

## Quadro Clínico de Leucemia Linfoblástica Aguda

### Acute Lymphoblastic Leukemia Clinic

Geyse Rodrigues Cordeiro<sup>1</sup>

---

#### RESUMO

**Objetivo:** Analisar os sinais, sintomas e os valores do hemograma de paciente em fase de investigação e posteriormente o diagnóstico definitivo, por meio do mielograma, de leucemia linfoblástica aguda (LLA). **Métodos:** Foi realizado acompanhamento em paciente de 9 anos, sexo masculino, com diagnóstico da LLA confirmado em exame de imunofenotipagem, observando a interação com imunoterápicos, os efeitos colaterais e a resposta medular ao transplante de medula óssea allogenico aparentado no ano de 2021/2022; análise dos exames feitos durante este período e relatos reportados pela tutora legal do paciente, acoplado à devida revisão bibliográfica. **Resultados:** Prevalência de anemia durante todo o tratamento. Leucocitose passa a leucopenia com uso de quimioterápicos. Leucopenia chega a zerar a contagem de glóbulos brancos de tão baixa. Plaquetopenia oscila com a normalidade durante o tratamento. **Conclusão:** Os quimioterápicos contribuem para a diminuição de células imaturas no sangue periférico, diminuindo drasticamente as células de defesa, deixando o paciente mais suscetível a doenças virais, bacterianas e fungos, além de ser um processo de alta toxicidade medicamentosa, mas apesar de sua agressividade biológica, ainda se mostra eficiente no tratamento de leucemias.

**Palavras-Chave:** Leucemia linfóide aguda. Citoquímica. Imunofenotipagem.

---

#### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the signs, symptoms and blood count values of a patient in the investigation phase and later the definitive diagnosis, by means of myelogram, of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** A 9-year-old male patient with a diagnosis of allconfirmed on immunophenotyping examination was performed, observing the interaction with immunotherapeutics, side effects and medullary response to related allogenic bone marrow transplantation in 2021/2022; analysis of the tests performed during this period and reports reported by the patient's legal guardian, coupled with the due literature review. **Results:** Prevalence of anemia throughout treatment. Leukocytosis passes leukopenia with chemotherapy. Leukopenia even zeros the white blood cell count so low. Platelet penita fluctuates with normality during treatment. **Conclusion:** Chemotherapy results in the reduction of immature cells in peripheral blood, drastically decreasing defense cells, leaving the patient more susceptible to viral, bacterial and fungal diseases, besides being a process of high drug toxicity. But despite its biological aggressiveness, it is still efficient in the treatment of leukemias.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia. Cytochemistry. Immunophenotyping.

---

## INTRODUÇÃO

A leucemia é oriunda das células hematopoiéticas possuindo, portanto, início na medula óssea e posteriormente invade o sangue periférico, podendo atingir vários órgãos do paciente. Existem quatro tipos principais de leucemias: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA); Leucemia Mielocítica Aguda (LMA); Leucemia Linfocítica Crônica (LLC); Leucemia Mielocítica Crônica (LMC) (HAMERSCHLAK N, 2008).

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é conhecida como uma doença hematológica maligna que apresenta uma diversidade de sintomas e de evolução clínica. No entanto, caracterizam-se principalmente pela linfocitose, uma proliferação desordenada de glóbulos brancos, que é originada por desajustes relacionados a medula óssea e ao timo, impedindo a produção de plaqueta e glóbulos vermelhos (CAVALCANTE et al, 2017).

A LLA, especialmente em crianças abaixo dos 5 anos, é a mais comum, representando cerca de 80% de todas as leucemias nessa faixa etária (INCA, 2017). Ela é derivada de várias alterações genéticas que ocorrem nas células sanguíneas progenitoras que darão origem à célula T ou B, incluindo mutações que permitem às células capacidade ilimitada de auto renovação. Além do acúmulo de alterações na estrutura ou expressão de certos genes vitais, outros fatores podem influenciar a susceptibilidade individual, tais como grupo étnico, idade, sexo e infecções virais (PUI CH, 2008).

