

Alterações morfológicas nas Leucemias Linfóides Crônicas

Thais Castilho Cralcev

Resumo

A leucemia é uma doença maligna (câncer) que se inicia na medula óssea e invade o sangue periférico. As principais formas de leucemia compreendem quatro categorias: leucemia linfóide aguda, leucemia linfóide crônica, leucemia mielóide aguda e leucemia mielóide crônica. A leucemia linfóide crônica é uma forma comum de leucemia em adultos, tendo em vista que um número maior de pessoas está vivendo mais com LLC do que com qualquer outro tipo de leucemia e que a maioria das pessoas com LLC está acima de 50 anos de idade, e a incidência é maior nos homens do que nas mulheres, numa relação de 2:1. A leucemia não é hereditária nem contagiosa, pois resulta de um dano genético adquirido (não herdado) no DNA de uma única linhagem de células na medula óssea.

1. Introdução

Leucemia é uma doença maligna de origem, na maioria das vezes, não conhecida. Inicia-se na medula óssea, que é o tecido mole dentro dos ossos (conhecida popularmente por tutano), onde é o local de formação das células sanguíneas chamadas células mães ou precursoras responsáveis por produzir glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Algumas dessas células podem sofrer mutação para se tornar uma célula de leucemia, que pode se multiplicar em mais células doentes. A célula neoplásica pode substituir as células normais, dificultando o correto funcionamento das células do sangue.

As leucemias se dividem nos dois principais grupos de leucócitos:

- *Leucemia linfóide* - Tem comprometimento da linhagem linfóide
- *Leucemia mielóide* - Tem comprometimento da linhagem mielóide

Patologicamente a leucemia é dividida em:

- *Leucemia aguda* - Caracterizada pelo crescimento rápido de células imaturas do sangue.
- *Leucemia crônica* - Caracterizada pelo aumento de células maduras, mas anormais.

Isso gera quatro tipos de leucemias:

- Leucemia Linfóide Aguda (LLA).
- **Leucemia Linfóide Crônica (LLC).**
- Leucemia Mielóide Aguda (LMA).
- Leucemia Mielóide Crônica (LMC).

A leucemia linfóide crônica, subtipo de leucemia, é uma síndrome linfoproliferativa crônica, caracterizada pela acumulação de linfócitos no sangue periférico, medula óssea, nódulos linfáticos, baço e outros tecidos. Ocorre através de uma lesão adquirida no material genético de um linfócito na medula óssea.

A LLC é a leucemia mais freqüente nos países ocidentais, sendo responsável por 1/3 dos casos de leucemias, a doença é rara em asiáticos. 90% dos doentes têm mais de 50 anos de idade, e a incidência é maior nos homens do que nas mulheres, numa relação de 2:1.

2. Causas

A etiologia da leucemia linfóide crônica é desconhecida, é a única leucemia em adultos em que não encontrou associação entre os fatores de exposição, radiações ionizantes, produtos químicos ou vírus. Há especulações que alguns agentes virais possam estar envolvidos, tem-se observado que, embora as células LLC possam ser infectadas com o vírus de Epstein-Barr, no entanto, não estão certos fatores relacionados a esta entidade. Epidemiologia sugere que sexo e características raciais influenciam o desenvolvimento desta leucemia.

3. Sinais e sintomas

Os sintomas da Leucemia Linfóide Crônica desenvolvem-se gradualmente. Pacientes apresentam mais cansaço e falta de ar durante as atividades físicas devido à anemia.

Pode haver perda de peso e presença de infecções recorrentes na pele, na urina, nos pulmões e em outros locais. Muitos pacientes apresentam aumento dos gânglios (ínguas). Porém, geralmente o diagnóstico é feito por acaso em um exame médico regular.

Células LLC vivem mais do que linfócitos normais. Com o passar do tempo, as células LLC estão em maior número do que as células sanguíneas saudáveis no sangue, nos nódulos linfáticos e na medula. À medida que o número das células LLC aumenta, alguns pacientes podem apresentar aumento dos nódulos linfáticos, do baço ou ambos, causado pela invasão das células doentes nesses órgãos. Os pacientes com LLC podem começar a sentir menos energia quando apresentam menos células sanguíneas vermelhas saudáveis e mais células LLC.

Alguns pacientes mantêm, no decorrer do tempo, as suas contagens de glóbulos brancos com pequenas alterações e com aumento modesto. Esses pacientes usualmente não são tratados e são denominados de baixo risco.

É interessante notar que quando a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico de que possui leucemia, eles ficam preocupados por não serem tratados.

