



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Laís da Silva Pereira Viana dos Santos

ANÁLISE CLÍNICO-MORFOLÓGICA DA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

Rio de Janeiro

2018

Laís da Silva Pereira Viana dos Santos

ANÁLISE CLÍNICO-MORFOLÓGICA DA LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador(a): Daniel Souza

Rio de Janeiro

2018

*Dedico esse trabalho a Elisangela,
Rosemberg e Leticia,
que acreditam
que eu sou capaz de conquistar o
mundo.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) por me proporcionar o acesso aos mais diversos conhecimentos, os quais são de suma importância para minha formação como profissional e pessoa.

Ao meu orientador, Daniel Souza, por ajudar a sistematizar minhas ideias.

À minha irmã Letícia, por ouvir durante extensos momentos sobre o câncer. E ser minha “aluna nº1”.

Aos meus pais, Elisangela e Rosemberg, e aos amigos por todo apoio.

E acima de tudo, agradeço a Deus por me capacitar.

*" Ao longo dos séculos, quem sofre dessa doença
foi submetido a quase todas as formas
concebíveis de experiência.
Os campos e florestas,
a farmácia e o templo
foram saqueados
em busca de algum tipo de alívio
para essa doença intratável.
Quase nenhum animal escapou
de dar a sua contribuição,
fosse com pele ou pelo,
dente ou unha,
timo ou tireoide,
fígado ou baço,
na vã busca de alívio. "*

—William Bainbridge (sobre a leucemia)

RESUMO

A leucemia linfóide crônica é o tipo de leucemia que afeta a produção e funcionalidade dos linfócitos B (ABRALE). E por conta da deficiência das imunoglobulinas o sistema imune prejudicado expande as possibilidades de infecções, responsáveis pelo maior número de óbitos dessa leucemia (GUARNICA, 2005). É uma patologia de curso heterogêneo, justificado pela ausência ou mutação na região variável na imunoglobulina IgV ou IgVH (GARICOCHEA, 2005). Comumente descoberta por meio do exame de hemograma que acusa linfocitose, somado à clínica: hepato/ou esplenomegalia, anemia/ plaquetopenia (CORAND-METZE, 2005). O ZAP-70 é um importante marcador, sucedendo que sua quantificação é significativa para a avaliação do prognóstico dos pacientes (YAMAMOTO, 2005). Da mesma forma, as técnicas laboratoriais utilizadas para que seja dado o diagnóstico oficial são relevantes. Estudo realizado a partir de revisão bibliográfica de artigos, dissertações, teses, livros e informes de comunicação em saúde.

Palavras-chave: Leucemia, leucemia linfóide, leucemia crônica

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	07
OBJETIVOS	10
METODOLOGIA	11
CAPÍTULO 1: CARCINOGENESE.....	12
1.1 Epidemiologia e estatísticas do Câncer.....	12
1.2 Etapas da Carcinogênese.....	13
CAPÍTULO 2 : LEUCEMIA.....	15
2.1 Hematopoese.....	15
2.2 Leucemogênese.....	16
2.3 Etiopatogenia.....	18
2.4 Estadiamento.....	19
2.5 Classificações.....	20
CAPÍTULO 3: LEUCEMIA LINFÓIDE.....	22
3.1 Leucemia Linfóide Crônica.....	22
3.1.1 Patogênese.....	23
3.1.2 Gênese de Linfócitos B.....	23
3.1.3 Célula de Origem da LLC.....	23
3.1.4 Critérios de diagnóstico.....	24
3.1.5 Marcadores de prognóstico.....	25
3.1.6 ZAP-70 Aspectos práticos.....	27
3.1.7 Infecções em LLC.....	27
3.2 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....	29
3.3 TRATAMENTOS.....	29
CAPÍTULO 4: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	32
CAPÍTULO 5: DISCUSSÕES.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

INTRODUÇÃO

A palavra "câncer" procede do grego *karkínos*, que significa caranguejo. Contudo, o termo surgiu muitos anos depois, derivado do latim *canrum*, que também significa caranguejo. A doença foi nomeada desta forma por Hipócrates, o pai da medicina. Não se sabe ao certo o porquê da escolha dessa nomenclatura, entretanto segundo Galeno, médico romano, foi chamado câncer, pois as veias ao redor do tumor apresentam uma forma semelhante às patas de um caranguejo (SIMÕES et al. 2014). Essa doença afeta a humanidade há milhares de anos, 2600 anos antes de Cristo. Já foi encontrada em múmias e relatada em um papiro egípcio (PERES, 2015) que aborda 48 doenças, e uma delas possui a seguinte descrição: "massas salientes no peito e que se espalham pelo peito", sendo uma possível caracterização para o câncer de mama (MUKHERJEE, 2012 *apud* PERES, 2015).

