

## LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

**Danyelle Rodrigues Afonso**

### Leucemias

Leucemia é uma proliferação de caráter neoplásico generalizado, onde ocorre acúmulo de células leucopoiéticas com presença ou não desses elementos no sangue periférico. (DAVEY; HUTCHISON, 1999).

Essas células, chamadas de leucêmicas, têm grande capacidade de disseminar pelo organismo, já que as mesmas são liberadas da medula óssea para a circulação. (RODRIGUES-ANJOS, 2004).

As leucemias apresentam-se de duas formas: aguda e crônica. As leucemias agudas geralmente são fatais dentro de três meses. Normalmente, a medula óssea é forrada por células primitivas das séries envolvidas, tendo pouca diferenciação.

Nas leucemias crônicas, o indivíduo sobrevive por mais de um ano, sendo que o tipo celular é mais diferenciado. (DAVEY; HUTCHISON, 1999). Esta forma apresenta um grupo bastante amplo de doenças malignas de células mielóides e linfóides. (CAMACHO, 1998).

As leucemias também se classificam de acordo com as características citológicas. Leva-se em conta o tipo de célula comprometida, sendo mielóide ou linfóide. Posteriormente, divide-se de acordo com o nível de diferenciação do tipo celular predominante, sendo denominadas então Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Mielóide Crônica, Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Linfóide Crônica. (DAVEY; HUTCHISON, 1999).

### Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

As Leucemias Linfóides Crônicas constituem um grupo heterogêneo de neoplasias que possuem como característica comum a origem de células linfóides maduras que infiltram órgãos linfóides como baço e gânglios linfáticos e estão presentes também no sangue periférico e na medula óssea. As Leucemias Linfóides Crônicas são diagnosticadas através de

características morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e alterações moleculares. (FALCÃO, 2001).

O grupo cooperativo FAB, em 1989, desenvolveu a seguinte classificação para leucemia linfóide crônica:

a) Leucemias Linfóides Crônicas tipo B:

- 1 - Leucemia Linfóide Crônica clássica;
- 2- Leucemia Linfóide Crônica Mista (mista de linfócitos maduros e prolinfocíticos);
- 3 - Leucemia Prolinfocítica;
- 4 - Leucemia de Células Cabeludas (Hairy-Cell Leukemia);
- 5 - Linfoma não-Hodgkin tipo folicular, leucemizado;
- 6 - Linfoma não-Hodgkin intermediário (linfoma da zona do manto);
- 7 - Linfoma esplênico, tipo não-Hodgkin, com linfócitos vilosos circulantes;
- 8 - Linfoma linfoplasmocitário;
- 9 - Leucemia plasmocitária.

b) Leucemias Linfóides Crônicas tipo T:

- 1 - Leucemia Linfóide Crônica tipo T;
- 2 - Leucemia Prolinfocítica T;
- 3 - Leucemia Linfoma T do Adulto;
- 4 - Leucemia da Síndrome de Sézary.

As Leucemias Linfóides Crônicas são doenças linfoproliferativas de incidência comum (20:100.000 pessoas acima dos 60 anos), caracterizando-se por quadro clínico benigno, evolução lenta e elevada leucocitose sangüínea que ocorre devido ao aumento de linfócitos maduros com raras formas blásticas (linfoblastos) e formas intermediárias (prolinfócitos) circulantes. (LORENZI, 1999).

Neste artigo será abordada a Leucemia Linfóide Crônica clássica

### **Leucemia Linfóide Crônica Clássica (tipo B)**

É definida como neoplasia monoclonal de linfócitos B imunologicamente incompetentes, de lenta proliferação e vida longa. (KEATING, 2001).

A etiologia ainda é ignorada. Exposição à radiação ionizante e a drogas e agentes químicos citotóxicos não leva a maior incidência de Leucemia Linfóide Crônica. Não existe padrão hereditário explicativo, mas parentes, principalmente irmãos, parecem ter maior incidência de Leucemia Linfóide Crônica. (BLANCO, 1998). O risco entre parentes próximos eleva cerca de três vezes a encontrada na população geral. (KEATING, 2001).

