

PERSPECTIVA BIBLIOGRÁFICA SOBRE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA E MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

José Augusto Couto de Angelo¹

Resumo

A leucemia mielóide aguda (LMA) é um câncer maligno que afeta as células-tronco da linhagem mielóide, resultando uma quantidade excessiva de células imaturas (blastos) da medula óssea migrando para o sangue periférico, causando uma diminuição drástica das células sanguíneas funcionais e um aumento das células imaturas. Essa condição grave compromete a qualidade de vida do indivíduo. Um diagnóstico preciso é essencial para determinar o tratamento mais eficaz com maiores chances de cura. O objetivo da pesquisa foi desenvolver uma revisão bibliográfica sobre leucemia mielóide aguda apresentando os métodos de diagnóstico da doença. Com a leitura e compreensão dos artigos científicos selecionados nas bases de dados, pode-se sintetizar os achados do estudo. Logo, este estudo aprofundou a compreensão dessa doença complexa. Diversos aspectos foram abordados, incluindo epidemiologia, características clínicas, métodos diagnósticos e aspectos celulares relevantes. O diagnóstico preciso da LMA é essencial para o tratamento adequado e resultados favoráveis aos pacientes, sendo utilizadas diferentes abordagens diagnósticas, como: análise de sangue periférico, aspirado de medula óssea, citometria de fluxo e exames citogenéticos e moleculares. Aspectos celulares, como a morfologia dos blastos mielóides e mutações genéticas, fornecem informações valiosas sobre o prognóstico e tratamento. No entanto, novas pesquisas são necessárias para identificar biomarcadores precisos, possibilitando diagnósticos precoces e terapias personalizadas.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide. Leucemia Mielóide Aguda. Neoplasias hematológicas.

¹ Discente do Curso de Especialização em Hematologia Clínica e Laboratorial, Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2023.

INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia maligna caracterizada pelo acúmulo anormal de células doentes na medula óssea¹. Em 1989, a medula óssea, responsável pela produção das células sanguíneas, foi analisada sob o microscópio por Franz Ernst C. Neumann e ao analisar fragmentos ósseos descobriu-se que a formação das células sanguíneas (hematopoese) ocorre na medula óssea, visto que se encontram em seu interior as células precursoras dos glóbulos brancos (leucócitos), glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) e plaquetas. Logo, o pesquisador identificou que o sangue tinha origem em um precursor comum e o denominou como célula-tronco, sugerindo a existência de uma leucemia originária da medula óssea, denominando leucemia mielóide. Essas descobertas deram luz a compreensão da leucemia e das doenças hematológicas^{1, 2}.

Na leucemia, uma célula sanguínea imatura passa por uma mutação genética que a converte em uma célula cancerosa. Essas células cancerosas apresentam um funcionamento inadequado e se multiplicam rapidamente, contribuindo para o desenvolvimento da doença. Essas células alteradas possuem uma menor taxa de mortalidade em comparação com as células normais. Com isso as células sanguíneas saudáveis na medula óssea gradualmente são substituídas pelas cancerosas¹.

Biologicamente, o sistema hematopoiético desempenha papel essencial na manutenção da vida, sendo importante pela formação, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas. Primeiramente, o processo de hematopoiese inicia-se no saco vitelínico durante o desenvolvimento fetal. No seguimento, a medula óssea vermelha se torna o principal local de produção das células sanguíneas nos ossos longos. A medula amarela, por sua vez, é constituída por células adiposas e, em casos de necessidade, pode gerar células sanguíneas, como em situações de hemorragias e anemias severas³.

Aliada a essas estruturas, estão as células-tronco. Essas células são indiferenciadas com capacidade de transformar em diversos tipos de células sanguíneas, incluindo células linfóides e mielóides. Os blastos linfóides têm a habilidade de se diferenciarem em linfócitos enquanto os blastos mielóides originam hemácias, plaquetas e outros leucócitos³.

Em condições saudáveis, as células sanguíneas atuam de maneira ordenada, amadurecendo, se dividindo e eventualmente morrendo, sendo substituídas por novas células funcionais em um equilíbrio adequado. No entanto, ocasionalmente, ocorrem mutações no DNA das células, alterando seu funcionamento. Esse evento pode levar a um comportamento disfuncional e descontrolado das células, resultando em uma proliferação excessiva e inadequada de células. Quando essas alterações ocorrem no tecido sanguíneo, podem manifestar-se como neoplasias hematológicas. Surpreendentemente, basta que uma única célula-tronco seja afetada para dar origem a um processo desregulado de replicação de células cancerígenas^{4, 5}.