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de 100 doenças que tem por princípio o crescimento indiscriminado das células e com capacidade de adentrar outros tecidos. As neoplasias podem ser classificadas como benignas ou malignas. Entende-se por neoplasia ou tumor benigno o crescimento anormal de células, que geralmente cresce de forma lenta e têm seus limites bem marcados, não adentrando outros tecidos e órgãos, todavia podendo pressioná-los. E a neoplasia ou tumor maligno cresce de forma autônoma e agressiva invadindo tecidos e órgãos, provocando metástases. A metástase ocorre quando o tumor original se dissemina em outros tecidos, sendo a principal característica que dificulta a erradicação do mesmo e que pode levar seus portadores à morte. Sendo então o câncer, uma neoplasia maligna (INCA, 2017).

Células normais sofrem mutações em seu código genético sem que isso altere sua atividade normal. Porém para que uma célula se torne cancerígena a mutação deve ocorrer nos Proto-oncogenes, que são genes normais mas que frequentemente estão relacionados ao processo de divisão celular. Quando mutado é o agente que inibe a diferenciação celular e interrompe a morte celular, transformando-as em cancerosas (CHIAL, H. 2008). Apesar de o fator genético ser importante, são raros os cânceres ocasionados somente por causas internas. Os fatores externos como: alimentação inadequada, radiação ultravioleta/ionizante, exposições ocupacionais, poluição ambiental, comportamento sexual etc, são de influência decisiva quanto a fator de risco, e ao relacionar-se com os fatores internos podem aumentar as possibilidades de malignização de células saudáveis (INCA, 2017).

O câncer pode crescer em qualquer região do corpo. Embora haja regiões mais afetadas comumente, por diversos tipos de cânceres. Todo tipo de câncer é classificado de acordo com seu lugar de origem. Os tipos mais comuns de câncer na população brasileira são: câncer da cavidade oral (boca), câncer de cólon e reto (intestino), câncer de esôfago, câncer de estômago, câncer de mama, câncer de pele tipo melanoma, câncer de pele tipo não melanoma, câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer do colo do útero e leucemias (INCA, 2017).

A leucemia é o tipo de neoplasia que afeta a produção e funcionalidade dos glóbulos brancos, ou leucócitos, do sangue. Ocorre na medula óssea, onde são originados os componentes do sangue (plaquetas, hemácias, leucócitos), e se diferencia de acordo com o precursor celular afetado, que podem ser mielóide e linfóide. Portanto, as leucemias que acometem as células linfóides são chamadas de leucemias linfóides, e as leucemias que lesam células mielóides são chamadas de leucemias mielóides. Há ainda a diferenciação quanto a ser aguda, cujas células são imaturas e de crescimento rápido, e crônica cujas células são morfológicamente maduras, porém imunologicamente incompetentes (ABRALE).

Sendo então, a leucemia linfóide crônica um câncer indicado pela propagação exacerbada da população de linfócitos B e que se acumula no sangue, medula óssea e tecidos linfóides. É a leucemia mais comum na população adulta do ocidente, ocorre geralmente em pacientes com mais de 50 anos (OLIVEIRA, 2002 *apud* DIGHIRO, 1991; FONN, 1990), ligeiramente mais comum em homens, e corresponde a 25% dos casos de leucemia (OLIVEIRA, 2002 *apud* BYRD, 1998).

Com o passar dos anos o câncer tem sido cada vez mais o responsável pelas causas de óbitos no Brasil (INCA, 2017). A melhor condição de vida, o aumento da expectativa de vida do brasileiro, por consequência da diminuição de óbitos por doenças infecciosas (PERES, 2015), tem contribuído para o aumento da incidência da doença. Em decorrência da mudança no estilo de vida do brasileiro, como alimentação (alto consumo de fast-food e alimentos transgênicos), trabalho e exposição a fatores ambientais biológicos, físico-químicos aumentam a exposição dos indivíduos a agentes cancerígenos (INCA, 2017).

De acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), a neoplasia (tumor) é o segundo fator de maior mortalidade no Brasil (15,57%), perdendo apenas para doenças do aparelho circulatório. E atualmente é um problema de saúde pública, que deve ser tratado como tal. Sobretudo a leucemia linfóide crônica que é a leucemia que mais acomete a população

ocidental adulta (OLIVEIRA, 2002 *apud* BYRD, 1998). Sendo demasiadamente relevante o estudo e comunicação dessas informações em saúde.

