

Reações Leucemóides em crianças com infecções virais.

Paulo Henrique Martins Ribeiro¹

RESUMO

A diferenciação entre reação leucemoide e leucemia mieloide crônica, é um aspecto essencial à assistência e à terapêutica racional, considerando que ambas as condições podem apresentar aspectos muito parecidos, e por vezes, em exames não específicos. O diagnóstico diferencial entre as doenças permitirá o manejo apropriado de ambas as condições, otimizando o prognóstico e, consequentemente, a sobrevida dos pacientes. Atualmente, métodos eficazes que auxiliam na distinção entre estas condições já estão disponíveis, portanto deve-se dispensar uma atenção maior a esses exames, avaliando de forma crítica sua função e aplicação para estes casos. O presente trabalho utilizou a coleta de dados de artigos, livros, periódicos, revistas e dissertações já publicados, fazendo uma revisão dos mesmos e agregando-os em um compilado de informações que possa auxiliar a abordagem diagnóstica na avaliação laboratorial, evidenciando os principais exames e suas aplicações na distinção das doenças.

Palavras-chave: Diagnóstico. Leucemia Mieloide Crônica. Reação Leucemoide. Malignidade.

IMPORTANCE OF ACUTE DIAGNOSIS IN CASES OF MYELOID LEUKEMIA: DISTINCTION OF LEUKEMIA AND LEUKEMOID REACTION

ABSTRACT

The differentiation between Leukemoid Reaction and Chronic Myeloid Leukemia is an essential aspect of rational care and therapy, considering that both conditions may have very similar aspects, and sometimes in non-specific exams. The differential diagnosis between the diseases will allow the appropriate management of both conditions, optimizing the prognosis and, consequently, the survival of the patients. Currently, effective methods that help distinguish between these conditions are already available, therefore, greater attention should be paid to these tests, critically assessing their function and application in these cases. The present document uses the data collection of articles, books, periodicals, magazines and dissertations already published, reviewing and aggregating them into a compilation of information that can aid the diagnostic approach in the rational laboratory evaluation, evidencing the main exams and their functions.

Keywords: Diagnosis. Chronic Myeloid Leukemia, Leukemoid Reaction. Malignancy.

¹ Paulo pós graduando Curso de Biomedicina da academia de ciência e tecnologia Ac&t.
E-mail: paulohmartinsribeiro@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

Este artigo tem por objetivo verificar e identificar a predominância dos principais fatores causadores da reação leucemóide. A leucemia compõe um grupo heterogêneo de desordens hematopoiéticas caracterizadas por uma produção exacerbada e descontrolada de clones malignos de leucócitos na medula óssea, ocasionados por uma perda da capacidade do controle do ciclo celular, por diversas vezes, de causas desconhecidas, embora mecanismos fisiopatológicos relacionados ao papel genético e epigenético tenham sido descritos com maior clareza. Leucócitos leucêmicos são clones afacionais, substituindo a população de células normais, acarretando no paciente diversas formas de disfunções com espectros clínicos variados (GILENO et al., 2005; DÖHNER et al., 2010; WALTER et al., 2012; ABDEL-WAHAB; LEVINE, 2013).

Na leucemia mieloide, além do acúmulo de células mieloides imaturas há o comprometimento da hematopoiese normal, podendo surgir alterações em células de linhagem eritrocítica, megacariocítica e monocítica (RUBNITZ; GIBSON; SMITH, 2008; ABDELWAHAB; LEVINE, 2013). Esse tipo de leucemia pode apresentar duas formas clínicas, a leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia mieloide crônica (LMC) (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

Além das alterações no leucograma ocasionadas por processos leucêmicos, existem outros fatores que podem desencadear tais alterações, como os processos reacionais, que de modo semelhante às leucemias, levam a leucocitose abrupta, todavia de causas não leucêmicas. A reação leucemoide (RL) está associada à uma resposta exacerbada do organismo diante de processos infecciosos, inflamatórios, necroses teciduais, substâncias tóxicas e outras doenças não malignas, e seu diagnóstico diferencial está associado à exclusão da LMC e da leucemia neutrofílica crônica (LNC) (SAKKA et al., 2006).

O diagnóstico diferencial entre RL e LMC é de extrema importância, considerando que ambas as condições podem apresentar aspectos muito parecidos, e por vezes, em exames não específicos. A correta avaliação do caso permite a assistência e tratamento adequados, otimizando o prognóstico e, consequentemente, a sobrevida dos pacientes. Atualmente, métodos eficazes que auxiliam na distinção entre estas condições já estão disponíveis, portanto deve-se dispensar uma atenção maior a esses exames,

avaliando de forma crítica sua função e aplicação para estes casos (SAKKA et al., 2006).

