

**Academia de Ciência e Tecnologia  
De São José do Rio Preto-SP  
11ª Hematologia e Banco de Sangue**

**Leucemia Mielóide Crônica: aspecto Clínico e diagnóstico  
laboratorial**

**Silvana Elias Gomes  
Itamogi – MG  
2020**

## RESUMO

A LMC é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada por leucocitose devido a proliferação de granulócitos em todos os estágios de maturação, corresponde de 15% a 20% de todas as leucemias. Essa patologia está associada à anormalidade citogenética no cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta em uma translocação recíproca entre os cromossomos 9-22, levando à formação de um novo gene, que é detectável por exames inespecíficos de rotina, como o hemograma. O curso clínico da doença é caracterizado por três fases: crônica, acelerada e crise blástica. O diagnóstico é estabelecido por aspectos clínicos e hematológicos. Nesta revisão bibliográfica, serão discutidos os principais aspectos clínicos da doença e métodos diagnósticos.

## MATERIAL E MÉTODO

Para elaboração dessa revisão bibliográfica foi realizada buscas em publicações de artigos científicos com fontes citadas no presente trabalho a fim de evidenciar as principais alterações hematológicas e os diagnósticos mais frequentes utilizados na Leucemia Mielóide Crônica.

## INTRODUÇÃO

A incidência de leucemia mielóide crônica (LMC) é de 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes e representa aproximadamente cerca de 15% de todas leucemias.

A LMC é caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda; esplenomegalia e presença do cromossomo Philadelphia (Ph). Em aproximadamente 90% a 95% dos casos, há expressão do cromossomo Filadélfia, produto de uma translocação recíproca dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, dando origem ao gene quimérico BCR-ABL. Nesta translocação, há a associação do gene c-ABL (Abelson murine leukemia) no cromossomo 9 com uma porção do gene BCR (breakpoint cluster region) do cromossomo 22, t(9;22)(q34;q11), gerando a expressão e consequente tradução de uma oncoproteína com atividade tirosina-quinase aumentada, p210BCR-ABL, que é característica dos pacientes com LMC.

Os prognósticos para LMC segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), incluem como bom prognóstico o estágio da doença, onde quanto mais cedo for diagnosticada e tratada mais certa é a cura do paciente, no entanto consideram mal prognóstico àqueles indivíduos acima de 60 anos, leucêmicos com esplenomegalia avançada, com plaquetometria  $\geq 700.000/\text{mm}^3$  e com blastos e basófilos  $\geq 3\%$  na medula óssea ou no sangue periférico.

O diagnóstico precoce possibilita o início do tratamento e aumentam as chances de cura; diante disto, e sabendo que o diagnóstico laboratorial confirma o diagnóstico de LMC, torna-se importante conhecer quais métodos de diagnóstico encontram-se disponíveis para utilização e a realização de uma avaliação crítica das vantagens e limitações de cada técnica. Quando uma alteração molecular leva ao aparecimento de uma proliferação intensa na linhagem granulocítica, com predomínio de formas mais maduras, é um quadro característico de LMC.

A LMC pode manifestar-se em qualquer idade, mas sua frequência aumenta regularmente com a idade.

O diagnóstico de LMC ocorre de maneira frequente após exames hematológicos de rotina. Em decorrência da leucocitose acentuada com predominância de precursores mielóides imaturos e algumas vezes em plaquetose.

## **SINAIS E SINTOMAS**

O estabelecimento da leucemia mielóide crônica é associado a sintomas que geralmente se desenvolvem gradualmente. A maioria dos pacientes apresenta: cansaço sem explicação, mal-estar súbito que passa a ser freqüente, podem notar falta de fôlego durante as atividades físicas, dores pelo corpo, nos ossos e articulações, e até um estado febril, podem apresentar palidez devido à anemia, desconforto no lado esquerdo do abdome devido ao aumento do tamanho do baço, suor excessivo, perda de peso, intolerância a temperaturas mais altas e manchas na pele (como hematomas).

Nota-se que a LMC apresenta três fases e suas manifestações clínicas dependem do estágio da doença. Normalmente se inicia pela fase crônica, com duração média de cinco anos, posteriormente evolui para a fase acelerada, a qual é mais curta e, por fim ocorre a crise blástica (CB).

