

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

O HEMOGRAMA
DO PACIENTE
COM LEUCEMIA
LINFÓIDE AGUDA

RAFAEL ROSA PIRES FICHEL
FEVEREIRO DE 2012

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda é uma doença maligna e clonal dos leucócitos, que tem como principal característica o acúmulo de células jovens (linfoblastos) anormais na medula óssea, substituindo as células sanguíneas normais e impedindo assim a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Depois de instalada, progride rapidamente, tendo-se a necessidade de se iniciar o tratamento logo após o diagnóstico da doença. Atinge mais freqüentemente as crianças com pico de incidência entre 2 a 5 anos de idade, mas ocorre também na adolescência e é menos comum entre adultos, parecendo haver uma certa predileção pelo sexo masculino. Ao fazer um exame de rotina, pode-se notar um hemograma anormal sugestivo de leucemia com presença de células imaturas ou uma proliferação excessiva de células aparentemente maduras. O hemograma não serve para classificar a leucemia, mas geralmente é o primeiro exame a ser notado alguma alteração. O trabalho aborda três relatos de casos, focando nos resultados obtidos em seus respectivos exames de hemograma. Nos três casos eram pacientes homens e jovens, que tiveram discreta anemia e plaquetopenia, sendo que o terceiro caso teve um número de plaquetas muito baixo, que corresponde à minoria de pacientes acometidos pela doença. O primeiro e o terceiro caso apresentaram leucocitose que corresponde a 85% dos casos, ou seja, a maioria. O segundo caso teve leucopenia, correspondendo a apenas à 25% dos achados comuns. Além disso, o primeiro e o terceiro caso mostraram 94 e 80% de blastos no sangue periférico, respectivamente, sendo que mais de 5% de blastos é um forte indicador da doença.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda, hemograma, leucócitos, medula óssea, anemia, plaquetopenia, leucocitose, leucopenia, blastos.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia das células brancas do sangue, agressiva e clonal, caracterizada pela proliferação de linfócitos imaturos (linfoblastos), que estão presentes em grande número na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. As células neoplásicas da LLA, mantêm certa capacidade de multiplicação, mas não se diferenciam até formas mais maduras e normais. O interrompimento da maturação pode ser detectada por meio anticorpos pós-monoclonais, capazes de demonstrar os antígenos de diferenciação linfocitários.

A LLA responde por 80% das leucemias agudas que aparecem na infância, com seu pico de incidência entre 2 a 5 anos de idade. É a neoplasia mais comum e predominante da infância, porém ocorre também na adolescência e é menos comum entre adultos. Parece haver uma certa predileção pelo sexo masculino.

As causas precisas do desenvolvimento da LLA são desconhecidas. Apenas menos que 5% dos casos está associada com a presença de alguma síndrome genética, como a Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, a anemia de Fanconi e também em indivíduos expostos às radiações ionizantes e os que se submeteram à drogas quimioterápicas em geral. Nas patologias citadas acima, estão presentes os denominados “sítios frágeis” em alguns cromossomos. Esses locais representam zonas de fácil quebra, dando origem à instabilidade cromossômica. Eles representam locais de difícil reparo do DNA após exposição do indivíduo a agentes mutagênicos ambientais.

Estudos sobre a Biologia Molecular e Citogenética tem permitido localizar genes cuja função é codificar fatores estimulantes do crescimento celular ou receptores de membrana para esses fatores. A função desses genes é alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes. Alguns desses oncogenes tem sido estudados sendo

constatada a ação estimulante no crescimento de células malignas. Eles seriam os responsáveis pelo aparecimento de proliferações malignas do tipo linfóide (ou mielóide).