OBJETIVOS

O objetivo geral é:

Compreender os aspectos fisiológicos, clínicos e morfológicos da leucemia linfóide

Os objetivos específicos são:

- 1) Descrever as etapas do processo de carcinogênese
- 2) Caracterizar a fisiopatologia da leucemia
- 3) Caracterizar a leucemia linfóide crônica e aguda
- 4) Apresentar os principais métodos de diagnóstico para as leucemias

METODOLOGIA

O estudo a se realizar será baseado na abordagem qualitativa, fundamentalmente, a partir de revisão bibliográfica de artigos, informes de comunicação em saúde, dissertações e teses, buscadas nas bases de dados: Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando a análise clínica e morfológica da leucemia linfóide crônica. Tendo como descritores leucemia, leucemia linfóide, leucemia linfocítica e leucemia crônica.

CAPÍTULO 1: CARCINOGENESE

1.1 EPIDEMIOLOGIA E ESTATÍSTICAS DO CÂNCER

Conforme as informações já expostas, sabe-se que o câncer é uma doença que tem acompanhado a humanidade há muitos anos, causando a morte de milhões de pessoas, e sua perspectiva é de crescimento ao decorrer do tempo. Na esfera global observamos seu aumento com base nos dados da IARC (International Agency for Research on Cancer) divulgados em dezembro de 2013, temos: em 2012 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de óbitos associados ao câncer, enquanto em 2008 eram somente, em comparação, 12,7 milhões e 7,6 milhões, nesta ordem.

As projeções expostas pelo sistema de dados da IARC, dizem que haverá um aumento significativo de 29,3 milhões de novos casos de câncer anualmente, até 2025.

No Brasil, as estimativas disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) demonstram que o câncer é atualmente um problema de saúde pública que deve ser tratado como tal, desde as regiões carentes, as mais desenvolvidas (INCA, 2014).

Estima-se que o câncer de pele tipo não melanoma, com 182 mil novos casos, será o que mais afetará a população brasileira, logo depois está o câncer de próstata com 69 mil casos, mama feminina com 57 mil casos, cólon e reto com 33 mil casos, pulmão com 27 mil, estômago com 20 mil e colo de útero com 15 mil casos.

As projeções no Brasil para o sexo masculino são de 204 mil casos, os mais incidentes serão cânceres de: próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral. E para as mulheres são previstos 190 mil casos de câncer, e as principais ocorrências são de câncer de mama, cólon e reto, colo de útero, pulmão e glândula tireóide (MEDRADO, 2015).

1.2 ETAPAS DA CARCINOGENESE

Uma célula não se torna cancerígena de repente, antes que isso ocorra ela passa por uma série de processos que vão tornando possíveis sua malignização. São esses processos: iniciação, promoção, progressão e manifestação.

Na iniciação, a primeira fase do processo de carcinogênese, é o momento em que o agente químico, físico ou biológico entra em contato com o DNA celular. E a efetividade desse processo varia de acordo com a interação do DNA da célula com os agentes, sendo possível que haja necessidade de exposições posteriores para que os oncogenes sejam ativados. Entretanto, existem relatos de que a iniciação foi efetiva, e consistia em uma exposição baixa aos agentes cancerígenos.

Ainda nesta fase, o DNA compreende as mutações ocorridas por conta da exposição aos agentes, e fomenta as alterações genéticas na célula, o que acarreta na mudança da forma da célula interagir com o meio em que se encontra. E ainda é importante acrescentar que a célula alterada pela iniciação ainda não tem a capacidade gerar crescimento maligno, precisando avançar para a segunda fase chamada promoção.

Na segunda fase, a promoção, irá permitir que as mudanças geradas na iniciação, pelo agentes oncogênicos, sejam manifestadas. Essa fase consiste fundamentalmente na propagação contínua das células, e é de suma importância, ao passo de que se a exposição aos agentes promotores for insuficiente, estará interrompido o processo oncogênico.

Os agentes promotores são substâncias capazes de provocar reações inflamatórias e proliferativas. Agindo então indiretamente sobre o DNA mutado, aumentando a expressão do gene mutado, interagindo com receptores da membrana, como por exemplo receptores de fatores de crescimento e de estimulação de mitose.

Dessa forma, as células estimuladas à proliferação originadas da iniciação, proliferam, gerando uma linhagem de células com um conjunto de mutações por consequência da primeira mutação, sendo então uma neoplasia recém-produzida.

Na fase de progressão, é onde as células sofrem uma sucessão de mutações que permitem que ela se torne cada vez mais agressiva. E ao decorrer do tempo, com a progressão tumoral, o tumor antes composto por um grupo heterogêneo de células passa por uma seleção natural para que apenas as células mais capazes de assegurar o crescimento e expansão do tumor sobrevivam.

