008).

As leucemias são responsáveis por 3% dos cânceres nos EUA, no Brasil, ocupam a 9ª posição no ranking de neoplasias. As leucemias são classificadas em quatro tipos-leucemias agudas e crônicas, e por sua vez se subdividem em linfóides e mielóides. Distribuição total de casos:

1. LMA (leucemia mieloide aguda): 45%
2. LLC (leucemia linfocítica crônica): 30%
3. LMC (leucemia mieloide crônica): 15%
4. LLA (leucemia linfóide aguda): 10%
5. Tricoleucemia (leucemia de célula pilosas) e outras: < 1%

Porém, subdividindo por grupo etário, tem-se que a LMA é a leucemia mais comum em adultos, ao passo que a LLA é a leucemia mais comum em crianças (25-35% dos casos). A LLA acomete crianças entre 2-10 anos, mas seu pico de incidência é entre 3-4 anos de idade,

sendo mais frequente em caucasianos quando comparada a afro-americanos (1, 8:1) e em meninos do que em meninas (1, 2:1) (Engel et al 2013).

Instalação

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o tipo de câncer que afeta as células sanguíneas imaturas da linhagem de células linfóides. Sob condições normais, estas células se transformam em linfócitos-B (células-B) e linfócitos-T (células-T). Na LLA, estas células imaturas sofrem uma transformação maligna. Isso significa que elas se multiplicam de forma incontrolável, produzindo um excesso de linfócitos imaturos anormais, chamados linfoblastos ou blastos leucêmicos. Essas células anormais enchem a medula óssea e impedem que ela funcione normalmente. E porque a medula óssea não consegue funcionar normalmente, ela não produz o número adequado de células sanguíneas vermelhas, células brancas normais e plaquetas. Isso faz com que as pessoas que têm LLA sejam mais susceptíveis a anemias, infecções recorrentes e a terem hematomas e sangrarem com facilidade. As células blásticas anormais eventualmente escapam para a corrente sanguínea e podem se acumular em vários órgãos, incluindo os nódulos linfáticos (gânglios), baço, fígado, sistema nervoso central (cérebro e coluna espinhal) e testículos. Muitas pessoas que são diagnosticadas com LLA se perguntam “por que eu?”. Naturalmente, elas querem saber o que aconteceu ou o que elas poderiam ter feito para provocar sua doença. A verdade é que ninguém sabe exatamente o que causa a LLA. Sabemos com certeza que ela não é contagiosa. Você não pode “pegar” LLA estando em contato com alguém que a tem. Igual a muitos cânceres, sabe-se que a LLA é o resultado de uma série de mudanças em proteínas especiais chamadas *genes*, que normalmente controlam o crescimento e a divisão das células. A causa das alterações genéticas nos linfócitos em desenvolvimento permanece não clara (Boldrini 2013).

Anormalidades Cromossômicas

Alguns pacientes adultos com leucemia linfóide aguda tem uma anormalidade genética conhecida como cromossomo *Filadélfia* (Ph1), que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 e é gerada erroneamente durante o processo de divisão celular. Isto cria um novo gene, que vai produzir uma nova proteína, que por sua vez provoca a produção da enzima tirosina-quinase, que faz com que a medula óssea produza células anormais do sangue. É importante saber se um paciente é portador do cromossomo Filadélfia, já que isso pode determinar se poderá ser tratado com medicamentos chamados inibidores da

tirosina-quinase. Podem existir outros tipos de anomalias cromossômicas presentes nas células leucêmicas, mas são raros, e não afetarão a forma do tratamento (Oncoguia 2015).

Existem evidências que certos polimorfismos no gene *MTHFR*, relacionados ao metabolismo do folato, estejam envolvidos na leucemogênese (Leite et al 2007).

Há certos fatores que podem colocar algumas pessoas em um risco maior de desenvolver esta doença. Eles são chamados fatores de risco, e serão descritos a seguir.

Infecções

Há alguma evidência que sugere que as infecções possam ter um papel no desenvolvimento da LLA em algumas crianças. A exposição tardia às infecções comuns da infância ou uma resposta anormal pelo sistema imunológico da criança a estas infecções, podem estar envolvidas.

Radiação ionizante

Pessoas expostas a altas doses de radiação ionizante (um tipo de energia emitida pelos raios-x e materiais radioativos) antes de nascerem ou nos primeiros anos de vida, podem estar mais expostas ao risco de desenvolverem leucemias como a LLA.

Substâncias químicas

A exposição a altos níveis de benzeno e outros solventes industriais durante um longo período de tempo pode aumentar o risco de algumas doenças sanguíneas, como a leucemia.

Fatores genéticos

Embora a LLA não seja herdada, os fatores genéticos podem ter um papel importante no seu desenvolvimento. Crianças com certas doenças congênitas, como a Síndrome de Down e anemia de Fanconi, estão sob maior risco de desenvolver LLA.

Pelos critérios da FAB (Franco-Americano-Britânico), existem três subtipos de LLA. O subtipo L1 é o mais comumente encontrado na LLA infantil (80% dos casos), mostra blastos pequenos, uniformes, com citoplasma escasso, apresenta o melhor prognóstico e resposta à terapêutica.