Os sintomas são resultantes de uma produção anormal de leucócitos. Essas células tornam-se muito numerosas, porém imaturas e malignas. As principais repercussões clínicas resultam da infiltração na medula óssea por linfoblastos, apresentando insuficiência medular acompanhada por sangramentos, infecções e anemia. O paciente poderá apresentar fadiga, fraqueza e palidez decorrente da anemia. Às vezes, perda de peso e do apetite. O sangramento é manifestado por petéquias e hematomas na pele e por hemorragia de mucosa como a epistaxe. As dores osteo-articulares podem ser predominantes em 50% dos pacientes, porém na criança pode ser confundida com febre reumatóide. O envolvimento inicial do Sistema Nervoso Central (SNC) acontece em 10% dos casos podendo estar associado à cefaléia, vômitos, irritabilidade, rigidez da nuca, distúrbios visuais ou paralisias por comprometimento de nervos cranianos. Em alguns casos, pode ocorrer proliferação de linfoblastos na região do timo, formando uma massa tumoral na região, podendo levar à compressão de estruturas mediastinais e de vasos sanguíneos, provocando dor torácica, dispnéia e edema na parte superior do tronco e face, pela dificuldade da drenagem venosa. Pode ocorrer também o aumento de linfonodos (linfonomegalia), aumento do baço (esplenomegalia) e aumento do fígado (hepatomegalia).

Na década de 1970 a classificação FAB (French American British) ou grupo franco-americano-britânico, criou uma classificação para a LLA, baseada na análise morfológica e citoquímica das células malignas para melhorar a correlação com a resposta terapêutica e com o prognóstico.

Na LLA, as estratégias de terapia são baseadas na presença de fatores prognósticos que tem correlação com a evolução da doença. Um dos fatores prognósticos mais importantes na LLA é a presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, e descrito em associação com a Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Na LLA, o cromossomo Ph está associado a um péssimo prognóstico, com resposta terapêutica ruim, sendo identificado em torno de 5% das crianças e em até 30% em adultos. Independente dos fatores de risco, a possibilidade de remissão inicial é maior ou igual a 90%.

Além do exame físico do paciente, o diagnóstico é estabelecido por achados laboratoriais que incluem o hemograma, punção de medula óssea (Mielograma); é realizada via de regra análise da medula óssea mesmo na presença de linfoblastos no exame de hemograma do sangue periférico. Em quase todos os pacientes com LLA, as descrições do mielograma incluem medula óssea hipercelular com intensa infiltração de linfoblastos.

O trabalho tem como objetivo mostrar diferentes achados laboratoriais em hemogramas de pacientes acometidos por essa doença neoplásica que atinge adultos, e principalmente crianças.

RELATO DE CASOS

Ao fazer um exame de rotina, pode-se notar um hemograma anormal sugestivo de leucemia com presença de células imaturas ou uma proliferação excessiva de células aparentemente maduras. O hemograma não serve para classificar a leucemia, mas geralmente é o primeiro exame a ser notado alguma alteração. Também se verifica se há presença de anemia e trombocitopenia. No modelo de revisão de literatura o trabalho aborda três relatos de casos extraídos dos seguintes artigos: Leucemia Linfóide Aguda em Adulto, Piomiosite Tropical ao Diagnóstico da LLA, Paralisia Facial Periférica Bilateral Na Leucemia Linfóide Aguda, focando nos resultados obtidos em seus respectivos exames de hemograma.

CASO 1 - Identificação: M.V.A., 22 anos, masculino, branco, solteiro, operador de máquinas, natural de Cubatão-SP e procedente de São Vicente-SP.

Queixa e duração: tosse e cansaço há três meses. História pregressa da moléstia atual: paciente refere que, desde há três meses, vem apresentando tosse seca, cansaço, fraqueza, tontura, falta de ar aos médios esforços, como subir escada, febre noturna esporádica (38-38,5°C) e emagrecimento de aproximadamente seis quilos. Procurou assistência médica nesse período recebendo diagnóstico de infecção de vias aéreas superiores sendo medicado com vários antibióticos e xarope para tosse (sic). No dia 29 de março de 2004, veio ao Pronto-Socorro do Hospital Ana Costa com o mesmo quadro recebendo, novamente, o diagnóstico de infecção de vias aéreas superiores. Foram solicitados hemograma e radiografia de tórax e, então, o paciente foi liberado para casa. No mesmo dia, após alerta do laboratório, retornou ao hospital para internação.