A leucemia é identificada com base em seu desenvolvimento e linhagem celular. Em vista disso, quando se tratado da velocidade de progressão, as leucemias podem ser crônicas (com progressão lenta) e agudas (com progressão rápida). E os tipos de leucemias são identificadas como linfóide e mielóide. Baseado nessas classificações, quatro tipos de leucemias mais comuns são identificadas, como: leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide crônica, leucemia linfocítica aguda e leucemia mielóide aguda^{1, 6}.

Em se tratando do foco deste estudo, a leucemia mielóide aguda (LMA) é considerada a versão mais agressiva, pois têm a capacidade de se disseminarem rapidamente, com probabilidade de regressão. A LMA afeta os leucócitos e tem início a partir de mutações genéticas que afetam o processo de mitose de células em estágios prematuros de maturação. Essas células, então, sofrem anaplasia, um bloqueio no processo de maturação que impede a evolução celular normal e interfere em suas atividades regulares. O clone neoplásico resultante se prolifera indiscriminadamente e é incapaz de desempenhar suas funções normais, não respondendo aos mecanismos reguladores, como a apoptose (morte celular programada) ou outros meios de reparação^{3, 4}.

A LMA possui grande heterogeneidade genética, caracterizando um desafio à oncologia por ser de difícil tratamento⁷. Por conseguinte, a LMA resulta da produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais, levando à substituição do tecido normal da medula óssea. Como resultado, a infiltração da medula óssea frequentemente leva à ocorrência de neutropenia, anemia e plaquetopenia⁴.

Seu desenvolvimento está associado as mutações em genes, conhecidos como oncogenes, que estão envolvidos na hematopoese e resultam na proliferação

de blastos mielóides leucêmicos, suprimindo a produção das demais linhagens celulares. Isso leva a ocorrer sintomas como: anemia, sangramentos, infecções recorrente e falência da medula óssea. As mutações genéticas são identificadas em mais de 97% dos casos, muitas vezes na ausência de grandes anormalidades cromossômicas. As terapias curativas, como quimioterapia intensiva e transplantes de células-tronco hematopoiéticas, geralmente são aplicáveis apenas a uma minoria de pacientes mais jovens e em boa forma física, enquanto a maioria dos pacientes mais velhos tem um prognóstico desfavorável e menor sobrevida⁸.

Devido à heterogeneidade genética dessa neoplasia hematológica, as análises iniciais tornam-se desafiadoras e podem abranger diferentes genes e alterações associadas à doença, o que dificulta o diagnóstico e o direcionamento da terapêutica. Apesar da crescente importância das características moleculares como translocação cromossômicas favoráveis como: t15;17, t8;21 e inv16, e mutações genéticas de classe I, como: BCR-ABL, FLT3, RAS, c-Kit, PTPN11, NF1, TEL-PDGR β , na subclassificação das leucemias mielóides agudas, e as análises imunofenotípica e morfológicas ainda são fundamentais para o diagnóstico inicial da patologia⁹.

A incidência da doença é maior no sexo masculino a partir dos 30 anos de idade e apresenta uma sobrevida entre 2 e 5 anos, com prognóstico desfavorável. Portanto, o diagnóstico correto e precoce é fundamental para obter resultados positivos dos tratamentos e buscar possíveis curas para os pacientes leucêmicos¹⁰.

Diante dessas informações, este estudo tem por objetivo desenvolver uma revisão de literatura sobre leucemia mielóide aguda e métodos de diagnóstico da doença.

OBJETIVO

Desenvolver uma revisão de literatura sobre leucemia mielóide aguda (LMA), métodos de diagnóstico e aspectos celulares que auxiliam no diagnóstico da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento metodológico, realizou-se a busca de artigos científicos publicados nas bases de dados: *Google Scholar*, Periódicos Capes e *PubMed*, usando os descritores: leucemia mielóide, leucemia mielóide aguda e neoplasias hematológicas, sobre a temática.

Os seguintes critérios de inclusão à pesquisa foram: artigos publicados no período de 2000 a 2023; gratuitos; de acesso on line, em português e inglês; em formato de resumo, artigos completos, teses, monografias; e estudos comparativos. Ademais, incluiu-se nas buscar sites renomados da área de oncologia, Nacionais e Internacionais. Foram excluídos da pesquisa textos incompletos, sem referência e que não abordavam o tema.

O pesquisador foi responsável pela leitura, classificação, análise e escrita do texto final, mediante a seleção dos artigos científicos.

RESULTADOS

Neste estudo, foram encontrados 24 artigos nas bases de dados selecionadas, que nortearam do desenvolvimento teórico da temática abordada, como apresentado abaixo.