Cabe ao médico tranquilizá-los de que esta doença pode ficar estável por muitos anos e que o acompanhamento com exames clínico e laboratorial deve ser feito regularmente.

Raros pacientes (menos de 3% dos casos) podem evoluir para uma fase aguda, tendo seu prognóstico piorado e necessidade de um tratamento mais agressivo.

4. Quadro Clínico - Exemplos de LLC

- 4.1 J.A.D, masculino, 54 anos.

Serie Vermelha (Eritrograma)

		Valores de Referência
Hemácias	5,07milhões/mm ³	4,30 a 5,70 milhões/mm ³
Hemoglobina	14,90g%	13,50 a 17,50 g%
Hematócrito	44,30%	39 a 50
V.C.M	87,38U ³	85 a 110 U ³
H.C.M	29,39pg	26 a 34 pg
C.H.C.M	33,63%	31 a 36%
R.D.W	12,0%	11,80 a 15,60%

Observação: Células morfologicamente normais.

Serie Branca (Leucograma)

		Valores de Referência		
Leucócitos		51.1000/mm ³		4.100 a 11.400/mm ³
Neutrófilos	10%	5.110/mm ³	43 a 89%	1.800 a 8.000/mm ³
Promielócitos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³
Mielócitos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³
Metamielócitos	0%	0/mm ³	0 a 1%	0 a 1/mm ³
Bastonetes	1%	511/mm ³	0 a 8%	0 a 730/mm ³
Segmentados	9%	4.599/mm ³	50 a 88%	1.500 a 8.500/mm ³
Eosinofilos	1%	511/mm ³	0 a 5%	50 a 500/mm ³
Basofilos	0%	0/mm ³	0 a 2%	0 a 600/mm ³
Linfócitos típicos	67%	34.237/mm ³	33 a 57%	1.200 a 5.200/mm ³
Linfócitos Atípicos	14%	7.154/mm ³	0 a 1%	0 a 100/mm ³
Monócitos	8%	4.088/mm ³	2 a 7%	0 a 800/mm ³
Blastos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³

Observação: 6% de Pro-Linfócitos (3.066/mm³).

Presença de regular numero de manchas de Gumprecht.

Plaquetas: 134.000/mm³

150.000 - 400.000/mm³

- **4.2 V.L.M.O, feminino, 62 anos.**

Serie Vermelha (Eritrograma)

		Valores de Referência	
Hemácias	2,84milhões/mm ³		4,30 a 5,70 milhões/mm ³
Hemoglobina	9,04g%		13,50 a 17,50 g%
Hematócrito	28,70%		39 a 50
V.C.M	101,06U ³		85 a 110 U ³
H.C.M	31,83pg		26 a 34 pg
C.H.C.M	31,50%		31 a 36%
R.D.W	19,8%		11,80 a 15,60%

Observação: Hipocromia, anisocitose, poiquilocitose e microcitose leves.

Serie Branca (Leucograma)

		Valores de Referência		
Leucócitos		86.700/mm ³		4.100 a 11.400/mm ³
Neutrófilos	11%	9.537/mm ³	43 a 89%	1.800 a 8.000/mm ³
Promielócitos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³
Mielócitos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³
Metamielócitos	0%	0/mm ³	0 a 1%	0 a 1/mm ³
Bastonetes	1%	867/mm ³	0 a 8%	0 a 730/mm ³
Segmentados	10%	8.670/mm ³	50 a 88%	1.500 a 8.500/mm ³
Eosinofilos	2%	1.734/mm ³	0 a 5%	50 a 500/mm ³
Basofilos	0%	0/mm ³	0 a 2%	0 a 600/mm ³

Linfócitos típicos	62%	53.754/mm ³	33 a 57%	1.200 a 5.200/mm ³
Linfócitos Atípicos	13%	11.271/mm ³	0 a 1%	0 a 100/mm ³
Monócitos	12%	10.404/mm ³	2 a 7%	0 a 800/mm ³
Blastos	0%	0/mm ³	0%	0/mm ³

Observação: 4% de Pró-Linfócitos (3.468/mm³)

3% de Blastos (2.601/mm³)

Presença de manchas de Gumprecht.