**Fase crônica**, o início das manifestações clínicas geralmente é precedido por uma fase silenciosa com meses ou anos de duração. Em cerca de 50% das vezes o diagnóstico é feito antes de qualquer manifestação. Os primeiros sintomas são letargia, fraqueza muscular, suores durante a noite e perda de peso. Alguns pacientes referem desconforto abdominal causado por aumento de volume do baço que, às vezes, chega a ocupar todo o lado esquerdo do abdômen. Ocasionalmente, pequenos cortes podem provocar sangramentos persistentes, e traumatismos insignificantes dar origem a manchas roxas na pele (hematomas). Em situações menos freqüentes pode haver febre e crescimento de ínguas (linfonodos) no pescoço, nas axilas e nas virilhas. A **fase acelerada**, vem subsequente a crônica, acontece cerca de 3 a 5 anos depois da doença instalada. É caracterizada pelo aumento dos granulócitos e células imaturas, os blastos, na corrente sanguínea. Esta fase é resistente a terapias medicamentosas, um dos motivos de ser mais grave que a crônica. Há um aumento considerável na leucometria, acompanhado pelo aumento do número de blastos ( $\geq 10\%$ , mas  $< 30\%$ ) eosinofília e basofília ( $\geq 20\%$ ). Se não houver tratamento, a anemia se acentua, bem como o crescimento do baço e dos linfonodos. A sintomatologia de fraqueza, astenia, sudorese noturna e a perda de peso ficam mais intensas.

Na **Crise Blástica** o quadro é mais exuberante e mais fácil de identificar, embora alguns pontos permaneçam controversos e pouco compreendidos. Um deles é quanto ao número de blastos, sugerindo alguns autores que se considere CB quando o número de blastos é  $\geq 30\%$  ou quando a soma de promielócitos e blastos for  $\geq 30\%$ . A classificação da OMS determina que se considere CB quando o número de blastos for  $\geq 20\%$ .

Os sintomas pioram e a doença se torna altamente agressiva: surgem infiltrados de células leucêmicas em vários tecidos, os linfonodos aumentam, o baço atinge suas maiores dimensões. A anemia exige transfusões de sangue freqüentes; infecções generalizadas e hemorragias colocam a vida em risco.

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

**Hemograma** A identificação se inicia com o hemograma, onde é possível, de acordo com as características encontradas na lâmina, suspeitar-se da LMC. É comum nesta leucemia uma leucometria que varia de 20.000 a 600.000/mm<sup>3</sup> com intenso aumento de granulócitos na circulação, causando um desvio a esquerda acentuado até blastos. Quando encontramos um caso onde a leucocitose ainda não ultrapassa os 50.000 mm<sup>3</sup> é preciso observar outras características para diferenciar a doença de uma possível reação leucemóide. A basofília, eosinofília, discreta anemia e plaquetose, por exemplo, podem servir de parâmetro diferenciador. Também podemos observar outras diferenças de morfologia, como um amadurecimento dessincronizado entre núcleo e citoplasma, comum em neoplasias. Após se levantar uma suspeita, é necessário aliar testes comprobatórios para o diagnóstico completo.

### **Achados no hemograma na fase crônica**

Apresenta uma leucocitose intensa, geralmente entre 50.000 a 200.000 leucócitos, acompanhada de acentuado desvio a esquerda freqüentemente não escalonado e raros blastos. É comum se observar sinais de displasias variáveis na série granulocítica em grande parte das LMC. É observada também uma anemia, normalmente normocítica e normocrômica, que pode variar de leve, moderada a intensa. A plaquetometria pode estar de normal à elevada.

### **Achados no hemograma na fase acelerada**

Há um aumento considerável na leucometria, acompanhado pelo aumento do número de blastos ( $\geq 10\%$ , mas  $< 30\%$ ) eosinofilia e basofilia ( $\geq 20\%$ ) além de plaquetopenia e anemia não decorrente do tratamento.

### **Achados no hemograma na crise blástica**

O número de blasto nesta fase já ultrapassa os 30%, a medula óssea e o sangue periférico foram dominados por essas células imaturas. Cerca de 80% dos blastos na crise blástica são de origem mielóide, mas 20% podem ser linfóides, só nesta fase então se aplica a imunofenotipagem para diagnóstico. Esta fase da doença também apresenta resistência a medicações, como a quimioterapia, tendo de ser adotados tratamentos

mais agressivos, como aqueles utilizados em LMA. Em alguns casos é indicado o transplante de células tronco hematopoiéticas. Ainda hoje, a crise blástica é considerada uma doença incurável com tratamento convencional.

