

CAIO HENRIQUE NOGAROTTO BELLINI

**“INCIDÊNCIA DE LEUCEMIAS DIAGNOSTICADAS POR
IMUNOFENOTIPAGEM EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO
NOROESTE DO PARANÁ”**

**MARINGÁ
2015**



Academia de Ciências e Tecnologia
Instituto de Pós Graduação em Análises Laboratoriais

Artigo apresentado ao Instituto de Pós Graduação em Análises Laboratoriais da Academia de Ciências e Tecnologia como requisito para a obtenção do título de Especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial.

**“INCIDÊNCIA DE LEUCEMIAS DIAGNOSTICADAS POR
IMUNOFENOTIPAGEM EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO
NOROESTE DO PARANÁ”**

CAIO HENRIQUE NOGAROTTO BELLINI

**MAIO
2015**

“Faz o que tu queres, há de ser tudo da lei, todo homem e toda mulher é uma estrela e tem direito de viver como quiser.”

Aleister Crowley.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, pela luz da vida e pelo eterno amor.

Aos meus amigos, pelos incentivos e companhia, em especial a Paulo da Silva Watanabe e Paulo Henrique Godoy Teles.

A minha orientadora Sara Macente Boni, por ter me acolhido e por sua ajuda inestimável.

Ao Hospital do Câncer de Maringá, em especial à Dra. Lúcia Aparecida Barion, por proporcionar esta pesquisa.

A enfermeira Mari Ferreira e equipe do SAME pela grande ajuda durante o levantamento de dados, em especial ao Alan, Marinalva e Márcia Santini.

A Dra. Sara Pagliarini e Silva por sua contribuição e enriquecimento aos conteúdos desta pesquisa.

E a todas as outras pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para o sucesso deste trabalho.

Incidência de leucemias diagnosticadas por imunofenotipagem em um hospital oncológico do Noroeste do Paraná

Incidence of leukemia diagnosed by immunophenotyping in an oncology hospital in the Northwest of Parana

Caio Henrique Nogarotto Bellini¹, Sara Macente Boni²

RESUMO: A leucemia é uma neoplasia do tecido hematopoético caracterizada por uma proliferação descontrolada dos leucócitos e seus precursores no sangue e medula óssea. O presente estudo visa demonstrar a incidência de leucemias diagnosticadas por imunofenotipagem em um hospital oncológico do noroeste do Paraná, Brasil. Foram analisados 118 prontuários de pacientes com suspeita clínica de leucemia, confirmando-se 98 casos distribuídos em 14 subtipos de leucemias. O nível de significância adotado nos testes foi de 5%, ou seja, foram consideradas significativas as associações cujo $p < 0,05$. Observou-se maior incidência de leucemia mielóide aguda (39,7%), leucemia linfóide crônica (20,4%) e leucemia linfóide aguda (20,4%). Pode-se concluir que a utilização da imunofenotipagem como metodologia diagnóstica permite a identificação da linhagem de células acometidas e sua classificação, proporcionando um melhor prognóstico, a escolha de um tratamento mais adequado e a realização de estudos epidemiológicos envolvendo as aplicações do exame.

Palavras-chave: leucemia, hematologia, imunofenotipagem, oncologia, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda.

ABSTRACT: Leukemia is a neoplasia of the hematopoietic tissue and is characterized by an uncontrolled proliferation of leukocytes and their precursors in the blood and bone marrow. This study aims to demonstrate the incidence of leukemia diagnosed by immunophenotyping in a cancer hospital in northwestern of Parana, Brazil. It was analyzed medical records of 118 patients with clinical suspicion of leukemia, confirming 98 cases distributed in 14 subtypes of leukemia. The significance level used in the tests was 5%, were considered significant associations whose $p < 0.05$. There was a higher incidence of acute myeloid leukemia (39.7%), chronic lymphocytic leukemia (20.4%) and acute lymphoblastic leukemia (20.4%). It can be concluded that the use of immunophenotyping as diagnostic methodology allows the identification of the cell line involved and their classification, providing a better prognosis and the choice of appropriate treatment and epidemiological studies involving the examination applications.

Key words: Leukemia, hematology, immunophenotyping, oncology, acute myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia do tecido hematopoético caracterizada por uma proliferação descontrolada de células precursoras no sangue e medula óssea¹. Embora não tenha sido completamente elucidada sua etiologia, acredita-se que a relação concomitante de predisposição genética e que exposições a fatores ambientais possam contribuir para o seu desenvolvimento².