Plaquetas: 45.000/mm³

150.000 - 400.000/mm³

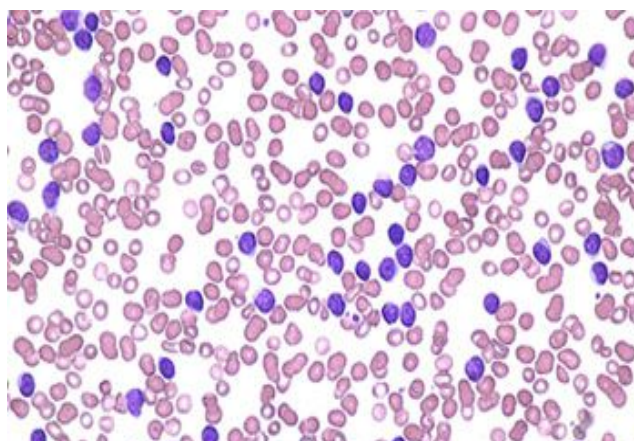


Imagem: Uma ilustração de sangue que mostra a leucemia linfóide crônica (Fotografia de Peter Maslak / ASH).

5. Discussão

O hemograma de pacientes com LLC revela leucocitose variável (10.000 a 150.000/mm³) com predomínio de linfócitos com morfologia aparentemente normal, ou seja, linfócitos pequenos com citoplasma escasso e cromatina nuclear condensada. É comum a presença de sombras nucleares ou manchas de Gumprecht (linfócitos frágeis, destruídos na realização do esfregaço sanguíneo) que se correlacionam com o número de leucócitos totais e tem valor diagnóstico. Uma pequena proporção de prolinfócitos (1 a 5%) também é frequentemente observada no esfregaço sanguíneo de pacientes com LLC. Os linfócitos da LLC não são funcionais em termos de resposta imune; assim, apesar da intensa linfocitose que apresentam os pacientes com LLC são indivíduos imunodeprimidos. Devido à linfocitose acentuada, perfazendo cerca de 80 a 90% do diferencial, os neutrófilos encontram-se diminuídos no seu valor relativo (%), porém a contagem absoluta revela que o número de neutrófilos está normal ou mesmo discretamente elevado.

A anemia e trombocitopenia são fatores prognósticos importantes na LLC e podem ocorrer por três mecanismos: intensa infiltração medular pelo tecido linfóide neoplásico, seqüestro esplênico e auto-imunidade. As citopenias resultantes da infiltração medular maciça ocorrem nos pacientes com LLC em estágio avançado e progressivo. Entretanto, na maioria dos casos a infiltração medular por linfócitos na LLC não é intensa ao ponto de suprimir a produção hematopoiética das demais séries.

Nesses indivíduos, a investigação etiológica deve ser dirigida a ocorrência de hiperesplenismo ou de manifestações auto-imunes por meio da realização do teste da antiglobulina direta “coombs direto”. Cerca de 10% dos pacientes com LLC apresentam anemia hemolítica auto-imune.

6. Diagnóstico

O diagnóstico da Leucemia Linfóide Crônica é feito por meio do exame de sangue (hemograma). Para confirmação do diagnóstico é necessária a realização do exame de imunofenotipagem, fenótipos são as características físicas das células. Os subtipos principais são T e B, assim chamados porque suas células apresentam características semelhantes a dos linfócitos T ou B normais.

A imunofenotipagem pode mostrar se a LLC começou com um dos subtipos de linfócito: célula B ou célula T. A célula B é mais comum. Os linfócitos da LLC expressam CD19, CD5 (em mais de 90% dos casos), CD23 (mais de 60% dos casos) e, fracamente, imunoglobulinas com caráter clonal. Estes achados permitem fazer o diagnóstico diferencial com outros linfomas B leucemizados. A realização do mielograma e da biopsia de medula óssea não é tão importante para confirmação diagnóstica tal qual ocorre com os outros tipos de leucemia. O infiltrado medular da LLC, tanto no aspirado como o da biopsia de medula óssea, é caracterizado pela sua aparência “monótona” resultante da presença de grande quantidade de linfócitos pequenos e aparentemente normais, com pouca variabilidade morfológica. Essa infiltração se dá lentamente com a progressão da doença e a análise do mielograma geralmente revela elevação do número de linfócitos na medula óssea (>30%). É importante destacar que o padrão de infiltração pela LLC observado na da biopsia de medula óssea tem maior utilidade em virtude de sua relevância prognóstica. Assim, no início da doença o padrão de infiltração é nodular, ao passo que com a progressão do processo patológico ele torna-se difuso e associado a prognóstico ruim.

O estudo citogenético da LLC revela alterações cromossômicas em cerca de 50% dos pacientes. As três principais alterações citogenéticas na LLC são: trissomia do cromossomo 12, deleções/translocações do braço longo do cromossomo 13 na banda 14, deleções da região 11q23.

