



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL

**LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS**

SIMONE DOGNANI

Campos de Holambra- SP

2016

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa que acomete predominantemente indivíduos idosos. É a leucemia mais frequente em países ocidentais e também mais prevalente no sexo masculino. Na maioria das vezes é assintomático no ato do diagnóstico. Ao longo do tempo os sintomas aparecem gradualmente. A suspeita é gerada pelo resultado do hemograma, onde se encontra uma linfocitose persistente de linfócitos com características morfológicas “maturas”. O que chama a atenção em um paciente com LLC é a quantidade de leucócitos e não sua morfologia. A funcionalidade desses linfócitos estão comprometidos. Por se tratar de uma doença crônica e incurável, o intuito do tratamento é o bem estar do paciente.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica, Características Clínicas e Laboratoriais

OBJETIVO

Apontar as principais características clínicas e laboratoriais da Leucemia Linfocítica Crônica.

INTRODUÇÃO

Leucemia é uma neoplasia que acomete as células brancas do sangue, chamados leucócitos, que se originam na medula óssea, devido a alterações que surgem por mutações ou falhas no mecanismo de reparo do DNA e sua origem é na maioria das vezes desconhecida. Essas células neoplásicas se espalham no sangue periférico podendo atingir diferentes tecidos e órgãos. Praticamente todos os casos de leucemias resultam de alterações genéticas (translocações, deleções e inverções) que levam a oncogênese e as leucemias. A partir do momento que ocorre essas alterações nas células troncos hematopoiéticas, começam a gerar células filhas anormais com o mesmo defeito genético e igualmente neoplásicas.

Segundo Henry, 18ª ed, as leucemias são também classificadas de acordo com as características citológicas – mielóide e linfóide – que são posteriormente divididas de acordo com o nível de diferenciação do tipo de célula predominante:

- Leucemia mielóide origina-se das células mielóides da medula óssea.
- Leucemia linfóide vem do setor linfóide da medula óssea.

Patologicamente as leucemias são divididas em:

Leucemias Crônicas: caracterizadas pelo aumento de células maduras mais anormais. O tempo de instalação é mais demorado e a taxa proliferação das células embora seja alto, não é tão agressivo, levando meses ou até anos. Nas leucemias crônicas as células que tem como características a proliferação aumentada, também retém uma certa capacidade de diferenciação, mas com a funcionalidade bastante afetada.

Leucemias Agudas: caracterizadas pelo crescimento rápido das células. O tempo de instalação é curto, uma vez que a doença é agressiva e leva pouco tempo desde o seu início até o paciente apresentar sintomas e procurar o médico para que o diagnóstico seja feito, às vezes dias ou poucas semanas.

A LLC é uma condição crônica caracterizada pelo acúmulo de pequenas células B maduras com desenvolvimento consequente de linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. Não se observa achados físicos anormais nos casos iniciais. Estão sempre envolvidos o sangue periférico e a medula óssea.(Bain,

1997).

Por ser crônica a LLC tem uma evolução indolente, ou seja, uma progressão mais lenta e insidiosa.

É a leucemia do idoso, onde a idade média para o diagnóstico é de 72 anos, sendo que 10% dos pacientes ao diagnóstico possuem menos de 50 anos. Acomete mais as pessoas do sexo masculino (2/1) e é a única leucemia em que se identifica uma disposição genética (10% dos pacientes tem parentes com LLC).

INCIDENCIA DA LLC

Estima-se que anualmente no Brasil cerca de 10 mil pessoas desenvolvam leucemia (Instituto Nacional do Câncer-INCA).

A LLC representa o tipo mais comum de leucemia no ocidente.

A LLC é uma doença predominantemente do idoso, a idade média ao diagnóstico é de 64 a 72 anos, sendo rara sua ocorrência em indivíduos menores que 30 anos. Há um predomínio no sexo masculino (dois homens para cada uma mulher). Um aumento exponencial da LLC é observado com o avanço da idade para ambos os sexos.]