A LLA pode ser classificada, de acordo com o imunofenótipo, como derivada de precursores de células B em torno de 70 % dos casos, precursores de células T em 15% e de células B e T em menos de 5%. Crianças com idade inferior a 18 meses ou maiores que dez anos igualmente têm pior prognóstico (USP, 2010). O tratamento completo das LA deve considerar a imunofenotipagem, a citogenética, a contagem inicial de glóbulos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso central, testículos e gânglios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PEDROSA F, et al., 2002).

O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Os protocolos são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e continuação ou manutenção da remissão (PEDROSA F, et al., 2002).

Cerca de 60% dos pacientes apresentam leucemia superior a 100.000/mm<sup>3</sup>. Entretanto, 25% dos pacientes com LLA são leucopênicos leucócitos abaixo de 4.000/mm<sup>3</sup>. Nos casos com leucocitose, os linfoblastos são as células predominantes e são observadas também sobras nucleares ou manchas de Gumprecht. Por outro lado, os indivíduos leucopênicos podem apresentar linfoblastos em pequeno número ou ausentes, situações denominadas por alguns autores “aleucemica”.

## Métodos

Paciente Y.G.W.T, 9 anos, no dia 16 de novembro de 2021 relata dor no joelho esquerdo, sem aparente contusão. Sete dias depois reclama de dores em outras articulações como cotovelo, mãos e quadril; com edema aparente nos dedos das mãos (Figura 1). Evoluindo para um quadro febril no dia seguinte (38,5°C). Realizados alguns exames laboratoriais iniciais, sem alterações relevantes, o prognóstico foi de sinovite transitória, sendo medicado com amoxicilina + clavulanato por 10 dias e ibuprofeno por 5 dias. No oitavo dia de tratamento da sinovite, o paciente apresenta manchas avermelhadas pelo corpo (figura 2), onde retorna ao médico em 13 de dezembro de 2021, após o tratamento de sinovite, com melhora no quadro, porém com edema de pequenas articulações e maculas em tronco. Com histórico familiar materno e paterno de doenças reumáticas, o mesmo é encaminhado para um médico de reumatologia com suspeita de Lúpus Eritematoso Sistêmico. No dia 15 de dezembro de 2021 o paciente consultou com um reumatologista e iniciou uma investigação mais aprofundada, onde realizou exames de marcadores reumatológicos, repetiu exames de triagem laboratorial e fez avaliação com outros especialistas como oftalmologista e cardiologista. Em razão das fortes dores, foi prescrito uma injeção Beta30 e flanax 8/8h até a chegada dos exames.

Figura 1: Edema nas articulações dos dedos.



Fonte: Geysse R Cordeiro, 2022.

Figura 2 - Manchas pelo corpo, estágio inicial de LLA.



Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

Figura 3 - Manchas pelo corpo, estágio inicial de LLA.



Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

Os resultados foram saindo gradativamente com os seguintes pareceres: hemograma realizado em 16 de dezembro de 2021 apresentava Leucocitose em  $16.800/\text{mm}^3$ , sem mais alterações. Os resultados laboratoriais com alterações foram o PCR  $12,00 \text{ mg/L}$  e LDH  $792 \text{ U/L}$ . Os demais exames laboratoriais se encontravam inalterados, tal como os pareceres dos especialistas. Tudo estava dentro de uma aparente normalidade, no entanto, o paciente seguia com edemas nas articulações, vermelhidão pelo corpo e dores latentes. No dia 28 de janeiro de 2022 todos os resultados já haviam saído, e o reumatologista está para fechar diagnóstico como artrite juvenil idiopática de origem sistêmica, visto que os exames não apontaram ser nenhuma doença reumatológica. No entanto, antes o reumatologista decide encaminhar o paciente para o hematologista, no intuito de realizar o exame do

mielograma, o que lhe traria clareza para iniciar o tratamento reumatológico. Ao passo em que o paciente aqui apresentou esplenomegalia, vômitos, cansaço, não conseguia se alimentar e as dores intensificaram.