6.1 Estadiamento da Leucemia Linfóide Crônica

Um sistema de estadiamento é a maneira padronizada para que todos os membros de uma equipe multidisciplinar entendam de imediato a extensão da doença. Existem dois sistemas utilizados na LLC: o sistema Rai e o sistema Binet. O sistema RAI divide a leucemia linfóide crônica em 5 estágios:

- *Estágio Rai 0* – Linfocitose (contagem de linfócitos no sangue muito elevada).
- *Estágio Rai I* - Linfocitose mais linfonodos aumentados. O baço e o fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas normais.
- *Estágio Rai II* - Linfocitose e aumento do baço (e, possivelmente, aumento do fígado), com ou sem aumento dos gânglios linfáticos. Glóbulos vermelhos e plaquetas normais.

- *Estágio Rai III* - Linfocitose mais anemia, com ou sem aumento dos gânglios linfáticos, baço ou fígado. Plaquetas normais.
- *Estágio Rai IV* - Linfocitose mais trombocitopenia, com ou sem anemia, aumento dos gânglios linfáticos, baço ou fígado.

Para fins práticos, os médicos separam os estágios Rai em três grupos:

- *Estágio 0* - Risco baixo.
- *Estágio I e II* - Risco intermediário.
- *Fases III e IV* - Risco alto.

6.2 Sistema de Estadiamento Binet

No sistema de estadiamento Binet, a leucemia linfóide crônica é classificada pelo número de grupos de tecido linfóide afetados e pelo fato do paciente apresentar anemia/trombocitopenia:

- *Estágio Binet A* - Menos do que 3 áreas de tecido linfóide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia.
- *Estágio Binet B* - 3 ou mais áreas de tecido linfóide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia.
- *Estágio Binet C* - Anemia ou trombocitopenia presente.

Ambos os sistemas de estadiamento são úteis e são utilizados há muitos anos. Recentemente, os médicos entenderam que outros fatores também podem ajudar a prever o prognóstico de um paciente. Os fatores descritos a seguir não fazem parte de nenhum sistema de estadiamento formal atualmente, mas eles também podem fornecer informações úteis.

7. Fatores Prognóstico em Leucemia Linfóide Crônica

Existem outros fatores que ajudam a definir o prognóstico:

- **Fatores Prognóstico Adversos** - Padrão difuso de envolvimento da medula óssea; idade avançada; sexo masculino; exclusões de partes de cromossomos 17 ou 11; altos níveis sanguíneos de substâncias, como beta-2-microglobulina; tempo de duplicação dos linfócitos menor que 12 meses; aumento da proporção dos linfócitos grandes ou atípicos no sangue; elevada percentagem de células que contêm ZAP-70 ou CD38; e, células com gene inalterado para imunoglobulina de cadeia pesada na região variável (IGHV).
- **Fatores Prognóstico Favoráveis** - Padrão não difuso (nodular intersticial) do envolvimento da medula óssea; supressão de parte do cromossomo 13 (sem outras anormalidades cromossômicas); baixa proporção de células que contêm ZAP-70 ou CD38; e, e, células com gene inalterado para imunoglobulina de cadeia pesada na região variável (IGHV).

O fator prognóstico com base em testes de laboratório mais recente, como a presença ou ausência de ZAP-70 e CD38, provavelmente se tornarão mais importantes

ao longo do tempo, e podem, eventualmente, serem mais assertivos, particularmente, para pacientes em estágios iniciais da leucemia linfóide crônica.

8. Conclusão

A LLC é uma neoplasia hematológica que leva a intensa alteração na imunidade humoral e seu tratamento gera defeitos de imunidade mediada por linfócitos T, fagocitária e acentuação da depressão na imunidade humoral. Avaliar o paciente quanto ao estágio de doença, o tipo de terapia em uso e terapias prévias é fundamental para a adequada abordagem de infecção. Entretanto, a despeito do grande impacto negativo das infecções em pacientes com LLC, poucas estratégias preventivas e terapêuticas têm recomendação só- lida na literatura. A identificação dos riscos, diagnóstico precoce e tratamento adequado ainda constituem os pilares do tratamento de infecções em pacientes com LLC

9. Referencias bibliográficas

- Hematologia Laboratorial Leucócitos (Edição da Academia de Ciencia e Tecnologia)

-Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129(7):559-566

-Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR. Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(10): 817-823.

-Robak T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *BioDrugs* 2005;19(1):9-22.

-Vigouroux S, Morin O, Milpied N et al. [Cryptococcus neoformans infection in hematologic malignancies]. *Rev Med Interne* 2000; 21(11): 955-960.