O presente trabalho utilizou a coleta de dados de artigos, livros, periódicos, revistas e dissertações já publicados, com o qual foi possível realizar uma revisão dos mesmos e agregálos em um compilado de informações para este artigo. Os bancos de coleta de dados utilizados foram: “Scielo”, “Pubmed”, “BVS – Biblioteca Virtual em Saúde”, “LILACS” e a Biblioteca da UniCesumar, utilizando os descritores: “leucemia mieloide”, “leucemia linfoide” e “reação leucemoide”. Foram admitidos os trabalhos publicados entre os anos de 1999 e 2019. A presente revisão discute a etiologia da RL e LMC, apontando a importância da distinção entre estas condições, que implicam de maneira importante no manejo clínico dos pacientes e, consequentemente, em sua sobrevida e qualidade de vida. Além disso, são apresentados testes que auxiliam no diagnóstico diferencial entre elas para uma avaliação laboratorial e clínica racionais.

2 REAÇÕES LEUCEMÓIDES

Reações leucemoides é uma anormalidade hematológica que simula e pode ser confundida com leucemia, mas que, de fato, é reacional a alguma outra doença. Na reação leucemoide, as anormalidades desaparecem quando é corrigida a condição subjacente. Em muitos dos primeiros relatos de reação leucemoide, o paciente não se recupera da doença primária, podendo, então, não ter havido correção da anormalidade hematológica. Em tais casos, é difícil ter certeza que o paciente não teve uma leucemia coexistente com outra patologia. Isso aconteceu em muitos dos primeiros relatos de reações leucemoides com a tuberculose. (SILVA et al., 2005; MOURA, 2014; INCA, 2017).

Não se deve responder como reação leucemoide a mielopose anormal transitória de recém-nascido com síndrome de Down, trata-se de reação neoplásica, sendo considerada mais corretamente como uma leucemia com remissão espontânea. As reações leucemoides podem ser mieloides ou linfoides.

2.1 Reações Leucemoides Mieloides

As reações leucemoides raramente simulam a leucemia mieloide crônica, pois esta tem um espectro característico de alterações quase nunca encontrado em condições reacionais. As leucemias mieloides com maior probabilidade de serem simuladas por uma reação leucemoide são LMA, a leucemia mieloide crônica atípica da Filadélfia-negativa (aLMC), a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), a leucemia mielomonocítica infantil (iLMM) e leucemia neutrofílica. As causas de reações leucemoides mieloides incluem estímulos graves à atividade da medula óssea, como uma infecção bacteriana séria, tuberculose, algumas viroses, hemorragia e carcinoma ou outra doença maligna. Reações leucemoides em recém-nascidos podem ser resultados de sífilis congênita e, nos bebês, consequência da síndrome trombocitopenia com ausência dos rádios, em particular quando complicada por hemorragia. Mieloma múltiplo e outras neoplasias plasmocíticas podem complicar-se em reações leucemoides neutrófilas. (SILVA et al., 2005; VERRASTRO, 2005; HOFFBRAND, 2013).

Reações leucemoides podem decorrer do uso de fatores de crescimento, como o fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) ou o fator estimulante de colônias granulocíticas-macrfágicas (GM-CSF), e IL-3, se a história clínica não for conhecida pela equipe laboratorial, pode haver confusão com LMMC, aLMC ou leucemia eosinofílica. Em alguns casos, pode haver até 30% de mieloblasto no leucograma, assemelhando-o ao de LMA. A secreção de G-CSF por um tumor pode causar reação leucemoide similar. Várias infecções em crianças podem causar reações passíveis de confusão com a iLMMC, entre outras, histoplasmose, toxoplasmose e infecção por micobactérias, EBV, CMV e vírus humano 6, além de parvovírus B19. O hemograma na osteopetrose pode simular iLMM. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2011).