4.1 Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

A estimativa, conforme o Inca para o ano de 2022 foi de 11.540 novos casos de leucemias, sendo 6.250 em homens (5,67 novos casos a cada 100 mil indivíduos) e 5.290 em mulheres (4,56 novos casos a cada 100 mil indivíduos). Além disso, conforme dados do Atlas de Mortalidade por Câncer (2020), nesse mesmo período, foram registrados 6.738 casos de leucemia, sendo 3.703 em homens e 3.035 em mulheres. Portanto, são evidenciados que a doença acomete mais homens do que mulheres, podendo ter incidências em crianças¹.

A LMA é considerada uma leucemia rara, expressando 1% entre os acometimento neoplásico¹. É um grupo variado de neoplasia malignas que representam aproximadamente 80% de todos os casos de leucemia aguda em adultos, consistindo no diagnóstico em pacientes com idade média de 65 anos. Nas LMA ocorre uma proliferação descontrolada de células precursoras mielóides na medula óssea e no sangue periférico, resultando em um bloqueio no processo de maturação das células, principalmente nos estágios de blastos ou promielócito, e uma consequente disfunção da medula óssea¹¹.

As LMA são classificados em oito subgrupos identificados por: leucemia mielóide aguda M0 ou indiferenciada, LMA M1 ou com maturação mínima, LMA M2 ou com maturação, LMA M3 ou promielocítica, LMA M4 ou mielomonocítica, LMA M5 ou monoclonal, LMA M6 ou eritroide e LMA M7 ou megacarioblástica^{12, 13, 14}.

Dessa maneira, a LMA M0 ou indiferenciada apresentam células leucêmicas imaturas e não mostram características específicas de diferenciação para qualquer linha celular mielóide. Os blastos são altamente indiferenciados e não apresentam características morfológicas distintas de células sanguíneas maduras. Na LMA M1 ou com maturação mínima, as células leucêmicas nesse subtipo começam a mostrar alguns graus de maturação em direção a células mielóides maduras, mas ainda são consideravelmente imaturas. Esses blastos têm características morfológicas que sugerem uma maturação mínima em direção a granulócitos, um tipo de célula mielóide^{12, 13, 14}.

Na LMA M2 ou com maturação, os blastos apresentam maior maturação em direção a células mielóides. Ainda, mostram características morfológicas que sugerem uma maturação mais avançada para as células da linha mielóide, como granulócitos e monócitos. Já, na LMA M3 ou promielocítica é caracterizada pela presença de células promielocítica com grânulos específicos (Grânulos de *Auer*). A presença desses grânulos é uma característica diagnóstica importante. O subtipo M3 é notável porque tem um tratamento específico com um derivado da vitamina A chamado ácido all-trans-retinóico (ATRA)^{12, 13, 14}.

Na LMA M4 ou mielomonocítica, as células leucêmicas exibem características tanto de células mielóide (granulócitos) quanto de células monocíticas. Há uma mistura de blastos imaturos que mostram características de ambas as linhagens celulares. Na LMA M5 ou monocítica, as leucemias nesse tipo são predominantemente células monocíticas imaturas. Essas células têm um padrão de

crescimento e diferenciação semelhante às células do sistema mononuclear fagocitário^{12, 13, 14}.

Na LMA M6 ou eritroide, as células leucêmicas apresentam características de células eritroide (glóbulos vermelhos). Essa forma de LMA é também chamada de leucemia eritroleucêmica. E na LMA M7 ou megacarioblástica, as células leucêmicas exibem características de megacarioblastos, que são as células precursoras dos megacariócitos (células envolvidas na produção de plaquetas)^{12, 13, 14}.

Diversos fatores de riscos pode contribuir para o desenvolvimento da LMA, incluindo exposição a elementos ambientais, como radiação ionizante, pesticidas, benzenos e herbicidas; além de fatores genéticos, como anemia de *Fanconi*, Síndrome de *Kostmann*, Síndrome de *Wiskott-Aldrich*, Síndrome de *Klinefelter*. O uso de certos medicamento como agentes alquilantes, cloranfenicol, inibidores de topoisomerase II e metoxipsoraleno, também pode estar associado ao risco de desenvolver LMA¹⁵.

A LMA apresenta sintomas incluindo febre e infecções frequentes devido ao impacto na função dos glóbulos brancos. Além disso, pode ocorrer aumento dos gânglios linfáticos, baço e fígado; cansaço, fraqueza e palidez devido à redução de glóbulos vermelhos; dores nos ossos; perda de peso; e hematomas e sangramentos espontâneos devido à baixa contagem de plaquetas^{16, 17}. Além disso, os achados clínicos apontam a presença de anemia, infecções recorrentes e capacidade de agregação comprometida devido a trombocitopenia, observada no hemograma, mostrando também leucocitose com predomínio de células imaturas (blastos)¹¹.