## **MIELOGRAMA**

Neste observamos uma hiperplasticidade à custa de neutrófilos e seus precursores, o número de megacariócitos também está elevado.

## **BIÓPSIA**

Na biópsia de medula óssea também se observa a hipercelularidade intensa das mesmas linhagens. Aumento de fibrose reticulínica medular e fibras de reticulina são observados através de coloração específica.

## **CITOMETRIA DE FLUXO**

A técnica de citometria de fluxo, criada em meados da década de 50, permite avaliar características físico-químicas de células ou partículas suspensas em meio fluido. Esta tecnologia utiliza anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos como ferramenta de investigação em diversas análises e necessita de controles isotípicos para definição da região negativa (background). Estes controles são representados por imunoglobulinas do mesmo isótipo marcadas pelos mesmos fluorocromos dos anticorpos testes, sendo o isotiocianato de fluoresceína (FITC) o marcador fluorescente mais utilizado na conjugação dos anticorpos. Os controles isotípicos têm como função definir a fluorescência inespecífica (células negativas) e as regiões fluorescentes (células positivas). Desta forma verifica-se a proporção do total de células brancas e de cada tipo das mesmas.

## **CITOGENÉTICA**

Quanto a citogenética, a pesquisa do cromossomo Ph é a mais explorada, mas é importante ressaltar que o Ph não é patognomônico da LMC, uma vez que está presente em 25% dos indivíduos adultos e em 3%-5% de crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Essa anormalidade cromossômica, é geralmente identificada através da metodologia clássica por banda G. A sensibilidade do método é superior a 90%, com um limite de detecção celular de 1:20 (uma célula maligna para vinte células normais). O exame citogenético é realizado preferencialmente em células de medula óssea colhidas com heparina ou em meio de cultura especial. Alternativamente, pode ser usado o sangue periférico colhido com heparina de forma estéril, mas a sensibilidade é bem menor do que o exame em medula óssea. Em 10% dos pacientes com critérios compatíveis para LMC, nenhum Ph é detectado, mas em cerca da metade desses, o rearranjo BCRABL é identificado por métodos moleculares (FISH ou RT-PCR). Nos restantes, nem Ph nem rearranjo BCR-ABL são identificados e, aparentemente, estes pacientes têm doença mais agressiva.

## **BIOLOGIA MOLECULAR**

Já os métodos mais modernos e eficazes para a detecção dos transcritos BCR/ABL são baseados em técnicas de biologia molecular. Os mais frequentemente usados incluem a hibridização fluorescente in situ (FISH - fluorescent in situ hybridization) e a reação em cadeia da polimerase (PCR - polymerase chain reaction) após a conversão do mRNA extraído das células leucêmicas em DNA complementar (cDNA). Para esta etapa inicial, utiliza-se uma enzima conhecida como transcriptase reversa (RT), daí o nome do método: RT- A etapa subsequente é a amplificação da seqüência gênica a ser estudada, usando um par de oligonucleotídeos iniciadores (primers) e a detecção dos transcritos. Uma variante do método de RT-PCR, com potencial de oferecer resultados quantitativos para o transcrito BCR/ABL, também vem se mostrando útil no seguimento dos pacientes com LMC. Os métodos de FISH e RT-PCR em tempo real,

no diagnóstico da LMC, têm sido reservados para os casos em que o cariótipo não apresenta alterações compatíveis com a doença, mas nos quais a suspeita de LMC persiste, ou em situações de fibrose medular, onde não há material disponível para a análise citogenética. É importante ressaltar que os métodos moleculares, apesar de extremamente sensíveis, não permitem observação de alterações gênicas ou cromossômicas concomitantes. Em 5% dos casos de LMC, são identificadas translocações complexas (Ph variantes) envolvendo o cromossomo 9 e o cromossomo 22 e pelo menos mais um cromossomo.

