

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS BIOQUÍMICAS E GENÉTICA NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

DIONE GUANDALINI ARÉVALO

A leucemia mielóide crônica é uma doença mieloproliferativa e costuma acometer pacientes com idade entre 45 a 50 anos.

Esta leucemia ocorre por causa de uma anormalidade nos cromossomos 9 e 22, através de uma translocação recíproca, formando assim o cromossomo Philadelphia.

O hemograma encontra-se alterado com presença de células jovens, neutrófilos mielocíticos e metamielócitos.

A série bioquímica também encontrara –se com alguns de seus elementos alterados, tais como: ferro, vitamina B₁₂, cálcio, fosfatase alcalina, dosagem de transcobalina e outros.

1- Introdução

Leucemia mielóide crônica(LMC)é caracterizada na maioria dos casos por uma anormalidade adquirida no DNA de células indiferenciadas que resulta em um gene patológico que produz proteína anormal.Sabe-se que todos os seres humanos possuem 46 cromossomos 22 pares que são numerados de 1 a 22, além de 2 cromossomos sexuais XY no homem e XX na mulher.

Na LMC ocorre anormalidades nos cromossomos 9 e 22, por meio de translocação recíproca entre os braços longos dos 9 e 22 , formando assim o cromossomo denominado Philadelphia (Ph¹).

Essa translocação quando ocorre resulta na fusão do gene BCR(Breakpoint Cluster Region)no cromossomo 22q11, com o gene ABL(Ableson Leukemia Vírus) localizado no cromossomo 9q34^{1,2,3,4}. O oncogene híbrido bcr/abl resultante produzirá a síntese responsável por fazer os estímulos à proliferação e ao bloqueio na apoptose da célula progenitora hematopoética^{1,3,5}.

A LMC apresenta maior incidência entre a idade de 45 a 55 anos, podendo acometer crianças.

2- As fases da leucemia mielóide crônica

2.1- Fase crônica :

►Nessa fase o paciente apresenta condições clínicas e hematológicas normais,porém o hemograma apresenta leucocitose com células jovens, neutrófilos ,mielócíticos e metamielócitos

2.2 - Fase intermediária(accelerada)

► Início das alterações clínicas e hematológicas tendo como características sinais de aceleração caracterizada por aumento da basofilia e o aparecimento de plaquetose, da esplenomegalia e leucocitose.

No sangue periférico há aumento do número de células maduras e anemia progressiva com a presença de eritroblastos na circulação.

2.3- Fase blástica :

► Nessa fase ocorre a transição da leucemia mielóide crônica para a sua agudização

- Febre de etiologia inexplicável durante pelo menos 5 dias
- Mieloblasto e promielocito no sangue periférico acima de 30%
- Hemoglobina menor do que 10,5 g/dl
- Plaquetas abaixo de 100.000/mm³
- Leucócitos acima de 30.000/mm³

A tabela abaixo auxilia na definição da fase em que o paciente se encontra, bastando a presença de um dos critérios:

	Fase crônica	Fase acelerada	Crise blástica
Blastos	<10%	10-19%(SP ou MO)	>20%(SP ou MO) ou proliferação extramedular
Baço		Aumento de tamanho sem resposta a terapia	
Basófilos SP		>2%	
Plaquetas		< 100.000/mm ³ ou > 1.000.000/mm ³	

SP : sangue periférico

MO : medula óssea

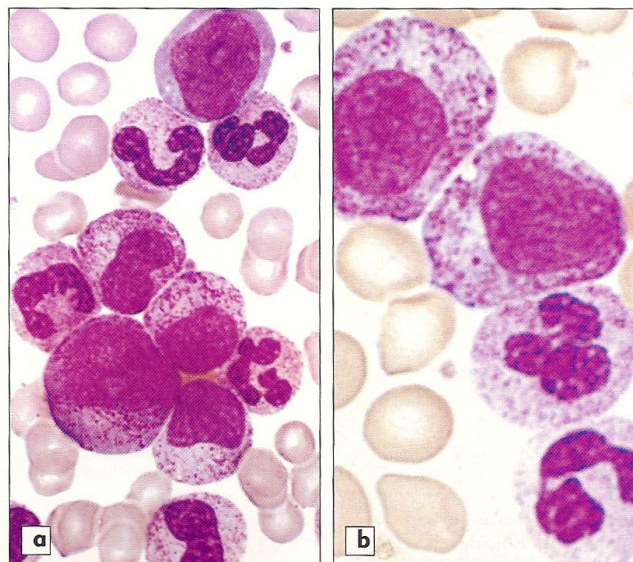
3- Avaliação global do hemograma na LMC

No hemograma do sangue periférico é bastante característico observar intenso aumento de granulócitos em circulação, desde o mieloblasto até o neutrófilo segmentado predominando formas intermediárias (mieloblasto e metamielocito) e maduras (bastonetes e segmentados)

- Hemoglobina : abaixo de 10g/dl
- Plaquetas : acima de 450.000/mm³
- Leucócitos : acima de 50.000/mm³
- Leucometria presença de neutrófilos jovens, metamielocitos, mielocitose e promielócitos. Na fase blástica é impossível identificar mielócitos

A contagem de leucócitos está habitualmente elevada e a leucopenia é observada em apenas 15% dos casos

Apresenta desvio à esquerda até mieloblasto, de modo não escalonado .O desvio à esquerda com escalonamento é encontrado em pacientes com LMC em fase de tratamento ou nas reações leucemóides granulocíticas.



Leucemia mielóide crônica: (a,b) esfregaço de sangue periférico exibindo um mielócito, promielócito, mielocito, metamielocito, basto e neutrófilos segmentados.