4.2 Diagnóstico e Tratamentos

Os sinais e sintomas da LMA devem ser diagnosticados de forma rápida, para que o tratamento seja adequado. Em vista disso, o diagnóstico da LMA pode ser realizada pela hemograma e mielograma, bem como, pela citogenética, imunofenotípica e de biologia molecular, assumindo a importância das mutações envolvidas¹⁸.

O hemograma completo é uma análise que examina os diferentes tipos de células sanguíneas, permitindo identificar alterações no número e aparência que auxiliam no diagnóstico da leucemia mieloide aguda (LMA). Nessa condição, é possível observar a presença de glóbulos brancos imaturos no sangue, bem como

uma quantidade insuficiente de células vermelhas e plaquetas. Muitas das células brancas sanguíneas são mieloblastos, que são células imaturas normalmente não encontradas na corrente sanguínea e que não funcionam adequadamente. A determinação da porcentagem de blastos na medula óssea ou no sangue é de extrema relevância, sendo necessário que haja, pelo menos, 20% de blastos presentes para o diagnóstico preciso da LMA¹⁹.

Além das alterações típicas da LMA, o hemograma pode identificar anemia (redução do número de glóbulos vermelhos), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) e leucocitose com predomínio de células imaturas. Essas anormalidades hematológicas são indícios importantes que auxiliam no diagnóstico e na diferenciação da LMA de outras doenças hematológicas. A redução de plaquetas ou plaquetopenia está presente na maioria dos casos de LMA. Embora esses resultados possam sugerir a presença de leucemia, o diagnóstico não é confirmado apenas baseado na contagem e observação das células sanguíneas. Além do mais, é essencial realizar um estudo das células da medula óssea para uma avaliação clara¹⁹.

Na leucemia mieloide aguda (LMA), a medula óssea geralmente apresenta um aumento no número de células (hipercelularidade) devido à presença de blastos. Ao analisar a morfologia celular, é crucial distinguir os diferentes tipos celulares, como os mieloblastos, que podem ser classificados em três tipos: Tipo I, caracterizado por mieloblastos com cromatina frouxa, nucléolos proeminentes e citoplasmas sem grânulos; Tipo II, similar ao Tipo I, mas com a presença de 1 a 15 grânulos azurófilos; e Tipo III, que exibe uma área correspondente ao complexo de Golgi e numerosos grânulos azurófilos. Essa análise detalhada das características celulares é fundamental para o diagnóstico preciso da LMA²⁰.

O mielograma ou aspirado de medula óssea, desempenha um papel essencial no diagnóstico da LMA. Trata-se de um exame invasivo em que uma amostra da medula óssea é obtida geralmente a partir da parte posterior do osso ilíaco ou, em alguns casos, do osso esterno. Esse exame permite a análise direta das células presentes na medula óssea, oferecendo informações detalhadas sobre sua morfologia, maturação e proporção de células leucêmicas em relação às células normais. É a partir dessa análise microscópica que os especialistas podem confirmar o diagnóstico da LMA e identificar subtipos específicos da doença²⁰.

Na LMA, o mielograma frequentemente revela uma alta quantidade de blastos na medula óssea, em comparação com o número reduzido de células normais. Essa presença abundante de blastos é um dos critérios principais para confirmar o diagnóstico de LMA. Além do mais, a análise morfológica dos blastos pode fornecer informações valiosas para a classificação da doença em diferentes subtipos, o que é importante para o prognóstico e planejamento do tratamento. Além da contagem e morfologia dos blastos, o mielograma possibilita a avaliação de outros componentes da medula óssea, como as células vermelhas (eritroblastos), células brancas maduras (granulócitos) e plaquetas (megacariócitos). Alterações nesses componentes podem ajudar a entender a extensão da doença e sua repercussão no funcionamento normal da medula óssea. Além disso, durante o mielograma, os mieloblastos podem exibir bastões de Auer e apresentar resultados positivos em reações enzimáticas-citoquímicas, como a peroxidase, o negro de Sudam ou a Naftil-cloro-acetato esterase²⁰.

O exame de citogenética é de extrema importância no diagnóstico e manejo da LMA. É uma técnica que estuda a estrutura, função e hereditariedade dos cromossomos presentes nas células, incluindo as células leucêmicas. Portanto, na LMA, muitos casos apresentam alterações cromossômicas específicas que são características da doença. Essas alterações podem ser observadas através dessa análise e são cruciais para classificar a LMA em diferentes subtipos, o que é essencial para determinar o prognóstico do paciente e selecionar a terapia mais adequada²¹.