A leucemia mielóide aguda (LMA) é a doença em que há a proliferação celular da linhagem mielóide em vários estágios de maturação³. Devido à necessidade de um diagnóstico mais preciso e tratamento mais eficiente, o grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) propôs uma classificação baseando-se nos aspectos morfológicos e citotóxicos (imunofenotipagem) da LMA, dando origem a oito subtipos, a subclassificação foi designada de M0 a M7⁴.

O câncer de maior ocorrência em crianças é a leucemia linfóide aguda (LLA), representando cerca de 31% das neoplasias infantis e é caracterizada pelo aparecimento e acúmulo de linfoblastos que, devido a um dano genético, não funcionam como uma célula normal e se proliferam de maneira descontrolada¹⁻⁶.

A leucemia linfóide crônica (LLC) representa cerca de 22 a 30% das leucemias, porém essa perspectiva pode ser maior devido à característica da doença que muitas vezes pode ser assintomática sendo desnecessária a hospitalização do paciente⁷.

A leucemia mielóide crônica (LMC) é definida como um distúrbio mieloproliferativo responsável por leucocitose e esplenomegalia e diferenciando-se das outras leucemias pela presença comprovada de uma anormalidade genética, nas células doentes há a presença do cromossomo Philadelphia (Ph)⁸.

O cromossomo Philadelphia é resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, essa alteração leva à produção de uma proteína chamada BCR-ABL⁹. A proteína tem capacidade de aumentar a atividade de tirosina quinase, que acaba por induzir a liberação de fatores da proliferação celular e inibição da apoptose¹⁰.

Em geral o paciente com LMC apresenta sinais de fraqueza, sudorese, palidez e o hemograma demonstra anemia e trombocitopenia¹¹, os mesmos sinais e sintomas também são descritos por alguns hematologistas¹², em que incluem ao diagnóstico clínico, o aumento no tamanho dos gânglios linfáticos e baço.

No Paraná, assim como em outras localidades, não existem dados regionais na literatura científica elucidando o índice diferencial das leucemias na população. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) o Paraná tem uma taxa de 5,51 casos de leucemia para cada 100 mil homens, e 4,43 casos para 100 mil mulheres em 2012, registrando neste ano 550 casos de leucemia no estado, 300 foram homens e 250 mulheres. Devido à gravidade da doença que pode ter evolução rápida e sobrevida reduzida, combinada à escassez de dados o presente estudo teve como objetivo realizar uma estimativa da ocorrência de leucemias no Hospital do Câncer de Maringá, (Centro de Alta Complexidade em Oncologia)¹³, identificando os subtipos de leucemia diagnosticados por imunofenotipagem e mielograma.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A análise dos dados foi realizada a partir dos prontuários médicos de pacientes com suspeita clínica de leucemia em um hospital oncológico da região noroeste do Paraná, no período de 2008 e 2012. A escolha dos pacientes de acordo com a realização do teste de imunofenotipagem.

Os dados obtidos foram digitados em planilha do programa Microsoft Excel 2010 e analisados estatisticamente com o auxílio do Software Statistica 8.0. Foi realizado a avaliação de média e o desvio padrão para a variável idade. Já para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequências com percentual, também foi utilizado teste qui-quadrado entre variáveis quantitativas. O nível de significância adotado nos testes foi de 5%, ou seja, foram consideradas significativas as associações cujo $p < 0,05$.

O presente estudo teve a aprovação do comitê de ética interno do hospital e do comitê de ética da UniCesumar sob o CAAE: 19295713.7.0000.5539.

3. RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram analisados 118 prontuários de pacientes com suspeita clínica de leucemia que realizaram o exame de imunofenotipagem e mielograma entre os anos de 2008 e 2012. Destes pacientes, 98 (83%) tiveram confirmação de algum tipo de leucemia através da imunofenotipagem e 20 (17%) foram diagnosticados com outras doenças (tabela 1).

Tabela 1. Prevalências de doenças encontradas nos 118 pacientes avaliados com suspeita clínica de leucemia que realizaram o exame de imunofenotipagem e mielograma entre os anos de 2008 e 2012 em um hospital oncológico da região Noroeste do Paraná.