Os aspectos úteis para fazer a distinção entre uma leucemia e uma reação leucemoide incluem a presença de granulações tóxicas e vacuolização, assim como a preponderância de células mais maduras (na reação leucemoide), neutrófilos hipogranulares e um número desproporcional de mieloblasto (em muitas leucemias). Um baixo escore de LAP é fortemente favorável ao diagnóstico de leucemia, pois está quase invariavelmente elevado nas reações leucemoides. Se forem observados bastões de Auer nas células blásticas, pode-se fazer com segurança o diagnóstico de leucemia

ou síndrome mielodisplásica. Quando os aspectos clínicos e hematológicos não permitem distinguir a leucemia das reações leucemoides, são indicadas a aspiração da medula óssea com análise citogenética e a microscopia e a cultura para *Mycobacterium tuberculosis*. (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Um fenômeno relacionado com as reações leucemoides é a pseudorrecidiva, que tem sido observado quando se administram fatores do crescimento em paciente em tratamento para LMA. Mas é fato, igualmente, que o uso de fatores do crescimento pode fazer com que as células leucêmicas da medula apareçam no sangue.

3. REAÇÕES LEUCEMOIDES LINFOIDES

O hemograma na coqueluche e na linfocitose infecciosa pode simular leucemia linfocítica crônica (LLC), mas, como os aspectos clínicos e a faixa etária dessas duas doenças são totalmente diferentes, isso não constitui problema na prática. Em pacientes com linfocitose pós-esplenectomia já foi feito um diagnóstico errado de LLC. Sabendo-se os altos níveis que podem atingir a contagem de linfócitos nos esplenectomizados, evita-se problema realizando um exame cuidadoso da distensão de sangue periférico quanto aos aspectos pós-esplenectomia. A linfocitose pós-esplenectomia também pode simular uma leucemia com linfócitos grandes e granulares, pois, às vezes, predomina esse tipo de célula. Linfocitose B policlonal persistente também pode ser confundida com a LLC ou linfoma de não Hodgkin. O conhecimento dessa síndrome e a detecção dos aspectos citológicos característicos permitem que se estabeleça a distinção. A esplenomegalia da malária hiper-reactiva pode associar-se com linfocitose e linfócitos vilosos e simular o linfoma esplênico com linfócitos vilosos. Foram observados aspectos similares aos da leucemia por células de Sézary em um caso de reação à cefixima. Um número elevado de plasmócitos, simulando leucemia plasmocítica, foi descrito em paciente com aplasia da medula precedendo LLA. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011).

Podem simular a mononucleose infecciosa e outras infecções virais, as quais fazem com que apareçam no sangue linfócitos atípicos, as reações ao estresse em crianças, a tuberculose e a sífilis congênita. Quando houver dúvida no diagnóstico, é preciso realizar a aspiração da medula óssea e a imunofenotipagem.

4.OS SISTEMAS HEMATOPOIÉTICOS E LINFÓIDES

O que é uma reação leucemóide e como ela difere da leucemia? A reação leucemóide indica neutrofilia pronunciada (> 40.000 células / ml) na reação inflamatória aguda que pode ser confundida com leucemia, especialmente leucemia mielóide crônica. A leucocitose ocorre inicialmente devido à liberação acelerada de células da medula óssea e está associada ao aumento da contagem de neutrófilos mais imaturos no sangue (desloque para a esquerda). (SILVA et al., 2006)

A diferenciação da reação leucemóide e leucocitose neoplásica inclui o seguinte:

- As células do sangue periférico na reação leucemóide são geralmente mais maduras que os mielócitos.
- A atividade da fosfatase alcalina leucocítica é alta em uma reação leucemóide, mas baixa na leucemia mielóide crônica.

4.1 Diagnóstico diferencial

A LMC deve ser diferenciada das reações leucemóides (capítulo 170), que geralmente produzem contagens de leucócitos inferiores a $50.000 / \mu\text{L}$, vacuolização granulocítica tóxica, corpos de Döhle nos granulócitos, ausência de basofilia e níveis normais ou aumentados de LAP; a história clínica e o exame físico geralmente sugerem a origem da reação leucemóide. Os corticosteróides raramente podem causar neutrofilia extrema com desvio à esquerda, mas essa anormalidade é autolimitada e de curta duração.

Pode ser mais difícil diferenciar a LMC de outras síndromes mieloproliferativas ou mielodisplásicas. Pacientes com metaplasia mielóide agnogênica com ou sem mielofibrose frequentemente apresentam esplenomegalia, neutrofilia e trombocitose. A policitemia vera com deficiência de ferro associada, que causa valores normais de hemoglobina e hematócrito, pode se manifestar com leucocitose e trombocitose. Esses pacientes geralmente têm um escore normal ou aumentado da LAP, uma contagem de leucócitos menor que $25.000 / \mu\text{L}$ e nenhum cromossomo Ph.