Antecedentes Pessoais: ex-tabagista há dois meses, herniorrafia aos oito meses de idade,

caxumba e broncopneumonia aos três anos. Realizou exames de admissão e de controle após seis meses na Cosipa e as únicas alterações encontradas foram excesso de ferro e discreto aumento do ácido úrico (sic), as quais não tiveram suas causas esclarecidas. Não realizou os demais exames de controle durante os dois anos em que permaneceu trabalhando. Antes de ser operador de máquinas, trabalhou como maçariqueiro por um ano na mesma empresa e refere ter tido contato com cal e dolomita. Nega contato com benzeno ou seus derivados.

Hemograma (29/03/04): hemácias: 2.44 milhões/mm³; hemoglobina: 8.3g/dL; hematócrito: 22.6%; plaquetas: 139.000/mm³; leucócitos: 146.800/mm³, contagem diferencial: neutrófilos: 2%, linfócitos: 4%, monócitos: 6%, BLASTOS: 94%.

Devido ao quadro pulmonar, o paciente foi internado aos cuidados da pneumologia que, tendo feito hipótese diagnóstica de leucemia, broncopneumonia com derrame pleural e miocardiopatia com derrame pericárdico, solicitou radiografia de tórax, ecocardiograma e avaliação da hematologia. O raio X de tórax evidenciou derrame pleural. O ecocardiograma confirmou a presença de derrame pericárdico, sem necessidade de intervenção. Foi transferido para a hematologia e realizou imunofenotipagem, confirmando-se, então, o diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Foi submetido a uma toracocentese com biópsia e drenagem pleural, que também sugeriram leucemia. No terceiro dia de internação, iniciou quimioterapia (endovenosa e intratecal) e recebeu transfusões de concentrado de hemácias. Evoluiu hemodinamicamente estável, sem intercorrências hemorrágicas ou infecciosas, recebendo alta no dia 08 de abril de 2004 com orientação para tratamento quimioterápico ambulatorial.

CASO 2 – Paciente masculino, 17 anos, previamente hígido, com intensa atividade física esportiva, deu entrada no serviço de urgência referindo dores em membros superiores e inferiores, que evoluíram com edema endurecido e sem sinais flogísticos. Apresentava limitação dos movimentos, dor à palpação muscular e febre, que determinaram o início de tratamento com os antibióticos oxacilina e gentamicina. Evoluiu com formação de abscessos musculares em antebraço D, quadríceps D e gastrocnêmico D, visíveis à ultra-sonografia. A cultura de secreção do antebraço D foi positiva para *S. Aureus* e as hemoculturas negativas. Diante dos resultados, a oxacilina foi mantida, mas posteriormente substituída por ciprofloxacina por falha de resposta. Seu exame hematológico inicial apresentava leucopenia associada a neutropenia e plaquetopenia discreta, conforme os valores de Hb= 12,8 g/dL, Ht= 37%, leucócitos= 1.800/mm³ (3% bastonetes, 30% segmentados, 47% linfócitos, 1% eosinófilos e 19% monócitos), plaquetas= 109.000 mm³, ao contrário da leucocitose com desvio à esquerda habitualmente descrita na doença. Pela neutropenia persistente, foi realizado mielograma que revelou 90% de blastos linfóides B-derivados, CALLA+, compatíveis com o diagnóstico de LLA. O paciente apresentava DHL e ácido úrico normais. No 9º dia de uso de ciprofloxacina IV, iniciou-se o programa terapêutico de indução de remissão, com vincristina, dexametasona, daunorrubicina e quimioterapia intratecal. Em relação aos abscessos remanescentes em coxa e panturrilha D, a conduta eletiva foi conservadora. O paciente completou 18 dias de antibiótico IV com resolução completa dos abscessos e boa resposta ao tratamento da LLA.

CASO 3 – I.B.P, 18 anos, sexo masculino. Paciente atendido no pronto-socorro do Hospital São Paulo com queixa de fraqueza, astenia, além de aparecimento de manchas

pelo corpo (petéquias e equimoses) e inchaço em alguns locais do corpo (linfadenomegalias) há um mês. No interrogatório complementar apresentava febre intermitente, emagrecimento (6kg no período) e inapetência.