Essa doença é rara no Japão e outros países asiáticos, mas aumenta em asiáticos que vivem em países ocidentais. Nos países ocidentais é o tipo mais comum de leucemia, sendo um quarto de todas as leucemias. A Leucemia Linfóide Crônica clássica atinge duas vezes mais homens que mulheres. A doença é mais freqüente em pessoas com idade média de 60 (sessenta) anos e a incidência permanece aumentada em idosos. A Leucemia Linfóide Crônica clássica é raríssima antes dos 30 (trinta) anos de idade e quase nunca ocorre em crianças. (BONNER, 1990).

### Patogênese e Mecanismos

A proliferação dos linfócitos leucêmicos da Leucemia Linfóide Crônica é muito lenta, assim como os linfócitos B normais. A maioria dos linfócitos da Leucemia Linfóide Crônica é formada de pequenas células em estado quiescente. Em muitos casos, somente uma pequena fração é constituída de linfócitos grandes ou de tamanho médio, sendo que alguns estão em várias fases do ciclo preparando-se para a divisão. Somente pequena fração da população leucêmica se prolifera, e com isso as células leucêmicas têm um período de vida longo, acumulando-se e recirculando através do sangue, medula óssea, linfonodos, baço e outros tecidos. (KEATING, 2001).

Nessa forma clássica da Leucemia Linfóide Crônica, os linfócitos leucêmicos inibem a hematopoiese normal em menor extensão que na leucemia aguda. Até mesmo nas fases iniciais da doença, onde a medula óssea está bastante infiltrada por linfócitos, as células indiferenciadas mantém índices normais na produção de hemáceas, granulócitos e plaquetas. Mas a hematopoiese diminui nas etapas tardias da Leucemia Linfóide Crônica onde a medula óssea normal torna-se compactada pelas células leucêmicas (KEATING, 2001).

A Leucemia Linfóide Crônica possui linfócitos leucêmicos imunologicamente defeituosos. Esses linfócitos respondem pouco ou não respondem aos estímulos mitóticos ou imunológicos e geralmente deixam de proliferar e diferenciar em células plasmáticas. Freqüentemente ocorre hipogamaglobulinemia na Leucemia Linfóide Crônica. Muitas vezes os linfócitos B normais são incapazes de responderem a estímulos antigênicos. (KEATING, 2001).

### Manifestações Clínicas

Aproximadamente 25% (vinte e cinco por cento) dos pacientes com Leucemia Linfóide Crônica são assintomáticos, o diagnóstico é feito por determinação de linfocitose em exames de rotina.

Certos pacientes possuem evolução benigna e permanecem assintomáticos por anos, enquanto em outros a doença ocorre rapidamente. (KEATING, 2001).

Na fase inicial da doença, os pacientes geralmente apresentam-se assintomáticos. Com o avanço da doença, aparecem sintomas como mal-estar, anorexia, perda de peso, sudorese noturna, febre de baixo grau e fadiga. São comuns infecções bacterianas como pneumonia, sinusites e infecções cutâneas que precisam ser rapidamente tratadas com antibióticos adequados. Com o avanço da doença, os pacientes se tornam mais imunodeficientes, anêmicos e neutropênicos, sendo incapazes de mobilizarem uma resposta adequada às infecções. (KEATING, 2001).

Nas fases tardias a Leucemia Linfóide Crônica clássica revela aumento de volume do baço, linfonodos, gânglios e fígado e também ocorre infiltração leucêmica de pele, órbita, conjuntivas, faringe, pulmões, pleura, coração e trato gastrointestinal. Pode-se observar inanição na fase avançada. Ascite pode desenvolver junto à hipoalbuminemia. Equimoses e epistaxes ocorrem em fase avançada com severa trombocitopenia. (KEATING, 2001).