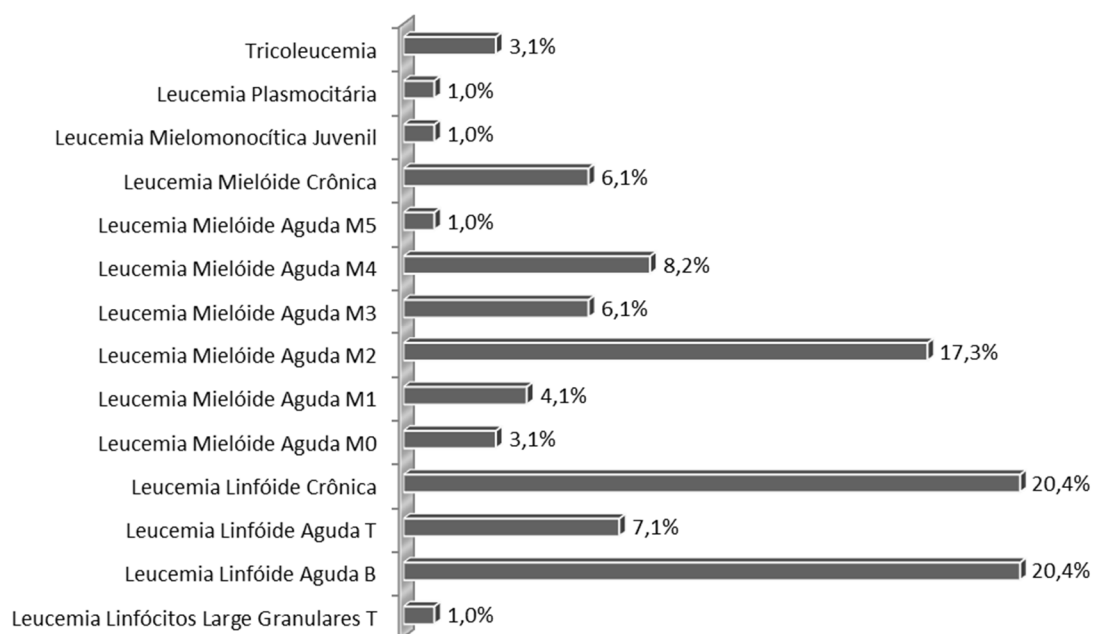
Leucemia	n	%
Agranulocitose	1	0,8
Anemia falciforme	1	0,8
Anemia perniciosa	3	2,5
Aplasia de Medula óssea	3	2,5
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	1	0,8
Leishmaniose visceral	1	0,8
Leucemia Linfócitos Large Granulares T	1	0,8
Leucemia Linfóide Aguda B	20	16,9
Leucemia Linfóide Aguda T	7	5,9
Leucemia Linfóide Crônica	20	16,9
Leucemia Mielóide Aguda M0	3	2,5
Leucemia Mielóide Aguda M1	4	3,4
Leucemia Mielóide Aguda M2	17	14,4
Leucemia Mielóide Aguda M3	6	5,1
Leucemia Mielóide Aguda M4	8	6,8
Leucemia Mielóide Aguda M5	1	0,8
Leucemia Mielóide Crônica	6	5,1
Leucemia Mielomonocítica Juvenil	1	0,8
Leucemia Plasmocitária	1	0,8
Linfoma folicular B	1	0,8
Linfoma Não-Hodgkin	1	0,8
Mielofibrose	1	0,8
Mieloma Múltiplo	2	1,7
Neoplasia de Células dendríticas plasmocitóides	1	0,8
Pancitopenia	2	1,7
Púrpura trombocitopênica	2	1,7
Tricoleucemia	3	2,5
Total	118	100

Devido a extensas internações, foram encontradas diversas

complicações, como septicemia 18 casos e 14 casos de pneumonia, na maioria das vezes fúngica.

Quando analisado somente os casos de leucemias, a de maior prevalência foi a LMA (39,8%), seguidos da LLA (27,5%), LLC (20,4%), LMC (6,1%), tricoleucemia (3,1%), leucemia de linfócitos large granulares T (1,0%), leucemia plasmocitária (1,0%) e leucemia mielomonocítica juvenil (1,0%), conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Distribuição da frequência de casos confirmados de leucemias dos 98 pacientes provenientes de um hospital oncológico da região noroeste do Paraná no período de 2008 a 2012.



Dos 39 casos de LMA encontrados, 43,6% (17/39) se tratavam de LMA M2, 20,5% (8/39) LMA M4, 15,4% (6/39) LMA M3, 10,3% (4/39) LMA M1, 7,7% (3/39) LMA M0 e 2,6% (1/39) era LMA M5. Durante o período estudado, não foram observados casos de LMA M6 e LMA M7 (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição da frequência de Leucemia Mielóide Aguda de acordo com os subtipos encontrados nos 39 pacientes provenientes de um hospital oncológico da região noroeste do Paraná no período de 2008 a 2012.