Exames subsidiários: Hemoglobina = 12mg / dL; Plaquetas = 14.000; Leucócitos = 27.000 com 80% de blastos de aspecto linfóide.

Raio X do tórax: alargamento de mediastino. Mielograma = 80% de blastos linfóides.

Conclusão = Leucemia Linfóide Aguda.

Realizou 1ª sessão de quimioterapia com o esquema BFM5/93 (Daunorrubicina, Metrotexate, Elspar e Prednisona), recebendo alta um mês após a 1ª sessão, com remissão do quadro. Voltou a ser internado após nova evolução da doença. Apesar das tentativas de tratamento, foi a óbito por septicemia.

DISCUSSÃO

A leucemia linfóide aguda é a leucemia mais comum na infância, principalmente na faixa etária de dois a dez anos, correspondendo a cerca de 80% das leucemias. Os restantes 20% dos casos acometem adultos, apresentando maior incidência entre 25 e 37 anos. Em 90 a 95% da leucemia linfóide aguda, a linhagem comprometida é a de linfócitos B.

Clinicamente, a doença apresenta-se com astenia, fadiga, palidez, artralgia (80% dos casos), adenomegalia cervical ou generalizada (75%), febre (70%), massa

mediastinal (15%), manifestações do sistema nervoso central (5 a 10%), infiltração em testículos, pele, rins, e pulmões (0,5 a 1%). A hepatoesplenomegalia está presente em cerca de 50% dos casos.

Nota-se que muitos dos sinais e sintomas são inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico no atendimento inicial. No entanto, um hemograma, exame acessível, rápido e de baixo custo, permite a suspeita diagnóstica, seguimento na investigação e instituição precoce da terapêutica.

Na contagem do hemograma, cerca de 60% dos pacientes apresentam leucócitos superiores a $10.000/\text{mm}^3$ e em 15% dos casos está acima de $100.000/\text{mm}^3$. Entretanto, 25% dos pacientes com LLA apresentam leucopenia com leucócitos inferiores a $4.000/\text{mm}^3$. Podem ainda apresentar anemia, plaquetopenia geralmente abaixo de 100.000, mas em alguns casos, abaixo de 50.000. A presença de mais de 5% de blastos no sangue periférico indica leucemia aguda. Algumas vezes, o hemograma é tão característico que não deixa dúvidas quanto ao diagnóstico, como nos casos de leucometria de 100.000 e predomínio de blastos no sangue periférico.

O primeiro caso foi de um adulto de 22 anos, sexo masculino, que procurou assistência médica, pois há três meses vinha apresentando tosse seca, cansaço, fraqueza, tontura, falta de ar aos médios esforços, febre noturna esporádica e emagrecimento de aproximadamente seis quilos. Ao realizar o hemograma apresentou discreta anemia com $2.44/\text{mm}^3$ hemácias, 8.3g/dL de hemoglobina e 22.6% de hematócritos; plaquetopenia com $139.000/\text{mm}^3$ plaquetas; e leucocitose com $146.800/\text{mm}^3$ leucócitos, com destaque para a presença de 94% de blastos no sangue periférico. Após o diagnóstico de LLA pode-se notar que ele se enquadra nos 15% dos casos que apresentam mais de $100.000/\text{mm}^3$ de leucócitos. Além disso, ele apresentou $139.000/\text{mm}^3$ plaquetas, um fato

pouco comum na doença, já que a maioria dos pacientes tem número inferior a $100.000/\text{mm}^3$. Porém o fator que mais indicou para a LLA no paciente foi à assustadora presença de 94% de blastos no sangue.