Algumas das alterações cromossômicas comuns encontradas na LMA incluem translocações, deleções e mutações genéticas, como por exemplo, a translocação t(15;17) que é associada à leucemia promielocítica aguda (LPA) e resulta no gene PML-RARA, enquanto a translocação t(8;21) está relacionada à LMA com maturação e envolve o gene RUNX1-RUNX1T1. A identificação dessas alterações cromossômicas específicas é importante para o prognóstico, uma vez que algumas delas estão associadas às melhores respostas ao tratamento e maiores chances de cura. Ainda, a citogenética pode ajudar a monitorar a resposta ao tratamento ao longo do tempo e detectar possíveis recidivas da doença. Ademais nas alterações cromossômicas específicas, a citogenética também pode fornecer informações sobre a ploidia (número de conjuntos de cromossomos) das células leucêmicas, o que influencia no prognóstico e o tratamento²¹.

Nessa mesma vertente, dentro do diagnóstico, a citoquímica é uma técnica laboratorial usada no diagnóstico da LMA para avaliar a atividade de certas enzimas nas células leucêmicas. Esse exame é realizado no aspirado de medula óssea ou no sangue periférico obtido do paciente. Na LMA, a citoquímica é especialmente útil para identificar características específicas das células leucêmicas que podem auxiliar na confirmação do diagnóstico e na classificação da doença em subtipos distintos. O exame permite detectar a presença ou ausência de enzimas específicas dentro das células leucêmicas, o que pode ajudar os profissionais a diferenciar os tipos de células envolvidas na LMA²¹.

Existem corantes específicos utilizados na citoquímica que reagem com as enzimas presentes nas células, produzindo mudanças de cor ou padrões específicos quando observados ao microscópio. Essas mudanças de coloração podem fornecer informações importantes sobre o estágio de maturação das células leucêmicas, bem como suas características morfológicas. Por exemplo, a atividade da mieloperoxidase (MPO) é comumente avaliada pela citoquímica na LMA. A MPO é uma enzima que está presente em células mielóides normais, mas pode estar ausente ou reduzida em alguns subtipos de LMA. A detecção ou não de MPO nas células leucêmicas é uma das informações relevantes para o diagnóstico diferencial e classificação da doença²¹.

Nesse método de diagnóstico também pode ser útil para avaliar a diferenciação entre diferentes subtipos de LMA, como a leucemia promielocítica aguda (LPA), que apresenta grânulos de *Auer* característicos nas células leucêmicas. Essas características morfológicas e citoquímicas específicas ajudam a confirmar a suspeita clínica da LMA e a direcionar o tratamento apropriado. É importante ressaltar que a citoquímica é apenas um dos muitos exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da LMA. Ela é frequentemente combinada com outros exames, como a citometria de fluxo, imunohistoquímica, citogenética e testes moleculares, para proporcionar uma avaliação completa e precisa da doença, permitindo assim o tratamento mais adequado para o paciente²¹.

Ademais, entre os métodos de diagnóstico das leucemias, são utilizados a citometria de fluxo e o exame Imunohistoquímico. A citometria de fluxo é realizada por um dispositivo que faz a contagem exata de milhares de células individualmente, sendo essencial para um tratamento eficiente da doença. Na LMA, a citometria de fluxo desempenha um papel importante no diagnóstico, classificação e

monitoramento da doença. O procedimento básico da citometria de fluxo consiste em passar uma suspensão de células através de um fluxo de líquido em uma corrente contínua. À medida que as células passam por um feixe de laser, elas emitem sinais fluorescentes devido aos marcadores específicos presentes em sua superfície. Esses sinais são capturados e analisados por detectores, permitindo que cada célula seja rapidamente identificada e classificada com base em seus marcadores²⁰.

Para a LMA, a citometria de fluxo é usada para avaliar as características das células leucêmicas presentes no sangue periférico, na medula óssea ou em outras amostras biológicas. Ela permite identificar e quantificar as células leucêmicas imaturas (blastos) e compará-las com as células normais do sangue e da medula óssea. Aliás, a citometria de fluxo é usada para analisar a expressão de marcadores de superfície específicos nas células leucêmicas. Esses marcadores podem ajudar a diferenciar subtipos específicos de LMA e fornecer informações adicionais sobre o comportamento das células leucêmicas [20]. Além do diagnóstico inicial, a citometria de fluxo pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento ao longo do tempo. As mudanças na proporção de células leucêmicas em relação às células normais podem ser acompanhadas para avaliar a eficácia do tratamento e detectar possíveis recidivas da doença²⁰.