O médico hematologista, baseado nas primeiras informações e exames, não suspeita de uma doença hematológica, mas bastou o resultado do hemograma para que se configurasse uma doença hematológica. (Figura 4)

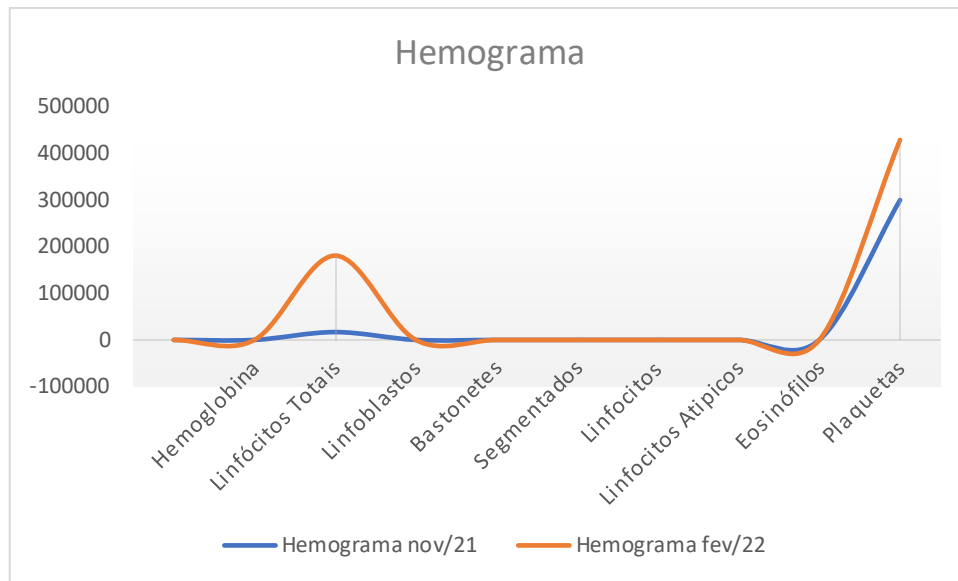
Figura 4 – Primeiro exame laboratorial com indicador de LLA.

HEMOGRAMA COMPLETO			
Material: Sangue EDTA Coletado em: 02/02/2022 09:07 Método: Citometria Laser Autom. ABBOTT			
		Valores de Referência:	
<b>SERIE VERMELHA</b>			
HEMÁCIAS	3,36 milhões/mm <sup>3</sup>	4,1 a 5,1 milhões/mm <sup>3</sup>	
HEMOGLOBINA	7,7 g/dl	10,6 a 14,5 g/dL	
HEMATOCRITO	25,70 %	32 a 43 %	
V. C. M.	76,49 fL	80 a 102	
H. C. M.	22,92 pg	27 a 32	
C. H. C. M.	29,96 g/dl	30 a 35	
RDW	18,90 %	11,0 a 14,0 %	
PLAQUETAS	129.000 /mm <sup>3</sup>	140.000 a 400.000 /mm <sup>3</sup>	
PDW	18,7 %	8,0 a 18,0 %	
<b>SERIE BRANCA</b>			
LEUCÓCITOS TOTAIS	164.000 /mm <sup>3</sup>	4.100 a 10.000 /mm <sup>3</sup>	
BLASTOS	8,0 %	13.120 /mm <sup>3</sup>	0 /mm <sup>3</sup>
BASTONETES	0,0 %	0 /mm <sup>3</sup>	0 a 5 %
SEGMENTADOS	8,0 %	13.120 /mm <sup>3</sup>	40 a 70 %
EOSINÓFILOS	1,0 %	1.640 /mm <sup>3</sup>	0 a 5 %
BASÓFILOS	2,0 %	3.280 /mm <sup>3</sup>	0 a 3 %
LNFOCITOS	71,0 %	116.440 /mm <sup>3</sup>	20 a 50 %
LNFOCITOS ATÍPICOS	7,0 %	11.480 /mm <sup>3</sup>	0 a 1 %
MONÓCITOS	3,0 %	4.920 /mm <sup>3</sup>	2 a 10 %

Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

O diagnóstico laboratorial apresenta no hemograma alterações significativas com presença de linfoblastos, leucocitose, anemia e plaquetopenia. Um hemograma típico de LLA. A partir desse resultado, o hemograma norteia o médico de que é o momento de fazer a imunofenotipagem. O hemograma nunca fecha diagnóstico, mas otimiza tempo. É de notório interesse observar o hemograma inicial (sem alterações) e o resultado do hemograma que aponta para a LLA; foram quarenta e sete dias entre um exame que tão somente apontava uma leucocitose e um exame completamente alterado (Figura 4).