No segundo caso foi mostrado um jovem de 17 anos, sexo masculino e hígido, praticante de atividades físicas, que deu entrada no serviço de urgência referindo dores em membros superiores e inferiores, que evoluíram com edema endurecido e sem sinais flogísticos. Após realizar o exame hematológico, apresentou discreta anemia com 12,8 g/dL de hemoglobina e 37% de hematócritos; acentuada plaquetopenia com $109.000/\text{mm}^3$ plaquetas e leucopenia com $1.800/\text{mm}^3$ de leucócitos. Depois de ter sido diagnosticado com LLA, pode-se notar que ele se encaixa nos 25% de casos com leucopenia abaixo de $4.000/\text{mm}^3$ leucócitos; além da severa plaquetopenia, caso que ocorre na grande maioria dos quadro clínicos de pacientes com a doença.

O terceiro caso foi de um jovem adulto de 18 anos, sexo masculino que foi atendido no pronto-socorro do Hospital São Paulo com queixa de fraqueza, astenia, além de aparecimento de petéquias e equimoses, e linfadenomegalias há um mês. No interrogatório complementar apresentava febre intermitente, emagrecimento e inapetência. Depois de fazer exame de hemograma apresentou discreta anemia, plaquetopenia com $14.000/\text{mm}^3$ plaquetas; acentuada leucocitose com $27.000/\text{mm}^3$ leucócitos e presença de 80% de blastos linfocíticos na contagem diferencial. Sendo diagnosticado com LLA, pode-se notar que ele entra no quadro clínico de 60% de casos com número superior a $10.000/\text{mm}^3$ de leucócitos. Apresentou também plaquetopenia de $14.000/\text{mm}^3$ plaquetas, entrando nos casos que possuem menos que $50.000/\text{mm}^3$. Assim como no primeiro caso, teve um grande índice de blastos no sangue periférico, fator forte indicativo da doença no paciente.

Nos três casos eram pacientes homens e jovens, que tiveram discreta anemia e plaquetopenia, sendo que o terceiro caso teve um número de plaquetas muito baixo, que corresponde à minoria de pacientes acometidos pela doença.

O primeiro e o terceiro caso apresentaram leucocitose que corresponde a 85% dos casos, ou seja, a maioria. O segundo caso teve leucopenia, correspondendo a apenas à 25% dos achados comuns. Além disso, o primeiro e o terceiro caso mostraram 94 e 80% de blastos no sangue periférico, respectivamente, sendo que mais de 5% de blastos é um forte indicador da doença.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que em todos os casos, os pacientes eram do sexo masculino e tinham idade aproximada há 20 anos. Apresentaram anemia e plaquetopenia, achados compatíveis com Leucemia Linfóide Aguda, mas não definitivas. O paciente do segundo caso, em discrepância com os demais casos, teve leucopenia, mas esse achado também não foge ao indício da doença. No primeiro e terceiro caso, os pacientes mostraram uma predominância assustadora de blastos no sangue periférico, fator mais característico para o diagnóstico da LLA.

Em suma, todos os três casos foram diagnosticados com a doença e todos eles apresentaram achados no hemograma que condizem com a Leucemia Linfóide Aguda, apesar de não se poder dar o diagnóstico definitivo baseando-se apenas nesses fatores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naoum FA, Naoum PC. Hematologia Laboratorial: Leucócitos. Edição da Academia de Ciência e Tecnologia (2ª edição revisada), São José do Rio Preto, 2010.
2. Schiffman FJ. Fisiopatologia Hematológica. Livraria Santos Editora Ltda., São Paulo-SP, 2004.
3. Lorenzi TF, D'Amico E, Daniel MM, Silveira PA, Buccheri V. Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica. Medsi, Guanabara Koogan (3ª edição), Rio de Janeiro-RJ, 2003.
4. Berkow R, Fletcher AJ, Bondy PK, Faling LJ, Feinstein AR, Frenkel EP, Hoekelman RA, Petersdorf RG, Plum F, Romano J, Rossi GV, Talbott JH, Tanser PH. Manual Merck de Medicina. Roca (15ª edição), São Paulo-SP, 1989.
5. <http://pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/1262.pdf>
6. <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v70n2/a18v70n2.pdf>
7. [http://www.revistamedicaanacosta.com.br/9\(3\)/artigo_5.htm](http://www.revistamedicaanacosta.com.br/9(3)/artigo_5.htm)
8. http://pt.wikipedia.org/wiki/Leucemia_linfoide_aguda