Leucemias encontradas	N	%
Leucemia Mielóide Aguda M0	3	7,7
Leucemia Mielóide Aguda M1	4	10,3
Leucemia Mielóide Aguda M2	17	43,6
Leucemia Mielóide Aguda M3	6	15,4
Leucemia Mielóide Aguda M4	8	20,5
Leucemia Mielóide Aguda M5	1	2,6
TOTAL	39	100

Não foi observada significância estatística nas variáveis etnias, gênero e escolaridade. A idade foi a única variável a apresentar significância quando associada ao tipo de leucemia, observando-se maior prevalência de leucemias no grupo de idade de 40 a 59 anos. Pode-se dizer, ainda, que neste grupo a prevalência é de LLC (50%) conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5. Associação dos tipos de leucemia com a faixa etária dos 98 pacientes provenientes de um hospital oncológico da região noroeste do Paraná no período de 2008 a 2012.

Leucemias	Faixa etária									
	18 anos ou menos		19 a 39 anos		40 a 59 anos		60 a 79 anos		80 anos ou mais	
	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%
Leucemia Linfócitos Large Granulares T	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Leucemia Linfóide Aguda B	8	8,2	7	7,1	3	3,1	2	2,0	0	0,0
Leucemia Linfóide Aguda T	2	2,0	1	1,0	4	4,1	0	0,0	0	0,0
Leucemia Linfóide Crônica	0	0,0	0	0,0	10	10,2	8	8,2	2	2,0
Leucemia Mielóide Aguda M0	0	0,0	0	0,0	3	3,1	0	0,0	0	0,0
Leucemia Mielóide Aguda M1	0	0,0	0	0,0	3	3,1	1	1,0	0	0,0
Leucemia Mielóide Aguda M2	0	0,0	7	7,1	6	6,1	1	1,0	3	3,1
Leucemia Mielóide Aguda M3	1	1,0	3	3,1	2	2,0	0	0,0	0	0,0
Leucemia Mielóide Aguda M4	0	0,0	4	4,1	1	1,0	3	3,1	0	0,0
Leucemia Mielóide Aguda M5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Leucemia Mielóide Crônica	0	0,0	3	3,1	1	1,0	2	2,0	0	0,0
Leucemia Mielomonocítica Juvenil	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Leucemia Plasmocitária	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Tricoleucemia	0	0,0	0	0,0	1	1,0	2	2,0	0	0,0

p= 0,01113 .

4. DISCUSSÃO

Os primeiros casos de leucemia foram registrados a cerca de 200 anos atrás, quando pesquisadores procuravam uma associação para casos de esplenite aguda que eram acompanhadas de uma condição que o sangue do paciente apresentava um aspecto leitoso¹⁴.

Neste estudo foi encontrada associação da idade com o tipo de leucemia, observando-se maior prevalência de leucemias no grupo de idade de 40 a 59 anos, a prevalência nesta faixa etária é de LLC (50%), semelhante a um estudo de realizado em 2013¹⁵, em que demonstra que o grupo de 51-55 anos de idade apresentou maior índice de LLC (44%), a etiologia deste tipo de leucemia é ainda desconhecido, porém acredita-se na predisposição genética como fator primordial ao seu desenvolvimento⁷, relata-se uma incidência de LLC no Brasil próxima aos 10%.

Analisando a faixa etária de 18 anos ou menos, encontra-se a maior prevalência de leucemia linfóide aguda (37,1%%). Uma pesquisa realizada em um centro de referência estadual de Santa Catarina¹⁶ demonstrou que o tipo de leucemia mais frequente na população infantil foi a LLA (75,2%), confirmando os resultados encontrados no presente estudo.

Em Martinique ¹⁷, o estudo realizado em 2001, demonstrou que dos 715 casos de doenças hematológicas reportadas, 10,8% foram de leucemia mielóide aguda, 4,1% de leucemia mielóide crônica, destacando-se na LMA os subtipos M1(23,4%) e M2 (23,4%), encontrou-se semelhança com a presente pesquisa devido à maior prevalência de leucemia mielóide aguda (39,8%), e na leucemia linfóide aguda a maior ocorrência foi na linhagem de células B (20,4%) enquanto que na LLA de células de linhagem T correspondeu a apenas 7,1%, em concordância com a referida pesquisa, em que o autor relata que dos 20 casos de LLA em adultos apenas um foi de linhagem T (5%), na população infantil (1-12 anos) todos os casos de LLA foram de células de linhagem B (53,3%). No presente estudo o índice de leucemia linfóide aguda B correspondeu a 20,4% das leucemias.