A maior dificuldade diagnóstica está nos pacientes que têm esplenomegalia e leucocitose, mas não possuem o cromossomo Ph. Em algumas, o gene híbrido BCR-

ABL pode ser demonstrado apesar de um padrão citogenético normal ou atípico. Pacientes que são Ph negativo e BCR-ABL negativo são considerados como portadores de LMC ou CMML Ph-negativos. Raramente, os pacientes apresentam hiperplasia mielóide, que envolve quase exclusivamente a linhagem celular de neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Esses pacientes são descritos como portadores de leucemia neutrofílica, eosinofílica ou basofílica crônica e não apresentam evidências do cromossomo Ph ou do gene BCR-ABL. A hiperplasia megacariocítica isolada pode ser vista na trombocitemia essencial com trombocitose acentuada e esplenomegalia. Alguns pacientes que apresentam características clínicas de trombocitemia essencial (com trombocitose acentuada, mas sem leucocitose) apresentam LMC; estudos citogenéticos e moleculares mostrando o cromossomo Ph, o rearranjo BCR-ABL ou ambos levam ao diagnóstico e tratamento adequados. (VERRASTRO, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA FASE CRÔNICA

Incluídos no diagnóstico diferencial da LMC em fase crônica estão uma reação leucemóide, CMML, LMC atípica e CNL.

Uma reação leucemóide é uma resposta normal à infecção ou outro processo de doença que se assemelha à leucemia com alta contagem de leucócitos no sangue. Em alguns casos, uma reação leucemóide pode ter contagens tão altas quanto $30 \times 10^9 / L$. Embora em uma reação leucemóide os granulócitos possam mostrar um desvio significativo à esquerda com metamielócitos circulantes, mielócitos, promielócitos e até explosões, os fatores que ajudam a diferenciá-lo da LMC incluem a falta de protuberância de mielócitos, a presença de granulação tóxica e os corpos de Döhle nos neutrófilos e a falta de basofilia absoluta. Além disso, geralmente há um escore LAP marcadamente elevado (não diminuído). No entanto, identificar uma causa da granulocitose reativa subjacente é mais útil ao considerar uma reação leucemóide sobre a LMC. (MOURA, 2014; RODRIGUES et al, 2015; INCA, 2017).

A leucemia mielomonocítica crônica é discutida na seção sobre síndromes de sobreposição. Ele figura com destaque no diagnóstico diferencial da LMC. Além de não ter t(9; 22) e BCR-ABL1, os principais recursos que ajudam a distingui-lo da LMC são

o aumento da porcentagem ($> 10\%$) e o número absoluto de monócitos ($> 1 \times 10^9 / L$), o presença de displasia envolvendo pelo menos uma das três linhagens, ausente ou menos precursores granulocíticos circulantes e menos basófilos. A CML atípica (aCML) também é discutida na seção Síndromes de sobreposição. Ele pode ser diferenciado da LMC pela presença de displasia acentuada nas séries granulocítica, megacariocítica e eritróide; pela presença de trombocitopenia; e, é claro, pela falta de t (9; 22) e BCR-ABL1. Curiosamente, um subconjunto de casos de a CML ou CMML tem o isocromossomo 17 como uma única anormalidade. (CARVALHO,2009).

6. TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Casos raros de LMC podem apresentar trombocitose acentuada e imitar o TE. Parte dos critérios de diagnóstico para ET requer a exclusão da presença da fusão BCR-ABL1. Diagnóstico diferencial. A LMC pode ser confundida com reações leucemóides. Essas reações são geralmente transitórias e têm uma causa temporal (infecção grave, corticosteróides, estresse). Os pacientes mostram aumentos modestos nas contagens de leucócitos até 50×10^9 células / L com vacuolização granulocítica tóxica e corpos de Döhle nos granulócitos e têm um nível normal ou aumentado de fosfatase alcalina de leucócitos. Os corticosteróides raramente podem causar neutrofilia extrema autolimitada com um desvio à esquerda do diferencial de contagem.

A LMC deve ser diferenciada de outros distúrbios mieloproliferativos ou síndromes mielodisplásicos, como leucemia mielomonocítica crônica, síndrome mielodisplásica proliferativa, metaplasia mielóide agnogênica, policitemia rubra vera e trombocitose essencial. Embora as síndromes clínicas possam se sobrepor, estudos citogenéticos e moleculares demonstrando a presença de Ph ou o rearranjo de BCR-ABL1 esclarecem o diagnóstico. (CARVALHO et al, 2009).