Dentre as leucemias, a LLC é a que apresenta maiores índices de sobrevida, sendo maior em indivíduos mais jovem, menor em indivíduos com idade muito avançada.

ETIOLOGIA DA LLC

A etiologia da LLC é desconhecida. Poucas informações existem referentes a fatores ambientais que possam ser atribuídos como causa da LLC e geralmente eles são considerados de fraca associação. Assim, há observações de maior mortalidade entre profissionais que têm contato com borracha e solventes e derivados de petróleo.

De acordo com a Revista Brasileira de Hematologia (2005),

Há relatos de incidência aumentada entre tabagistas e um maior risco entre fazendeiros de algumas áreas. A radiação ionizante não mostrou associação

com a incidência de LLC. Estudos tentando relacionar com algum agente viral também foram infrutíferos até o momento. Fatores genéticos hereditários têm sido sugeridos para a etiologia da LLC, diante das observações de maior prevalência da doença no Ocidente e menor no Oriente, maior frequência de LLC em famílias com maior risco para câncer e de casos familiares na LLC serem mais frequentes em comparação a outros tipos de leucemia e DLPC.^{6,7} Tem-se descrito maior ocorrência de LLC entre parentes de primeiro grau e entre irmãos gêmeos. Além disso, constata-se mais comumente consangüinidade nos casos de LLC familiar. A patogênese, no entanto, ainda não está esclarecida.

Os pacientes com LLC devem ser vistos com atenção para a possibilidade de uma segunda neoplasia, principalmente outras doenças linfoproliferativas crônicas.

DIAGNÓSTICO DA LLC

Hemograma

Em cerca de 70% dos casos a suspeita de LLC ocorre de forma acidental durante exames de rotina. Muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico. A suspeita é gerada pelo resultado do hemograma que mostra uma leucocitose a custa de uma linfocitose, predominantemente de linfócitos pequenos, com morfologia aparentemente maduros e uniformes, com citoplasma escasso e fracamente basófilo e cromatina condensada, embora não sejam funcionais em termos de resposta imune. Uma pequena proporção de prolinfócitos (1-5%) também é frequentemente observada no esfregaço sanguíneo de pacientes com LLC. Vale ressaltar que 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 a linfocitose acentuada, perfazendo frequentemente 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. (F. Naoum e P. Naoum, 2010).

Cerca de 10% dos pacientes com LLC apresentam anemia hemolítica autoimune. (F. Naoum e P. Naom, 2010)

Essa investigação de manifestações auto-ímmunes pode ser feita pela realização do teste de antiglobulina direta (coombs direto).

A contagem de leucócitos e o número de linfócitos variam de um pouco acima do normal a muito elevados. No paciente não tratado, raramente está reduzida a contagem de neutrófilos. A hemoglobina e a contagem de plaquetas podem ser normais ou reduzidas. A anemia é geralmente normocítica e normocrômica. Quando

ocorre anemia hemolítica auto-imune, observam-se esferócitos e policromatocitose. (Bain, 1997)

Outra característica da LLC no esfregaço sanguíneo é a ocorrência de células conhecidas como sombras nucleares, que é uma repercussão artefactual quando o esfregaço é feito, devido a maior fragilidade mecânica, algumas células leucêmicas são arrebatadas (esmagadas).

Embora não seja exclusiva da LLC, qualquer quadro que leve a uma linfocitose pode cursar com a presença de sombras nucleares. Essas sombras nucleares são também chamadas de Manchas de Gumprecht. O que chama a atenção no esfregaço da LLC é a quantidade e não a morfologia dos linfócitos.

Mielograma e Biópsia de Medula

O mielograma e a biópsia de medula óssea não são essências no diagnóstico de LLC, mas geralmente são realizados e o que se encontra é uma infiltração de mais de 30% de linfócitos.