4- Cariótipos da LMC

Esse exame é de muita importância para o diagnóstico da LMC, especialmente nos casos com dificuldade de diagnóstico. A presença do cromossomo Philadelphia (pH) é constante na LMC.

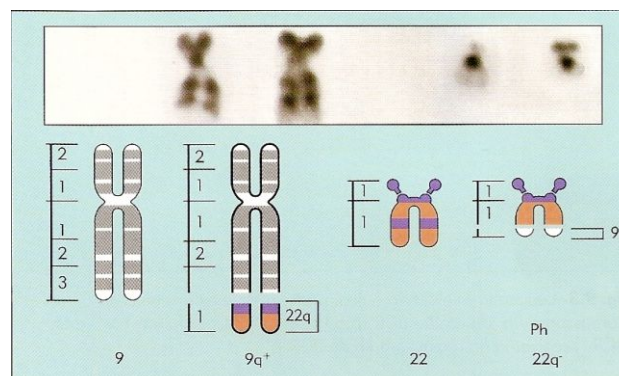
A citogenética clássica por banda G é o exame mais utilizado para identificação do cromossomo Philadelphia, porque pode detectar alterações adicionais que indicam a evolução clonal.

Em cerca de 10% dos pacientes com critérios compatíveis com LMC, é possível não detectar o cromossomo Philadelphia, e o arranjo BCR_ABL é identificado por métodos moleculares (Fish ou PT_PCR).

O gene BCR-ABL transcreve um RNAm que codifica a proteína com atividade tirosino-quinase que é maior que a proteína ABL “selvagem”. Dependendo do lugar de quebra no BCR o produto pode ser :

- M_BCR (maior)
- m-BCR (menor)
- BCR

O gene mais comumente detectado nas LCM é o – BCR



Leucemia mielóide crônica: cariótipos parciais da banda G de cromossomos 9 e 22; o membro à direita de cada par mostra o resultado da translocação recíproca. (Cortesia do Prof. LM Secker-Walker).

5- Principais alterações bioquímicas :

▫Ferro :

Existe uma subclasse de glicoproteína ligada ao ferro, que tem atividade inibitória, são as lisoferrinas ácidas, que se encontra com valores elevados nas LMC.

As células leucocitárias são menos sensíveis a seus efeitos supressores do que os precursores granulocíticos e monocíticos normais.

Caso ocorra hemorragia significativa pode ocorrer deficiência de ferro.

▫Desidrogenase láctica :

Devido à destruição dos tecidos, a DHL encontra-se em níveis aumentados.

▫Vitamina B₁₂ :

Encontra-se em níveis diminuídos devido à divisão celular aumentada.

▫Cálcio :

A hipercalcemia resulta na saída do potássio dos leucócitos, fato que ocorre raramente. Se apresenta aumentada quando o paciente encontra-se na fase blástica ou naqueles que estão não fase acelerada e tem lesões líticas.

▫Outras alterações bioquímicas podem ocorrer na constituição celular ou podem causar o aparecimento de células anormais

◇ Diminuição do pH (devido ao aumento da glicose e da síntese de ácido láctico e também pela diminuição das mitocôndrias)

◇ Aumento da concentração de potássio celular

◇ Diminuição da concentração de Ca⁺² e Fe (aumentando a eletronegatividade celular e diminuído a adesão entre as células)

◇ Diminuição da glicose celular por aumento da rapidez de sua metabolização (glicoquinase e aldosterase insensíveis á ingestão de carboidratos e a liberação de insulina)

◇ Aumento do colesterol (muitas vezes tão somente pela maior extensão das necroses)

▫ Fosfatase alcalina dos neutrófilos :

Normalmente há uma diminuição na fosfatase alcalina de neutrófilos na fase crônica, mas isso não tem valor diagnóstico.

▫ Dosagem de ácido úrico :

Há hiperuricemia por excesso de metabolismo protéico

▫ Dosagem de lactodeidrogenase :

Detecta a atividade hepática, e a enzima encontra-se em níveis elevados no soro.

▫ Dosagem de transcobalamina I e vitamina B₁₂ :

A transcobalamina I é uma glicoproteína plasmática, ela se liga a maior parte das colabaminas endógena (vitamina B₁₂) e sua concentração se encontra-se aumentada em doenças mieloproliferativa, como no caso da LMC.

O nível sérico de vitamina B₁₂ também se encontra em níveis bem elevados, principalmente ligada a uma das proteínas que transporta cianocobalamina..

Esta proteína é produzida pelos tecido granulocitopoiético seu aumento reflete de modo fiel o volume deste tecido, a vitamina B₁₂ também participa da síntese de DNA e sua concentração também esta aumentada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schiffman, J. Fred **Fisiopatologia Hematológica**, Livraria Santos Editora LTDA, 2004.

- Sociedade de leucemia infantil Bernardo Araújo. Disponível em:
<http://www.sliba.org.br/sliba002.html> , acessado em 26. fevereiro. 2007.

- Novartis **leucemia bifenotípica**. Disponível em:
http://www.anovartis.com.br/disease_conditions/pt/lmc.shtml , acessado em 26. fevereiro. 2007.

- Associação brasileira de linfomas e leucemias. Disponível em:
<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc.php> , acessado dia 27. Fevereiro. 2007.

- Manual do Fleury de diagnóstico em hematologia. disponível em:
http://fleury.com.br/htmls/manuai/manual_hemato/index.htm , acessado em 01 Março. 2007.

- Hoffbrand, Victor, Pttit, John E: **Hematologia clínica**. Barueri: editora Manoele Ltda, 2000.