Em fases avançadas ocorrem anemia, trombocitopenia e neutropenia devido a distúrbios na hematopoiese normal. Geralmente a anemia é normocítica e normocrômica e os reticulócitos têm contagem normal ou reduzida. Devido ao hiperesplenismo, as hemácias e/ou plaquetas podem ter sobrevida menor. (KEATING, 2001).

Em metade dos pacientes, e quando a doença progride, ocorre hipogamaglobulinemia. As imunoglobulinas podem estar todas diminuídas ou apenas algumas delas. (KEATING, 2001).

A evolução da doença para a Síndrome de Richter ocorre de 3% a 15% (três a quinze por cento) dos casos, durante a evolução da doença, caracterizando-se pelo surgimento de um linfoma difuso de grandes células, podendo ocorrer febre, emagrecimento, sudorese, linfoadenopatia, trombocitopenia e gamopatia monoclonal. Nesse caso, a sobrevida média é de seis meses. (FALCÃO, 2001).

Em menos de 1% (um por cento) das Leucemias Linfóide Crônicas ocorrem Leucemias Agudas Mielóides e Linfóides que podem estar associadas ao tratamento, embora haja também descrições de Leucemia Mielóide Aguda em pacientes não tratados. (FALCÃO, 2001).

### Estadiamento

O prognóstico da Leucemia Linfóide Crônica é dado por sistemas de estadiamento que se baseiam nas características clínicas e hematológicas. Estes sistemas determinam subgrupos de doentes com prognósticos diferentes e são importantes na escolha do tratamento. (FALCÃO, 2001).

Em 1987 foi introduzido um sistema de estadiamento por Rai e colaboradores, no qual os pacientes são divididos em três grupos: baixo risco, risco intermediário e alto risco. (FALCÃO, 2001).

### **Diagnóstico Laboratorial da Leucemia Linfóide Crônica**

A caracterização precisa da Leucemia Linfóide Crônica é essencial pelo seu significado terapêutico e prognóstico. Apesar da importância dos dados clínicos para o diagnóstico correto, uma classificação exata é obtida pela combinação de diferentes métodos de investigação laboratorial. (MACHADO, 1996).

O diagnóstico da Leucemia Linfóide Crônica é feito por meio dos seguintes exames :

1. hemograma, para avaliar alterações leucêmicas no sangue periférico;

2. mielograma, para avaliar o grau de invasão da medula óssea;
3. imunofenotipagem, determinando抗ígenos celulares de superfície;
4. citogenética, pois se esta apresentar anormalidades, pode levar a alterações no prognóstico da doença.

### **Hemograma**

O hemograma é o método mais direto e prático de estudo dos elementos figurados do sangue periféricos, os quais sofrem alterações em praticamente todas as doenças sendo este exame considerando como de rotina. Tais alterações são quase sempre inespecíficas, mas é de grande valor como auxílio e orientação diagnosticada. (GUIMARÃES; GUERRA).

### **Hemograma da Leucemia Linfóide Crônica clássica (tipo B)**

A Leucemia Linfóide Crônica clássica é caracterizada por constante linfocitose constituída de linfócitos pequenos, núcleo redondo, cromatina densa e escasso citoplasma. Normalmente a linfocitose se eleva com o progresso da doença. Cerca de 20% (vinte por cento) dos pacientes apresentam anemia ou plaquetopenia. Mais de 30% (trinta por cento) de linfócitos infiltram a medula óssea. Freqüentemente ocorrem fenômenos de auto-imunidade, como a anemia hemolítica auto-imune que ocorre em 10% a 25% (dez a vinte e cinco por cento) dos pacientes e a trombocitopenia imune que é diagnosticada em 2% (dois por cento) dos casos. (FALCÃO, 2001).

A hipogamaglobulinemia pode ser detectada em 60% (sessenta por cento) dos pacientes, podendo se agravar com a evolução da doença.

Menos de 10% (dez por cento) dos linfócitos diagnosticados são prolinfócitos. (DAVEY; HUTCHISON, 1999).