Figura 5 - Alteração com pico em Hemoglobina, Linfócitos Totais, Linfoblastos, eosinófilos e plaquetas, desde o hemograma inicial de sinais e sintomas até as manifestações clínicas.



Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

Nesse momento o paciente é de imediato encaminhado para o hospital do câncer, onde fica hospitalizado e é realizado diversos exames, incluindo a imunofenotipagem de sangue periférico. Deu-se início com antibióticos e prednisona (primeiro quimioterápico). Por conseguinte, tem-se o resultado no dia 07 de fevereiro de 2022, diagnóstico de LLA-T.

Figura 6 - Resultado da primeira Imunofenotipagem por Citometria de fluxo.

**IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO**  
 Material: Sangue Coletado em: 04/02/2022 14:09

Informações técnicas:  
 Imunofenotipagem por citometria de fluxo em equipamento com 10 cores e 12 parâmetros (Beckman Coulter).  
 Foram utilizados anticorpos marcados com fluorocromos para pesquisa dos seguintes antígenos: CD1a, CD2, CD3 (CD3 membrana), cCD3 (CD3 citoplasmático), CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD13, CD33, CD34, CD45, cCD79a (CD79a citoplasmático), CD99, CD117, cMPO (Mieloperoxidase citoplasmática), nTDT (TdT nuclear).

Resultado:  
 Foram analisadas as células com baixa complexidade interna e expressão fraca de CD45. Estas células correspondem aos blastos, representam 85,7 das células totais analisadas e apresentam o seguinte fenótipo:  
 Positivos.....: CD2 (moderado), cCD3 (parcial), CD5 (moderado), CD7 (moderado), CD8 (fraco), CD10 (moderado), CD33 (heterogêneo), CD34 (forte), CD45 (fraco), CD99 (forte), nTDT (fraco).  
 Negativos.....: CD1a, CD3, CD4, CD13, cCD79a, cMPO, CD117.  
 Conclusão.....: Leucemia Linfoblástica T.

Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

As LLAs de linhagem T dividem-se em três subgrupos, de acordo com os antígenos de diferenciação correspondentes aos níveis de diferenciação intratímica normal: LLA pré-T, T-intermediário e maduro. O fenótipo T está presente em 25% dos adultos e 15% das

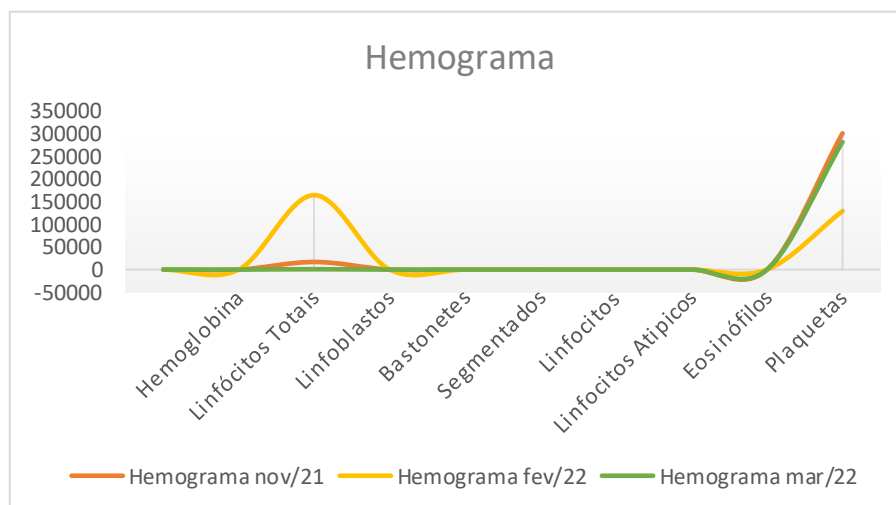
crianças com LLA, e ocorre com grande frequência em indivíduos do sexo masculino, estando associado a elevada leucometria por ocasião do diagnóstico, massa mediastínica e envolvimento no SNC.

Tabela1. Classificação das LLA-T por Imunofenótipo.