Já, o exame Imunohistoquímico utiliza anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes para analisar as células do sangue ou amostras da medula óssea. O exame imunohistoquímico é uma técnica utilizada para analisar as características e a expressão de proteínas específicas nas células da medula óssea ou em outras amostras de tecido obtidas do paciente com LMA. Na LMA, o exame imunohistoquímico é especialmente útil para complementar o diagnóstico e ajudar a distinguir diferentes subtipos da doença. É frequentemente realizado em amostras de biópsia de medula óssea ou de linfonodos, onde as células leucêmicas estão presentes em maior quantidade²⁰.

No contexto da LMA, o exame imunohistoquímico pode ser utilizado para detectar a presença de antígenos e proteínas características de diferentes subtipos de células leucêmicas auxiliando na confirmação do tipo específico da LMA e diferenciá-la de outras doenças que possam apresentar características semelhantes. O exame ainda fornece informações adicionais sobre o grau de maturação das células leucêmicas e sua relação com outras células presentes na medula óssea ou

no tecido examinado. Como os anteriores, o exame imunohistoquímico é geralmente realizado em conjunto com outras técnicas de diagnóstico, como a citometria de fluxo, a citoquímica e a citogenética, para fornecer uma avaliação abrangente e precisa da LMA²⁰.

Outros exames relevante para o diagnóstico da LMA são a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que é muito sensível e permite detectar cromossomos pequenos mesmo em poucas células leucêmicas, e a Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH), que utiliza corantes fluorescentes para identificar alterações cromossômicas específicas. Esses métodos de diagnóstico têm papel fundamental na classificação da LMA de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da classificação FAB (*French-American-British*), que considera imunofenotipagem, cariótipo e rearranjo gênico (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação FAB da LMA, Imunofenotipagem, Cariótipo e Rearranjo Gênico.

TIPO	DESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA	FENOTIPAGEM	CARIÓTIPO	PROGNÓSTICO	REARRANJO GÊNICO
M1	Sem maturação	20%	13,33	inv(3)	Desfavorável	EVI1 BCR/ABL
M2	Com maturação	30%	13,33	t(9;22)	Bom	ETO/AML1
M3	Promielocítica e var. microangular	8%	13,33	t(8;21)	Bom	PML/RARA
M4	Mielomonocítica	28%	13, 14, 11b, 15	t(15;17)	Bom	CBFB/MYH11
M5	Monocítica α-sem maturação β-com maturação	10%	14, 11b, 15	inv(16)	Desfavorável	MLL
M6	Eritroleucemia	4%	Glicoforina A	t(11)(q23)	Desfavorável	
M7	Megacarioblástica	<5%	41		Desfavorável	
M0	Minimamente diferenciada	<5%	13, 33, 34		Desfavorável	

Fonte: Classificação FAB (*French-American-British*) apud Schoch, Haferlach (2002).

O PCR é uma técnica laboratorial poderosa que desempenha um papel importante no diagnóstico e monitoramento da LMA. É utilizada para amplificar e detectar pequenos segmentos de material genético, como o DNA, presente nas células leucêmicas. A PCR, na LMA, é frequentemente utilizada para detectar mutações genéticas específicas que são características de certos subtipos da doença. Essas mutações podem estar associadas a diferentes prognósticos e

respostas ao tratamento, tornando a identificação dessas alterações genéticas essencial para um tratamento personalizado e adequado para cada paciente²⁰.

A PCR é uma técnica altamente sensível e específica, permitindo a detecção de mutações mesmo em quantidades muito pequenas de células leucêmicas. Isso é particularmente útil no diagnóstico precoce da LMA e no monitoramento da resposta ao tratamento ao longo do tempo. Além disso, a PCR pode ser usada para detectar a presença residual de células leucêmicas após o tratamento inicial. Essa análise é conhecida como PCR em tempo real ou PCR quantitativa e permite quantificar a quantidade de células leucêmicas remanescentes após a terapia. A detecção de uma carga residual de células leucêmicas pode indicar a necessidade de terapias adicionais ou o risco de recidiva da doença²⁰.

Por fim, a hibridização fluorescente in situ (FISH) é uma técnica molecular adicional empregada no diagnóstico e acompanhamento da LMA. Essa técnica é especialmente útil para identificar alterações cromossômicas específicas que são características de certos subtipos da doença. Na LMA, as translocações cromossômicas são alterações genéticas comuns que podem estar associadas a diferentes tipos de LMA. A *FISH* permite detectar e visualizar essas translocações diretamente nas células, utilizando sondas fluorescentes que se ligam a sequências específicas de DNA nas regiões cromossômicas de interesse²².