### **Imunofenotipagem**

Representou uma revolução na avaliação da leucemia, pois permite que se caracterize perfeitamente a Leucemia Linfóide Crônica, podendo diferenciá-la de outras proliferações linfocitárias malignas. (HERRERA, 2003).

A tecnologia para a produção de anticorpos monoclonais leva a caracterização das doenças hematopoiéticas.

A produção de anticorpos monoclonais é feita pela fusão entre um linfócito B secretor de uma imunoglobulina específica para um único antígeno com um plasmócito de uma linhagem celular imortal mantida em cultura. Hibridoma é o nome que se dá a linhagem celular resultante imortal em cultura e que se secreta anticorpos específicos para um único tipo de antígeno (o mesmo do linfócito B parental). Esses anticorpos são monoclonais, ou seja, originários de uma única célula. Quando estes anticorpos são aplicados às células sanguíneas identifica-se numerosos抗ígenos destas células. Os抗ígenos são identificados pela nomenclatura CD (Cluster of differentiation) listando-os numericamente. (FALCÃO, 2001).

As pesquisas dos抗ígenos são feitas por técnicas como a citometria de fluxo. Esta avalia muitas células em um curto período de tempo e detecta vários抗ígenos numa mesma (co-expressão). É aplicada para determinar a linhagem celular, clonalidade, diferenciação celular e acompanha o tratamento. Utilizam-se amostras de aspirados de medula óssea e sangue preferencialmente. O material é coletado em EDTA ou heparina como anticoagulante. É necessário que haja lise das hemácias antes da leitura pelo citômetro. Logo após é feita escolha dos anticorpos monoclonais a serem usados dependendo da hipótese diagnóstica, que é feita com parâmetros da clínica e morfologia. Estes anticorpos são marcados e incubados às amostras. A pesquisa de抗ígenos intracelulares exige a permeabilização da membrana celular antes da incubação com o anticorpo monoclonal. Após o processamento da técnica é realizada as medidas do citômetro. (FALCÃO; REGO, 2001).

O uso dos marcadores imunológicos é determinante para o diagnóstico da Leucemia possibilitando o tratamento adequado para a mesma. (LORAND-MEETZE, 2000).

### **Imunofenotipagem da Leucemia Linfóide Crônica forma clássica**

A maioria das células da Leucemia Linfóide Crônica encontra-se na fase G0 do ciclo celular, com isso os linfócitos estão elevados devido ao acúmulo destas células e não à rápida proliferação. Os Linfócitos da Leucemia Linfóide Crônica sobrevivem mais em certos casos devido a inibição da apoptose.

A Leucemia Linfóide Crônica clássica tipo B é derivada de uma população de células B CD5+. Os linfócitos da Leucemia Linfóide Crônica são da linhagem B (CD19, CD20, CD21, CD23, CD24, CD37), CD79b- e FMC7-. Expressam o antígeno CD5, que marca a linhagem T e imunoglobulina de superfície de membrana (IgSM) de baixa densidade, usualmente IgM ou IgM e IgD, monoclonal Kappa ou lambda CD22 é ausente ou possui fraca expressão. (FALCÃO, 2001).

Há discussão sobre a existência de Leucemia Linfóide Crônica CD5 negativos em 2% (dois por cento) dos casos. (LORAND-METZE, 2000).

### **Citogenética**

A análise das alterações cromossômicas das Leucemias tem aplicação direta no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes. E também permite o entendimento dos processos biológicos envolvidos na carcinogênese. Os cromossomos podem ser obtidos através de culturas de células do sangue periférico. (FETT-CONTE, 2000).

Na Leucemia Linfóide Crônica clássica, cerca de 50% (cinquenta por cento) dos pacientes possui anormalidades citogenéticas. Sendo que um terço dos pacientes possui trissomia 12, 15% dos casos possuem 14 q+, 30% (trinta por cento) possui anormalidade no cromossomo 13 envolvendo a banda q14. Mesmo com estes dados, nenhuma anormalidade de um gene foi consistentemente associada à Leucemia Linfóide Crônica. (FALCÃO, 2001).