<b>LLA-T precoce</b>
* CD7+, CD3+(citoplasma); CD3- (superfície); CD4- e CD8-
<b>LLA-T intermediária</b>
* CD3+(citoplasma); CD3- (superfície); CD4+ e CD8+ e CD1a+
<b>LLA-T tardia</b>
* CD3+ (superfície); CD1a-; e CD4+ ou CD8+

Sem resposta ao primeiro quimioterápico (prednisona), o paciente entra para um quadro de alto risco e inicia com outro quimioterápico, doxorrubicina (D+5), seguindo o protocolo BFM. Paciente seguiu internado por 13 dias em tratamento ambulatorial. Foi passado cateter power picc em MSD no paciente e o mesmo recebeu alta, seguindo as orientações e medicações. Em 22 de fevereiro retorna para coleta de líquido e primeira dose de quimioterapia; em 26 de fevereiro recebe a segunda dose de quimioterápico pegaspergase; em 02 de março retorna para exames de rotina e quimioterapia, onde apresenta início de desconforto oral e progride para um quadro de mucosite.

Figura 7 – Uma retomada a normalidade após uso do quimioterápico doxorrubicina. Mantendo um quadro anêmico com anisocitose.



Fonte: Geyse Rodrigues Cordeiro, 2022.

Figura 8 – Mucosite  
(condição muito comum em pacientes oncológicos)



Fonte: Geysel Rodrigues Cordeiro, 2022.

Paciente evoluiu o quadro para uma leve taquicardia (150bpm), e apresentava baixa ingestão alimentar. Voltou a ser internado devido ao mal-estar e passou a fazer tratamento odontológico e nutricional, obtendo sucesso na melhora da mucosite após dois dias de laserterapia. Em 11 de março o quadro do paciente se agrava novamente, onde começa a apresentar espasmos involuntários em lábios, não conseguia se comunicar, porém respondia bem a comandos. Deu-se então a primeira crise convulsiva focal no paciente, que realizou uma bateria de exames laboratoriais e ressonância de crânio. Evoluiu para uma segunda crise convulsiva focal, seguida da terceira, sendo levado para UTI para um cuidado mais intensivo, onde já se suspeitava de infiltração de células tumorais no sistema nervoso central (SNC). Após a quarta crise convulsiva, os resultados da ressonância saíram e detectou um trombo em seio venoso esquerdo transversal (trombose cerebral), de imediato iniciou com anticoagulante enoxaparina, todavia, nos exames laboratoriais o fator de coagulação deu alterado e o paciente demonstrava baixo fibrinogênio, onde se fez necessário interromper o anticoagulante para evitar sangramento. Fez-se então uso de crio precipitado por três dias, totalizando quinze bolsas de sangue. Deu-se início a carbamazepina para crises convulsivas e suspendeu o quimioterápico pegaspargase do tratamento, com indícios de que possa ter sido o causador da trombose. Quadro do paciente se torna estável e recebe alta da UTI. Na Imunofenotipagem mais recente realizada, apresentava 8% de células tumorais após fase de indução, onde ele se torna possível paciente de transplante de medula óssea. Devido ao quadro do paciente, pulou um ciclo leve da quimioterapia e avançou para um ciclo mais pesado do BLOCO-HR1.