O infiltrado medular da LLC tanto no aspirado quanto na biópsia de MO é caracterizado pela sua aparência 'monótona' resultante da presença de grande quantidade de linfócitos pequenos e aparentemente normais com pouca variabilidade morfológica. (F. Naoum e P. Naoum, 2010)

É importante destacar que o padrão de infiltração pela LLC observado na biópsia de medula tem maior utilidade em virtude da sua relevância prognóstica. Assim, no início da doença o padrão de infiltração é nodular, ao passo que com a progressão do processo patológico ele se torna difuso e associado a um prognóstico ruim. (F. Naoum e P. Naoum, 2010)

Ao contrário de outras leucemias essa infiltração medular não causa pancitopenias significativas, embora isso possa ocorrer como parte de manifestações em processos autoimunes em alguns casos. (Naoum, F, 2010).

Imunofenotipagem

A citometria de fluxo é uma tecnologia automatizada para análises de células em meio líquido, que através da ligação de anticorpos monoclonais (reagentes) com os determinantes antigênicos da membrana celular, do citoplasma e intranuclear, identifica e quantifica estas células. (Guerra, 2011)

Os reagentes ligados as substâncias fluorescentes (fluorocromo) atingidos

pelo raio laser do citômetro emitem luz, que terão sua intensidade captada, concomitantemente a dispersão da luz e ao volume celular, sendo possível identificar de forma precisa essas células. (Guerra, 2011)

A imunofenotipagem ajuda a diferenciar os linfócitos da LLC dos linfócitos normais e dos outros tipos de leucemias e de linfomas e também sinaliza que as células originam a LLC são do tipo Célula “B Naive”, um tipo de linfócito B ainda um tanto imaturo. Portanto a LLC deriva de linfócito B e tem a característica de não entrar em apoptose facilmente.

A imunofenotipagem é o teste confirmatório que revela a presença de CD5+ em mais de 90% dos casos e CD23+ em mais de 60% dos casos, bem como CD10- (negativo) e uma positividade fraca para imunoglobulina de superfície (IgS + fraca) em quase todas as células e positividade fraca também para CD20.

Atualmente, a presença de pelo menos 5×10^6 linfócitos/dl com imunofenotipo característico (CD5+ e CD23+) confirma o diagnóstico de LLC. (Naoum, 2010).

Citogenética

A citogenética convencional sempre está indicada, na recidiva ou mudança de padrão evolutivo das doenças onco-hematológicas. O estudo citogenético da LLC revela alterações cromossômicas em cerca de 50% dos pacientes. As 3 Principais alterações citogenéticas na LLC são:

- Trissomia do cromossomo 12 (presente em 10-15 % dos casos)
- Deleções ou translocações do braço longo do cromossomo 13 na banda 14 (presente em 15-20 % dos casos)
- Deleções da região 11q23 (20% dos casos). (F. Naoum e P. Naoum, 2010)

Análises moleculares revelaram que mutações nos genes da região variável da Imunoglobulina (IgV) conferem melhor prognóstico ao portador da LLC. (Naoum, 2010)

O diagnóstico diferencial de LLC deve ser feito com outros distúrbios linfoproliferativos crônicos, particularmente com o linfoma folicular, o linfoma esplênico com linfócitos viloso, o linfoma de células do manto e a variante de pequenas células da leucemia prolinfocítica da linhagem T. (Bain, 1997)

QUADRO CLÍNICO E EVOLUÇÃO

De 70 a 80% dos casos a suspeita de diagnóstico acontece durante exames de rotina, uma vez que na maioria dos casos é assintomático no diagnóstico.

Os sintomas da LLC aparecem gradualmente e podem incluir sensações de fraqueza e cansaço, perda de peso, sudorese noturna entre outros sinais clínicos mais tardios que podem ser adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e anemia (fadiga) ou plaquetopenia discreta.