A diferenciação entre as leucemias se dá pelas características morfológicas dos blastos e confirmadas pelo teste de imunofenotipagem, que

utiliza a reação de anticorpos com antígenos celulares para determinar a linhagem das células acometidas.

As correlações com o estudo realizado em Martinique são pertinentes devido às características populacionais, em que há basicamente a miscigenação de negros e caucasianos, semelhante à população brasileira.

5. CONCLUSÃO

Acompanhando os dados de registro de base populacional, nos anos equivalentes ao presente estudo, atenta-se para uma notória redução de novos casos de leucemias a cada ano pelo datasus, podendo sugerir-se subnotificação dos casos, porém estes dados são reportados de maneira generalista e não abordando os subtipos de leucemias. Portanto o presente estudo tem a importância de registrar o perfil populacional de leucemias diagnosticadas no período de 2008 a 2012 em um hospital oncológico do Noroeste do Paraná.

Através dos laudos dos pacientes com suspeita clínica de leucemia, pode-se inferir que através da imunofenotipagem como metodologia diagnóstica foi possível à identificação dos subtipos de leucemias que tiveram maior incidência no período estudado no Hospital do Câncer de Maringá.

Pode-se concluir que durante o período do presente estudo, o teste de imunofenotipagem teve participação relevante para chegar-se ao índice diferencial de leucemias.

6. REFERÊNCIAS

1. FERREIRA, J. M. O. Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no Município de Fortaleza, Ceará. Rio de Janeiro: s.n., 2010. 106 f.
2. BARION L.A.; TSUNETO L. T.; TESTA G. V.; LIEBER S. R.; PERSOLI L. B.; MARQUES S. B. D. et al. Association between HLA and leukemia in a mixed Brazilian population. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 53, n. 3, June 2007.
3. TABAK D.; VOLTARELLI J. C. Manual de Leucemia Mielóide Aguda, ABRALE 2012.
4. MARTINS, S.L.R.; FALCAO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 46, n. 1, Mar. 2000 .
Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000100009&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 23 de Março de 2013.
5. PROYTCHEVA. M. A. Diagnostic Pediatric Hematopathology. Cambridge University Press, 2011. Cambridge Books Online. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511781292.018> Acessado em 10 de Abril de 2013.
6. FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. J Brás Patol. Med. Lab. vol. 40 n.2 p. 91-8 abril 2004
7. YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V. L. P. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, 2005.
8. BORTOLHEIRO, T.C.CHIATTONE, C. S. Leucemia Mielóide Crônica:

história natural e classificação. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, 2013.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700003&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 10 Abril de 2013

9. ERBER, W. N. Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies. Cambridge University Press, 2010. Cambridge Books Online.

Disponível em <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511760273.014>) Acessado em 12 de Abril de 2013.

10. TEFFERI, A., DEWALD, G. D., LITZOW, M. L., CORTES, J. MAURO, M.J., TALPAZ, M., et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005.

11. BERKOW, R.; ALEXANDER J. K.; ALEXSON C. G.; ALTMAN R.D.; ANDERSON K. E.; APATOFF B.R. et al et al. The Merck Manual, New Jersey. 2009

12. MASSUMOTO, C. HAMERSCHLAK, N. Manual de Leucemia Mielóide Crônica, ABRALE. 2012.

13. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ – SESA. 2006.

Disponível em:

http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CIB/DEL2006/del121_06.PDF.

Acessado em 26 de junho de 2013.

14. KAMPEN, K.R. The discovery and early understanding of leukemia. Leukemia Research, vol. 36 p. 6-13. 2012

15. PARIKH A. S.; RABE K. G.; KAY N. E.; CALL T. G.; DING W.; SCHWAGER S. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. Haematologica. 2013

16. SILVA. D. B., POVALUK P. Epidemiologia das Leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual. Arquivos Catarinenses de Medicina – vol. 29, nº1-4, 2000.

17. BESSON C., GONIN C., BREBION A., DELAUNAY C., PANELATTI G., PLUMELLE Y. Incidence of hematological malignancies in Martinique, French West Indies, overrepresentation of multiple myeloma and adult T cell leukemia/lymphoma. Nature. Martinique, vol. 15, p 828-831, 2001.