## **DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA**

A resposta do paciente oncológico ao tratamento para LMC deve ser avaliada sob três aspectos. Além da resposta clínica, caracterizada pela ausência do quadro sintomatológico de leucemia, é necessário pesquisar: a resposta hematológica, definida pela normalização de valores quantitativos no sangue periférico e avaliação do tamanho do baço; a resposta citogenética, definida pela proporção de metáfases Ph-positivas residuais; e a resposta molecular, definida por meio da avaliação da transcrição gênica (mRNA) ou da detecção de proteínas BCR-ABL residuais.

Assim, após o tratamento da LMC, a presença de células leucêmicas residuais sem evidências clínicas de doença é conhecida como doença residual mínima (DRM), na qual os níveis de leucemia estão abaixo da detecção pela microscopia convencional. A PCR quantitativa em tempo real, entretanto, traduz de forma legítima os níveis de DRM, sendo atualmente o “padrão ouro” para seu monitoramento, uma vez que o método fornece informações a respeito do número e da cinética das outras células tumorais residuais.

## **TRATAMENTO**

Nos últimos anos, houve uma revolução no tratamento da LMC. Surgiram os chamados inibidores de tirosino-quinase. O imatinibe foi o primeiro deles a ser aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil. Apresentou respostas hematológicas e citogenéticas surpreendentes, somente demonstradas anteriormente com o transplante de medula óssea. Esta medicação tornou-se hoje o padrão de tratamento. Funciona melhor nas fases mais precoces da doença, diminuindo sua eficiência à medida que a leucemia progride para as fases acelerada e blástica.

Descobrem-se mecanismos de resistência primária e secundária ao uso de imatinibe, com superexpressão do BCR-ABL, evolução clonal e mutações do ABL. Novos medicamentos, como o desatinibe e o nilotinibe, aprovados pelo FDA, são usados para superar a refratariedade ou a intolerância de pacientes ao imatinibe, porém sua utilização em crianças é ainda incipiente e está sendo testada em estudos clínicos. A utilização deles em primeira linha também está reservada, pelo menos no momento, a estudos clínicos em desenvolvimento.

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é conhecido como transplante de células tronco. Esse tipo de terapia envolve dois passos: primeiro, uma dose elevada de medicamento (quimioterapia) é dada para atingir a maioria das células na medula óssea (tanto as células com câncer quanto as células saudáveis). O segundo passo é substituir todas as células tronco que foram destruídas somente por células saudáveis. O TMO é o único tratamento potencial para curar pacientes com LMC, mas infelizmente, nem todos os pacientes portadores de LMC são elegíveis a este

procedimento (seja pela idade avançada, que é um fator de risco, seja pela falta de doador compatível).

## **CONCLUSÃO**

Com base nessa revisão bibliográfica concluímos que, a LMC é uma neoplasia maligna, com proliferação excessiva da linhagem mielóide, diagnosticada na maioria das vezes, em exames de rotina. Se caracteriza pela presença do cromossomo Ph na maioria dos casos e do gene quimérico BCR-ABL. Hoje já possui tratamento alternativos com Imatinibe, mas ainda o único tratamento curativo é o transplante de medula óssea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TEIXEIRA, J.E.C. Diagnostico Laboratorial em Hematologia, Roca, 1a. ed. 2006.

NAOUM, Flavio Augusto; NAOUM, Paulo Cesar. Hematologia Laboratorial - Leucócitos. São José do Rio Preto - SP: Academia de Ciência e Tecnologia, 2015.

BACCARANI, M., et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. Ann. Of Hematol. 2015.

<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia> acesso em 12 de novembro de 2020

(JAMUR, 2005; VENDRAMEGOLONI et al., 2006)

(CHARLES, SAWYERS, 1999; CHAUFFAILLE et al., 2001; VENDRAME-GOLONI et al., 2006)

PCR (CHARLES, SAWYERS, 1999; CHAUFFAILLE et al., 2001; VENDRAME-GOLONI et al., 2006; GOUVEIA, 2007; SAHAY et al., 2008).

(CHAUFFAILLE et al., 2001; VENDRAMEGOLONI et al., 2006; GOUVEIA, 2007)

(EDER et al., 1999; HOCHHAUS et al., 2000; PALLOTTA et al., 2006; FRAZER et al., 2007; ALMEIDA; SADDI, 2007).

(DRUKER et al., 2006; BACCARANI et al., 2006).

(KANTARJIAN et al., 2007; CORTES et al., 2007).

<https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/leucemia-mieloide-cronica> Acesso em: 12/11/2020