Uma situação difícil de diagnóstico pode surgir em pacientes com um quadro morfológico típico da LMC (esplenomegalia, leucocitose) nos quais os estudos citogenéticos não detectam o cromossomo Ph. Em alguns, o rearranjo do BCR-ABL1 pode ser demonstrado por estudos moleculares. Pacientes negativos para o cromossomo Ph e BCR-ABL1 podem apresentar leucemia mielomonocítica crônica ou LMC atípica. Os pacientes raramente podem ter hiperplasia mielóide, com envolvimento seletivo das

linhagens de células neutrófilas, eosinófilas ou basofílicas. Esses pacientes são descritos como portadores de leucemia neutrofílica, eosinofílica ou basofílica crônica e não possuem o cromossomo Ph ou o gene de fusão BCR-ABL1. Ocasionalmente, pacientes com LMC Ph-positiva podem ter trombocitose essencial (trombocitose acentuada sem leucocitose). Estudos citogenéticos são necessários em todos os pacientes com trombocitose essencial, a fim de identificar o paciente ocasional com LMC Ph-positiva e apresentação semelhante à trombocitose essencial.

Com base nos estudos de Matta 2018, cuja abordagem foi prospectiva, analítica e descriptiva. Os dados foram baseados nos resultados dos hemogramas realizados na rotina do laboratório de hematologia do Hospital Universitário Antônio Pedro nos meses de junho e julho de 2018. Os hemogramas utilizados foram os que apresentaram uma contagem absoluta maior que $0,8 \times 10^3$ (800) monócitos por milímetro cúbico de sangue. No entanto, o valor de referência para monocitose foi considerado acima de 1.100 céls/mm³, para crianças menores de 4 anos, segundo a referência utilizada neste trabalho. (MATTIA, 2018)

7. RESUMO DOS PRINCIPAIS PONTOS

7.1 Incidência

- A incidência de mieloide crônico leucemia (LMC) é de 1,5 em 105 , sobre 5000 casos por ano nos Estados Unidos ; CML representa 15% de todos leucemias. A prevalência de LMC 30.000 casos em 2000 e aumentou para 80.000 a 100.000 casos em 2016. (VERRASTRO, 2005).
- A idade média é de 55 a 65 anos diagnóstico.

Descobertas clínicas

- Achados comuns incluem fadiga, anemia, desconforto abdominal, esplenomegalia e leucocitose.
- No diagnóstico, 40% a 60% dos os pacientes são assintomáticos.
- A contagem de glóbulos brancos é geralmente superior a 50×10^9 células / L, com um diferencial à esquerda, basofilia, e trombocitose.

Diagnóstico diferencial

- O diagnóstico diferencial inclui leucemia mielomonocítica crônica, outros distúrbios mieloproliferativos, e reações leucemóides.

7.2 Avaliação

- A avaliação inclui histórico e exame físico completo contagem de células sanguíneas com diferencial e contagem de plaquetas e químicas.
- Aspiração de medula óssea e biópsia requeridos.
- A avaliação inclui testes para o presença da Filadélfia (Ph) cromossomo com citogenética análise e teste para o presença da fusão BCR-ABL1 gene com fluorescência in situ hibridização (FISH) e quantitativa reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR).
- Nos adultos, não houve diferença na distribuição dos casos de monocitose em relação ao sexo.
- Em crianças foram encontradas 20 possíveis causas de monocitose e para adultos 40 condições clínicas se associaram a esse achado hematológico.
- Nas crianças as principais causas associadas à monocitose foram infecções bacterianas, amigdalite e infecções virais. (MATTI, 2018)

7.3 Terapia

- Hidroxiureia ou um BCR-ABL1 inibidor de tirosina quinase (TKI; por exemplo, mesilato de imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe) é usado como inicial terapia citorreductora para controlar leucocitose e trombocitose.
- O imatinibe induz uma completa hematológico e citogenético resposta na maioria dos pacientes; a taxa de sobrevivência estimada em 10 anos é 85% (93% se apenas relacionados à LMC mortes são consideradas).
- Estudos randomizados de linha de frente terapia com TKIs de segunda geração (por exemplo, nilotinibe, dasatinibe) mostram melhor taxas de pontos finais substitutos iniciais de resultado a longo prazo em comparação com imatinibe (taxas mais altas de resposta molecular completa resposta citogenética, principal resposta molecular, 4,5-log redução da doença molecular [MR4.5] e taxas mais baixas de transformação). No entanto, a sobrevivência as taxas aos 5 anos são semelhantes.
- Novos TKIs (por exemplo, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe) são ativos após falha prévia da terapia TKI.
- Transplante alogênico de células-tronco pode ser curativo, mas está associado com maiores taxas de morbidade e mortalidade. É um salvamento adequado opção terapêutica após TKI da linha de frente fracasso