### **Conclusão**

As leucemias podem se classificar, de acordo com a célula de origem e o comportamento biológico, em aguda ou crônica e mielóide ou linfóide.

As Leucemias Linfóides Crônicas (LLC) constituem um grupo de neoplasias originadas de células linfóides geralmente B, mas também há casos de LLC de células T.

A Leucemia Linfóide Cônica clássica é uma neoplasia clonal de células B de evolução lenta, onde o acúmulo de linfócitos ocorre não pelo índice de proliferação acentuada, mas pela inibição da apoptose. (FARIA, 2002).

Ocorre proliferação e acúmulo de linfócitos B maduros monoclonais CD5+ no sangue periférico, medula óssea e gânglios linfáticos. (SEGURA, 2004).

Em geral, o diagnóstico é realizado quando o paciente é submetido a um hemograma devido a outra doença ou em um exame de rotina. Com isso, a maioria dos pacientes são assintomáticos, quando se encontra uma linfocitose absoluta em seu hemograma. Em alguns casos aparecem sintomas como fadiga, emagrecimento, perda de apetite, entre outros. Sintomas como febre, suores noturnos e infecções ocorrem com sua progressão.

Para a confirmação diagnóstica é necessária avaliação da medula óssea, mostrando aumento de linfócitos. A biópsia de medula óssea pode ser útil na determinação da progressão da doença. Embora o mielograma seja mais simples e confortável que a biópsia de medula óssea, esta fornece dados importantes de melhor forma que a citologia, como por exemplo, o grau de celularidade medular. (CURY,2003).

A análise das células leucêmicas pode ser feita para determinar anormalidades nos cromossomos. Esta é denominada análise citogenética, que é de extrema importância no estudo de pacientes com enfermidades malignas e seus resultados estabelecem maior exatidão nos diagnósticos e sugerem precocemente o manejo terapêutico mais adequado (ROJAS,2000). Alterações cromossômicas têm sido descritas pela citogenética em 30% (trinta por cento) a 50% (cinquenta por cento) dos casos de Leucemia Linfóide Crônica clássica. (CHAUFFAILLE, 2004). A anormalidade mais comum é a trissomia 12. (HERNANDEZ RAMIREZ,1999). A identificação de alterações citogenéticas possibilita melhor subclassificação da doença. (CHAUFFAILLE,2004).

O material do sangue ou da medula deve ser submetido a imunofenotipagem que confirma o diagnóstico, diferencia condições benignas e malignas de aumento de linfócitos e propicia alternativas no tratamento.

Muitas vezes a morfologia é similar dificultando uma adequada classificação e consequentemente a escolha do tratamento. A imunofenotipagem ao lado da morfologia do sangue periférico é imprescindível para a realização para a realização do diagnóstico diferencial. (LORAND-METZE, 2000).

O CD5 é um antígeno normalmente associado ao linfócito T que se expressa fortemente na Leucemia Linfóide Crônica de células B (clássica). Outras neoplasias crônicas

de células B como a Leucemia Prolinfocítica de células B e Tricoleucemia são CD5 negativas ou expressam fracamente este antígeno. (CAVALCANTI JÚNIOR, 2005).

Conclui-se que o hemograma não é um exame confirmatório no diagnóstico da Leucemia Linfóide Crônica, sendo necessário exames mais específicos como a imunofenotipagem e a citogenética

## Referências

BLANCO, Rinaldo Villaescusa.; GUERREIRO HERNANDEZ, Ana M; MERLIN LINARES, Júlio C. **Hipocomplementemia familiar en la Leucemia Linfóide Crônica.** 14 (2): 101-106. 1998

BONNER, Huger. Sangue e órgãos linfóides. 1990. In: RUBIN, Emanuel; FARBER, John L. **Patologia.**

J. CAMACHO, Álvaro **Leucemias crônicas.** Salud Uninorte; 4/5 (2): 91-103. 1998

CAVALCANTI JÚNIOR, Geraldo Barroso; SALES, Valéria S.F.; PAIVA, Aldair de Souza. **Expressão da molécula CD5 na Leucemia Linfocítica Crônica.** Acta cirúrgica brasileira. 33 (2): 56-62. 2005.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes L. Ferrari; VIEIRA, Samantha; MARTINS, Sérgio Luiz Ramos. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial;** 40 (2): 104-110. 2004.