Durante o mês de março de 2022 o paciente apresentou momentos de febre, hepatite medicamentosa (hepatotoxicidade), fraqueza e dificuldade para andar, piora na mucosite, secreção local no cateter power picc, ao passo em que a cultura da ponta de cateter apresentou uma bactéria multirresistente sensível ao meropenem, a *serratia marcescens*. Foi realizado doppler venoso em membro superior direito, diagnosticado com trombose de veia cefálica. Apresentou também fungo em lesão oral. Com a nova imunofenotipagem, ainda está em 0,3% de células neoplásicas. No mês de abril o paciente seguiu entre idas e vindas ao hospital, onde colocou poth-a-cath novo e cateter central permanente. Iniciou o BLOCO-HR2 da quimioterapia. No mês de maio, o paciente é levado para outro hospital e inicia a triagem para possível transplante. Com mais um ciclo de quimioterapia, as células neoplásicas passam a ser 0,1%. O paciente começa a perder movimentos dos pés e dá-se início BLOCO-HR3 da quimioterapia e avaliação neurológica. Passando por uma série de exames e avaliações, em junho de 2022 o paciente já seria internado para o transplante halogênico por compatibilidade não aparentada, no entanto, houve inviabilidade por parte do doador. Em se tratando de um paciente que não tem irmãos, o pai passou a ser o doador viável para realização de transplante halogênico aparentado. No início de agosto de 2022 o paciente apresentou zero células neoplásicas e a medula poderia ser transplantada. Seguiu-se uma bateria de exames e avaliações durante o pré transplante, até que em 19 de agosto de 2022 o transplante ocorreu. Durante a infusão o paciente apresentou uma leve bradicardia, mas correu tranquilamente. Nos pós transfusão, foi passado sonda nasoenteral prevendo mucosites futuras, foi realizado um ciclo quimioterápico de ciclofosfamida; paciente também apresentou vômitos e febre, as mucosites vieram e foram controladas as dores das mesmas com morfina. Houve a necessidade de transfundir plaquetas e o paciente estava tomado antibióticos, pois tinha pseudomonas positiva na urina. Em 04 de setembro de 2022 a boa notícia veio, o transplante deu certo e a medula pegou. Teve retirada dos antibióticos e sonda, seguiu sob cuidados restritivos do hospital, até que em biópsia da pele foi confirmado a DECH (Doença do enxerto) e infecção pelo CMV (Citomegalovírus). Foi tratado os efeitos colaterais e doenças adquiridas, o paciente recebeu alta hospitalar e segue o mês de novembro de 2022 em casa, aos cuidados da mãe, com rotina regular e acompanhamento médico.

Figura 9 – Procedimentos durante o tratamento LLA.



Fonte: Geysel R Cordeiro, 2022.

## Resultado

A dinâmica em que se comporta a doença, embora tenha um perfil, não é sempre igual para todos os pacientes. A interação medicamentosa pode variar conforme o organismo do mesmo, bem como os protocolos padronizados podem sofrer alterações seguindo a resposta em que o paciente apresenta, ou não durante sua execução. O corpo responde com suas particularidades e o sistema imunológico de cada indivíduo se difere, aspectos estes que distânciam um tratamento de outro. O hemograma realizado nos primeiros sinais e sintomas não apontava alteração, de modo que, passados pouco mais de um mês, o hemograma passa a ser um indicador necessário durante a investigação da patologia e tratamento. Durante a interação medicamentosa, o paciente apresentou inicialmente um quadro anêmico, leucocitose, desvio a esquerda escalonado, seguindo para não escalonado, linfocitose e plaquetopenia. Mantendo constante a anemia, leucopenia e linfocitose, sem desvio a esquerda e retomada da normalidade das plaquetas, na interação dos primeiros quimioterápicos. Durante o tratamento houve leucopenia acentuada, zerando a contagem de glóbulos brancos. Durante todo o tratamento o hemograma se mostra necessário e eficaz como indicador de células imaturas no sangue periférico, evitando a necessidade de exames mais custosos periodicamente, sendo este feito em tempo oportuno seguindo as indicações do hemograma. Sinais e sintomas podem indicar qualquer patologia imaginável, portanto se faz necessário uma investigação aprofundada e eficiente à luz do diagnóstico.

## **REFERÊNCIA**

1. ANDRIOLO A. Medicina laboratorial. 2nd ed. Barueri, SP: Manole; 2008,120p
  2. FURLAN, J. L. Z. Leucemia Linfoide Aguda. Ciência News, 2017.
  3. HAMERSCHLAK N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. Jornal de Pediatria, 2008; 84 (4): 52-57
  4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
  5. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PEDROSA F, et al., 2002
  6. NAOUM F. A.; NAOUM P.C. Hematologia Laboratorial - Leucócitos 1 ed. Academia de Ciências e Tecnologia, São Jose do Rio Preto, 2006, pag.91-98
  7. PEDROSA F, LINS M. Leucemia linfoide aguda: uma doença curável. Rev. bras saúde matern. Infant., 2002; 2(1): 63-68
  8. PUI CH, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet, 2008; 371:1030-43.
  9. SANCHEZ, L. H. B. Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas. Academia de ciência e tecnologia, 2020.
  10. CORDEIRO, G.R. Acervo de fotos, 2022
- NAOUM F. A.; NAOUM P.C. Hematologia Laboratorial - Leucócitos 1 ed. Academia de Ciências e Tecnologia, São Jose do Rio Preto, 2006, pag.91-98