8. CONCLUSÃO

Foi possível estabelecer os diversos recursos que podem ser utilizados para uma correta distinção entre processos reacionais do aumento de leucócitos, da leucemia mieloide crônica, ocasionando uma efetiva e correta aplicação da terapêutica de cada, melhorando as chances de um bom prognóstico. Deve-se dar ênfase aos exames confirmatórios como a citogenética, biologia molecular e imunofenotipagem, sem excluir a importância da realização dos outros exames que auxiliam a triagem e encaminhamento para um correto diagnóstico, como a fosfatase alcalina e avaliação da celularidade do sangue periférico e da medula óssea entre outros.

Existem hoje diversas técnicas e exames distintos, confiáveis e conclusivos, cada qual com seu enfoque, que auxilia o clínico a diferenciar processos leucêmicos, de reacionais, portanto cabe ao médico saber realizar uma correta anamnese e coleta do histórico do paciente, assim como sempre se manter atualizado e tomar conhecimento dos métodos diagnósticos aqui descritos, para auxiliá-lo de forma coerente à aplicação de uma terapêutica racional consistente, visando uma melhor abordagem para LMC e RL, evitando que ocorra a não identificação da doença e possível aplicação terapêutica errônea.

9. REFERÊNCIAS

- BORTOLHEIRO, T. C. **Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas:** da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 28, n. 3, p. 194-197, 2006.
- BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. **Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, n. 1, p. 3-7, 2008.
- CALIGARIS-CAPPIO, F.; GHIA, P. **Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease?** Journal of Clinical Oncology, v. 26, n. 27, p. 4497-4503, 2008.
- CHAUFFAILLE, M. de L. L. F. **Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, n. 4, p. 308-316, 2010.
- CARVALHO, G. S. et al. **Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional:** perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. Vol. 45, n° 6, p. 3-4, dez. 2011.

DÖHNER, H. et al. **Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.** Blood, v. 115, n. 3, p. 453-474, 2010.

ESTEY, E.; DÖHNER, H. **Acute myeloid leucemia.** The Lancet, v. 368, n. 9550, p. 1894- 1907, 2006.

FUNKE, M. V. et al. **Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.32, n. 1, p. 71-90, 2010.

GAIDANO, G.; FOÀ, R.; DALLA-FAVERA, R. **Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leucemia.** The Journal of Clinical Investigation, v. 122, n. 10, p. 3432-3438, 2012.

GILENO, M. da C. et al. **Padronização de critérios hematológicos para o auxílio no diagnóstico laboratorial de leucemias mielóides.** Revista Uniara, v. 9, n. 1, p. 219-226, 2005.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia.** Porto Alegre, Artmed 2013.
INCA. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>
acesso em: 15 de junho. 2020.

JUNQUEIRA, L. C. et al. **Histologia básica texto e atlas.** 11 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011 p.237-253.

MATTA, Nicolas Freire Araújo. **Monocitose na rotina laboratorial do Hospital Universitário Antônio Pedro nos meses de junho e julho: frequência, possíveis causas e patologias associadas**
<https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/10008/1/2018.2%20Nicolas%20da%20Matta%20Freire%20Ara%C3%BAjo.pdf>. Acesso em 12 de junho 2020.

SILVA, I. et al. **Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas.** Revista brasileira de Pathol Med Lab, vol. 42, n. 2, p. 77-84, abril. 2006.

VERRASTRO, T; NETO, S. W. **Hematologia e Hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia clínica.** São Paulo, Atheneu, 2005.

SAKKA, V. et al. **An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction.** European Journal of Internal Medicine, v. 17, n. 6, p. 394-398, 2006.

VASSALLO, J.; MAGALHÃES, M. M. S. **Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, n. 4, p. 267-272, 2009.

<http://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/handle/123456789/342/AMANDA%20BORIM%20DE%20MORAES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 05 de abril 2020

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000500008. Acesso em 10 de maio de 2020

<http://unifsp.edu.br/itapetininga/wp-content/uploads/2018/09/EMANUELE-REGINA-DA-SILVA-OLIVEIRA.pdf> acesso em 14 de maio de 2020