Anemia e plaquetopenia de moderada ou intensa deve-se suspeitar da possibilidade de se manifestação auto-imune, uma vez que 10% dos pacientes com LLC apresentam como uma manifestação paralela a doença, uma anemia hemolítica auto-imune por anticorpo quente e outros podem apresentar uma plaquetopenia imunológica, como se fosse uma púrpura trombocitopênica imunológica também secundária a doença.

Para estimar o prognóstico a partir do estágio em que a doença se encontra o diagnóstico e facilitar a tomada de decisões terapêuticas na LLC utiliza-se de dois estagiamentos:

Estagiamento de Rai

- Estagio 0: apenas linfocitose
- Estagio I : linfocitose e linfonodomegalia
- Estagio II : Esplenomegalia e/ou hepatomegalia com ou sem linfonodomegalia.
- Estagio III : presença de anemia (HB < 11,0 g/dl)
- Estagio IV : plaquetas < 100 mil.

Estagiamento de Binet (com presença de linfocitose)

- Binet A : < 3 áreas linfoides acometidas pela doença (cadeias cervicais, axilares e inguinais, além de fígado e baço palpáveis)
- Binet B : > 3 áreas linfoides envolvidas
- Binet C : Presença de Anemia (HB< 10,0 g/dl) e plaquetopenia (< 100 mil).

Além do estagiamento outros fatores interferem na evolução da LLC como sexo, morfologia dos linfócitos, infiltração da MO, tempo de duplicação dos linfócitos entre resultados de exames citogenéticos e moleculares.

Na LLC anemia e plaquetopenia indica uma doença de estágio mais

avanzado.

O herpes vorster é uma doença que acomete pacientes com LLC, por aproveitar da imunodepressão que a doença traz pela ineficiência dos linfócitos.

A LLC é uma doença que apresenta um curso indolente, com uma progressão mais lenta e insidiosa, mas com o passar do tempo, alguns pacientes podem sofrer uma transformação para doenças mais graves como leucemia prolinfocítica ou para um linfoma agressivo de grandes células, que é um fenômeno conhecido como síndrome de Richter, é um que ocorre em 3 a 5% dos casos.

CONCLUSÃO

Um profissional com experiência citológica e fisiopatológica das leucemias são fatores que determinam uma análise cuidadosa e criteriosa do laboratório de análises clínicas e que levanta a suspeita do diagnóstico da LLC e de outras leucemias. O hemograma é o ponto inicial de diagnóstico e quando o paciente já está em tratamento o laboratório também tem um papel fundamental na monitoração da doença.

Uma leucemia que não apresente sintomas, pode não necessitar de tratamento imediato

Em um paciente com LLC com um quadro apenas de linfocitose recomenda-se apenas a observação clínica do paciente sem o uso de medicamentos e o médico pode sugerir apenas vigilância. Tem-se a intervenção apenas quando ocorre risco para o paciente. Quando o tratamento é necessário muitas vezes consegue-se controlar a doença e seus sintomas.

Na Leucemia Linfocítica Crônica e em outras leucemias o foco é o controle da doença e não a cura, uma vez que são doenças incuráveis por tratamento convencionais.

REFERÊNCIAS

Bain, Barbara J. – Células sanguíneas um guia prático, 1997 pag. 306-307.

Naoum, Flavio Augusto – Naom, Paulo Cesar – **Hematologia Laboratorial Leucocitos**, São Jose Rio Preto- SP -2010. Pag 106,107,108

Naoum, Flavio Augusto – **Doenças que Alteram os exames hematológicos**. São Paulo- 2010. Pag 136

Guerra, João Carlos de Campos – **Clínica e Laboratório**- São Paulo- 2011- pg. 174

Henry, John Bernard-**Diagnósticos Clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. New York – 18 Ed. Pag 817.

Rev.bras.hematol.hemoter.2005:27(4) 229-232 -**Epidemiologia da LLC e LLC**

<http://docplayer.com.br/2769658-O-que-voce-deve-saber-sobre-leucemia-linfoide-cronica.html>, acessado em 01 de junho de 2016.