A técnica de *FISH* envolve a aplicação das sondas fluorescentes às células da medula óssea ou do sangue periférico em amostras do paciente. As sondas fluorescentes se ligam às sequências de DNA-alvo específicas, produzindo sinais fluorescentes que podem ser observados através de um microscópio de fluorescência. Com a *FISH*, é possível identificar a presença de translocações específicas em células leucêmicas, fornecendo informações importantes para o diagnóstico, classificação e prognóstico da LMA, como por exemplo, a translocação t(15;17) que é uma característica da LPA, e sua detecção por *FISH* é fundamental para confirmar o diagnóstico dessa forma específica de LMA²².

Ainda, a *FISH* também é usada para monitorar a resposta ao tratamento e a presença de células leucêmicas residuais após a terapia inicial. Por ser uma técnica altamente sensível e específica, permite a detecção de alterações cromossômicas mesmo em baixas quantidades de células leucêmicas. Essa capacidade de detecção precisa torna a técnica uma ferramenta valiosa no diagnóstico e

acompanhamento da LMA, contribuindo para um tratamento mais personalizado e eficaz para os pacientes²².

Com um diagnóstico preciso, o tratamento se torna satisfatório. Os tratamentos para LMA são: Quimioterapia, Radioterapia e Transplante de medula óssea nos casos infanto-juvenil. A quimioterapia é o tratamento principal para muitas leucemias, utilizando drogas antitumorais para destruir as células leucêmicas. É um tratamento que pode causar efeitos adversos como náuseas, vômitos e queda na contagem de células sanguíneas. Na fase de Indução, são utilizados quimioterápicos como Citarabina e Antraciclinas para eliminar células leucêmicas do sangue. A quimioterapia pode causar a síndrome de *lise* tumoral, mas pode ser evitada com a ingestão adequada de líquidos e medicamentos apropriados²².

A radioterapia é um tratamento utilizado no combate ao câncer, que consiste na aplicação de radiação ionizante para reduzir o tamanho dos tumores e eliminar as células cancerígenas. O plano de tratamento é personalizado para cada caso, considerando o tipo de leucemia e a idade do indivíduo. É uma abordagem eficaz, especialmente para tumores sólidos, mas pode ser usada em leucemias e linfomas. No entanto, é aplicada com cuidado devido aos possíveis efeitos adversos nos tecidos e órgãos em desenvolvimento. Os efeitos colaterais da radioterapia podem incluir fadiga, náuseas, vômitos e reações cutâneas, e alguns efeitos podem surgir semanas após o término do tratamento. A radioterapia é uma ferramenta valiosa no combate ao câncer, mas a atenção aos efeitos a longo prazo é importante para garantir a saúde e bem-estar dos pacientes^{23, 24}.

O transplante de medula óssea (TMO) é uma técnica terapêutica empregada no tratamento de certas doenças hematológicas. Nesse procedimento, a medula óssea doente é substituída por células saudáveis, com o objetivo de reconstituir uma medula óssea saudável. O procedimento pode ser alogênico, com doador de outro indivíduo, ou autogênico, com a medula do próprio paciente. A realização de testes de compatibilidade é essencial para evitar rejeição. O TMO pediátrico é frequentemente feito com medula óssea como fonte de células para transplante. O procedimento tem avançado nas últimas décadas, com melhorias significativas nos resultados devido aos avanços no cuidado de suporte aos pacientes. No entanto, complicações imunológicas e efeitos tardios do TMO ainda representam desafios a serem superados para alcançar resultados ainda mais bem-sucedidos no tratamento das doenças hematológicas em crianças²².

CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura sobre leucemia mielóide aguda e seus métodos de diagnóstico pode-se compreender mais profundamente sobre essa doença complexa e grave. Este estudo permitiu explorar diversos aspectos da LMA, desde a sua epidemiologia e características clínicas até os métodos de diagnósticos, aspectos celulares relevantes e tratamentos.

Portanto, o diagnóstico preciso da LMA é essencial para a escolha do tratamento adequado e obtenção de melhores resultados para o pacientes. As diferentes abordagens diagnósticas incluem a análise do sangue periférico, aspirado de medula óssea (mielograma), citometria de fluxo, biópsia de medula óssea e exames citogenéticos e moleculares. Cada um desempenha um papel crucial na identificação da doença e na determinação de subtipos específicos da LMA.

Os aspectos celulares também desempenham um papel fundamental no diagnóstico da LMA. Assim, compreende-se a importância da morfologia dos blastos mielóides, a detecção de alterações citogenéticas e a identificação de mutações genéticas específicas que podem fornecer informações valiosas sobre o prognóstico e o tratamento dos pacientes. No entanto, novas pesquisas são necessárias para identificar biomarcadores precisos, que possam auxiliar no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS

- 1 INCA. Leucemias. Instituto Nacional de Câncer. 2022. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>. Acessado em 27 de junho de 2023.
- 2 LADINES-CASTRO, W. et al. Morphology of leukaemias. *Revista Médica del Hospital General de México*, v. 79, n. 2, p. 107-113, 2016.