CURY, Patrícia M. **Biópsia de medula óssea e sua interpretação – o papel do hematopatologista.** Revista brasileira de hematologia e hemoterapia; 25 (2): 79-80. 2003

DAVEY; HUTCHISON. Doenças leucocitárias. 1999. In: HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 19 ed.

FALCÃO, Roberto Passeto. Leucemia linfóide crônica. 2001. In: ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia – fundamentos e prática**

FALCÃO, Roberto Passeto; CALADO, Rodrigo Tocantins. Heterogeneidade das células do sangue. Orgãos hematoiéticos e linfopoiéticos. 2001. In: ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia – fundamentos e prática.**

FALCÃO, Roberto Passeto; REGO. Classificação das neoplasias hematológicas. Marcadores. Imunofenotipagem. 2001. In: ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia – fundamentos e prática.**

FARIA, José Roberto de. **Estudo da expressão de proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas antes e após cultura com fludarabina em células de Leucemia Linfocítica Crônica.** Revista brasileira de hematologia e hemoterapia; 21 (3): 147. 2002

FETT-CONTE, Agnes C.; VENDRAMI-GOLONI, Cristina B.; HONSI, Carlos M. **Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto.** Revista brasileira de hematologia e hemoterapia; 22 (3): 374-386. 2000

GUIMARÃES, Rubens Xavier; GUERRA, Celso Carlos de Campos. **Clínica e laboratório – interpretação clínica das provas laboratoriais.** 4 ed. 1990

HERNANDEZ RAMIREZ, Porfirio. **Leucemia Linfóide Crônica: aspectos clínicos e biológicos.** Revista Cubana de hematologia, imunologia e hemoterapia; 15 (1): 7-20. 1999.

HERRERA, Marianela T; CHACON ZAMORA, Virgínia. **Caracterizacion Inmunofenotípica de leucemias y linfomas.** Revista médica da Costa Rica; 70 (562): 37-44. 2003.

KEATING, Michael J. As leucemias crônicas. In: GOLDMAN, Lee; BENNETT, J. Claude. **Tratado de medicina interna.** 21 ed. 2001.

LORAND-METZE; CHIARI, A.C.; PEREIRA, F.G. **O uso de um painel restrito de anticorpos monoclonais no diagnóstico diferencial das síndromes linfoproliferativas.** In: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 22 (1): 101-106. 2000

LORENZI, Terezinha F. Hemopoiese. Patologia dos leucócitos **Manual de Hematologia - propedêutica e clínica.** 2 ed. 1999.

MACHADO, C.G.F. **Doenças linfoproliferativas crônicas: estudo. Biblioteca central da UFPE;** 94 (2): 101-106. 1996.

RODRIGUES-ANJOS, Adriano; ALVAREZ-SILVA, Márcio; BORELLI, Primavera. **Interações de células leucêmicas com proteínas da matriz extracelular.** Revista brasileira de hematologia e hemoterapia; 26 (3): 206-211.2004. SEGURA, Mirian Sanches; SOÁRES, Marzán. **Leucemia Linfóide Crônica – B: aspectos imunitários e moleculares;** 20 (1): 104-109. 2004.

SEGURA, Mirian Sanches; SOÁRES, Marzán e outros. **Inmunofenotipaje celular en el diagnóstico de leucemias linfoides crônicas.** Revista cubana de hematología, imunología e hemoterapia; 18 (2): 40-45. 2002.