O subtipo L2 é a forma mais comum no adulto (70% dos casos), compreende blastos maiores com nucléolos proeminentes, com mais heterogeneidade morfológica e com citoplasma mais abundante.

O subtipo L3 é o menos comum (<5% dos casos) e representa a forma leucêmica de Burkitt, são grandes, com nucléolos proeminentes, citoplasma fortemente basófilo e vacúolos citoplasmáticos.

Sinais e Sintomas

O quadro clínico da LLA é muito semelhante ao da LMA. Os aspectos clínicos decorrem dos efeitos dos dois principais efeitos da proliferação leucêmica:

Na Insuficiência da medula óssea pode ocorrer anemia (perda de peso, palidez, letargia e dispneia); neutropenia (febre - 70% dos casos, mal-estar, infecções da boca, garganta, da pele, das vias aéreas, da região perianal); trombocitopenia (equimose espontânea, púrpura, sangramento gengival e menorragia).

Diminuição na produção de plaquetas: manchas roxas, pontos vermelhos sob a pele (chamado de petéquias) ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos.

Na Infiltração de órgãos pode ocorrer dor óssea (80% dos casos), adenomegalia cervical ou generalizada (75% dos casos), linfonodopatia, hepatoesplenomegalia e síndrome meníngea (cefaléia, náuseas, vômito, visão turva e diplopia). O exame do fundo de olho pode mostrar edema de papila e, algumas vezes, hemorragia. Manifestações menos comuns incluem tumefação testicular, acometimento do sistema nervoso central e sinais de compressão do mediastino na LLA-T do timo. A hiperplasia gengival não faz parte do quadro clínico (Hoffbrand 2008).

Diagnóstico

O critério diagnóstico para LLA é a presença de linfoblastos na medula óssea (mielograma) e/ou sangue periférico (hemograma) em proporção > ou igual a 25% do total de células nucleadas. A diferenciação entre linfoblastos e blastos da LMA (mieloblastos) é feita por critérios morfológicos, citoquímicos e imunofenotipagem como, por exemplo, o exame da distensão sanguínea.

A identificação de rearranjo dos genes de imunoglobulina e do receptor de células T (TCR), do imunofenótipo (aberrante) e da genética molecular das células leucêmicas são importantes para a escolha do tratamento e para a detecção, na evolução ulterior, de doença residual mínima. Em alguns casos, deve ser feita punção lombar, que pode mostrar aumento de pressão do líquor e presença, neste, de células leucêmicas. Exames bioquímicos podem mostrar aumento de ácido úrico, de lactato-desidrogenase e, às vezes hipercalemia.

São feitas provas de funções hepática e renal antes do início do tratamento para termo de comparação ulterior. Exames radiológicos podem mostrar lesões ósseas líticas e massa mediastinal causada por aumento do timo e/ou de linfonodos mediastinais, características da LLA-T (Hoffbrand 2008).

Tratamento

O tratamento da LLA faz-se com quimioterapia e, algumas vezes, radioterapia. São usadas em várias fases em um ciclo de tratamento, que em geral tem quatro componentes: indução de remissão, intensificação (consolidação), tratamento dirigido para o sistema nervoso central e manutenção.

Os protocolos diferem em lactentes, crianças e adultos e tem risco ajustado para reduzir a intensidade do tratamento dado a pacientes de melhor prognóstico. Outros tratamentos incluem o transplante de células-tronco alogênicas, que é indicado em pacientes com LLA Ph(BCR-ABL) positiva, em pacientes cuja doença inicial mostrou-se refratária ou em casos de recaída precoce. Mesilato de imatinibe é incluído nos protocolos de tratamento (Pedrosa et al 2002).

O ideal para o sucesso do transplante é que o doador seja um parente de primeiro grau (irmão) com HLA totalmente compatível, mas quando isso não é possível, pode ser um doador aparentado com HLA parcialmente (50%) compatível ou não aparentado HLA totalmente compatível (da mesma raça), selecionado no REDOME, Registro Nacional de Doadores de Medula.

Conclusão

Este artigo vem por meio informar e conscientizar a população sobre uma patologia que afeta muitas crianças no país. A leucemia linfóide aguda é um tipo de câncer que apesar do grande índice de cura, pode trazer vários problemas ou sequelas se não diagnosticado corretamente e tratado em clínicas especializadas. O Câncer é umas das patologias que mais afetam a população no país, e esse número só aumenta com o passar dos tempos. É importante ficar alerta sobre qualquer sinal ou sintoma que a criança apresentar ou sentir e procurar um médico.

Referências

-Engel et al. Hematologia: As leucemias agudas. Ed. MedyKlin. Vol 3 série branca. 2013 pg 11-24

-http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:25934950654304::NO::DFL_PAGE_ID:201

-http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Fernanda_Azevedo.pdf

-http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151938292007000400009&lang=pt

-http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151938292002000100010&lang=pt

-<http://www.boldrini.org.br/wp-content/uploads/2014/04/leucemia-linfobastica-aguda-site-1.pdf>

-<http://www.oncoguia.org.br/cancer-home/leucemia-linfoide-aguda-lla-/17/135>