- 3 LOPES, L. P.; SANTOS, C. S.; SEVERINO, G. S.; FREITAS, T. R.; CAETANO, I. M.; VAROTTI, F. P.; ANDRADE, S. N. Approaches to treatment of acute myeloid leukemia: integrative review. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 2, p. 9586-9601, 2022.
- 4 SILVA, G. C. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v. 42, n. 2p. 77-84, 2006.
- 5 AMERICAN CANCER SOCIETY. O que causa a leucemia mieloide crônica?. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html>. Acessado em: 27 de junho de 2023.
- 6 ALLEGRA, C. J. et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *Journal of Clinical Oncology*. v. 34, n. 2, p. 179-185, 2016.
- 7 BOUZADA, H. F. A.; DAMASCENO, A. K.; POUBEL, C. A. P.; AGUIAR, T. F.; SCHRAMM, M.; MELLO, F. V.; et al. Estudo da ativação oncogênica de FLT3 em pacientes com leucemia mielóide aguda. *Hematol Transfus Cellular Therapy*. v. 44, n. S2, p. S1-S689, 2022.
- 8 SHALLIS, R. M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. v. 36, p. 70-87, 2019.
- 9 PETERS, J. M.; ANSARI, M. Q. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. v. 135, n. 1, p. 44-54, 2011.
- 10 SANTOS, M.F.; JESUS, G. P.; FERRERA, L. P.; FRANÇA, R. F. Leucemia Mielóide, Aguda e Crônica: Diagnóstico e possíveis tratamentos. *Revista Saúde em Foco*. 2019.
- 11 VAKITI, A. et al. *Acute Myeloid Leukemia*. Treasure Island: Statpearls. 2022.
- 12 AMERICAN CANCER SOCIETY. Acute myeloid leukemia early detection, diagnosis, and types. American Cancer Society. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging.html>. Acessado em 30 de junho de 2023.
- 13 ARBER, D. A.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.
- 14 SANTOS, G. C. A.; CORDEIRO, N. M. IMMUNOPHEOTYPE IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA. *Revista Brasileira de Biomedicina*. v. 1, n. 1, p. 27-43, 2021.

- 15 TAMAMYAN, G.; KADIA, T.; RAVANDI, F.; BORTHAKUR, G.; CORTES, J.; JABBOUR, E. et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Crit Revista de Oncologia e Hematologis*. v. 110, p. 20-34, 2017.
- 16 ABRALÉ (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Leucemia Mielóide). *Aguda em Crianças*. 2023. Disponível em: <[https://www.abrale.org.br/doencas/cancerinfantil/leucemias/lma/# 1582312292611-7371809f-b768](https://www.abrale.org.br/doencas/cancerinfantil/leucemias/lma/#1582312292611-7371809f-b768)>. Acessado em: 27 de junho de 2023.
- 17 LIMAM, C.; SILVA, D. B.; FREUND, A. P. F.; DACOREGIO, J. S.; COSTA, T. E. J. B.; COSTA, I. et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Journal of Pediatrics*. v. 92, n. 3, p. 283-289, 2016.
- 18 MEDINGER, M. et al. Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie. *Therapeutische Umschau*. v. 76, n. 9, p. 481-486, 2019.
- 19 FERRARA, F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. v. 5, p. 443-450, 2004.
- 20 TRESSO, M. Métodos diagnósticos da Leucemia mielóide aguda. 2015. Monografia (Pós-Graduação Lato Sensu Hematologia e Banco de Sangue). Academia de Ciências e Tecnologia - São José do Rio Preto – SP. 2015.
- 21 STABER, P. B. et al. Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia. *Oncogene*. v. 23, n. 4, p. 894-904, 2004.
- 22 AMERICAN CANCER SOCIETY. Tratamento Típico da Leucemia Mielóide Aguda (Exceto APL). 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/typicaltreatment-of-aml.html>>. Acessado em: 27 de junho de 2023..
- 23 JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL. Radioterapia para câncer infantil. Jude Children's Research Hospital. 2022. Disponível em: <<https://together.stjude.org/pt-br/diagn%C3%B3stico-tratamento/tratamento/radioterapia.html>>. Acessado em: 27 de junho de 2023.
- 24 SILVA, K. A.; DASSI, N.; MICHALOWSKI, M. B.; DAUDT, L. E. Efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Boletim Científico Pediátrico*. v. 5, n. 3, p. 87-91, 2016.