E a cada nova mutação e mitose as células vão se tornando cada vez mais agressivas. Nesse estágio já é possível notar a discrepância das células malignas para as normais no campo histológico. É essa fase, de progressão tumoral, que atua de forma expressiva quanto a progressão e agressividade do tumor.

Existem outros fatores que influenciam na progressão tumoral, como o sistema imunológico e sua capacidade de resposta à novas células, e estado hormonal em casos de neoplasias hormônio-dependentes, como o câncer de mama e próstata.

Na quarta e última fase do processo oncogênico, a manifestação, a massa tumoral decorrida deste processo é perceptível por meio de sintomas e distúrbios fisiológicos por conta da expansão celular, o câncer (MEDRADO, 2015).



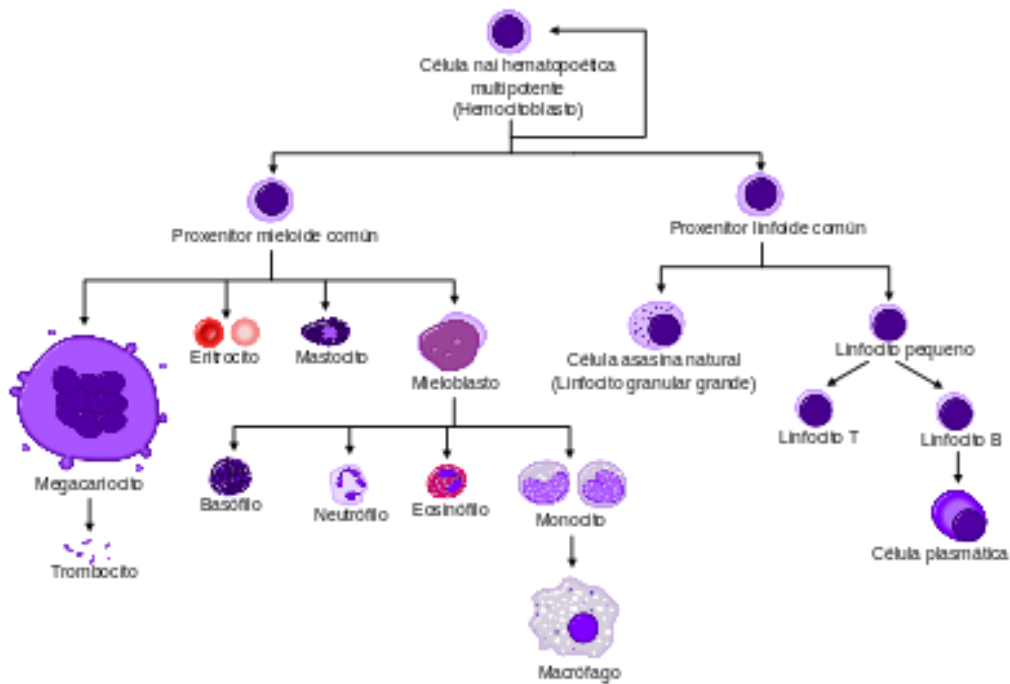
Figura 7. Etapas da Carcinogênese. Retirado de Fisopatologia do Câncer. Instituto Nacional de Câncer.

CAPÍTULO 2 : LEUCEMIA

2.1 Hematopoese

A hematopoese é o processo de formação de células sanguíneas que acompanha o ser humano desde a vida fetal, onde a geração de células está em seu ápice, à vida adulta. Passando por fases importantes para o desenvolvimento do tecido hematopoético, desde a formação do tecido hematopoético rudimentar à ocupação dos espaços internos dos ossos longos pela medula óssea vermelha, originada deste mesmo tecido. Sendo a medula óssea um órgão significativo, pois nela estão presentes células hematopoéticas precursoras de outras linhagens celulares, como as plaquetas, eritrócitos e leucócitos (ALVES, 2012). Tais células precursoras são chamadas de células-tronco¹ indiferenciadas pluripotentes, ou “*stem cells*”, e de acordo com a influência de citocinas específicas e a necessidade do organismo, a hematopoese pode ser incitada seja por: baixa oxigenação do sangue, ocorrendo produção de eritrócitos; infecções e processos inflamatórios gerando neutrófilos e monócitos, por exemplo; ou estímulos parasitários e alérgicos, estimulando a produção de eosinófilos e basófilos, e até mesmo infecções virais, intensificando a formação de linfócitos B e T, e células Natural Killers (NK) (STEPHENS, *et al.* 2013). Portanto, o organismo humano possui uma série de medidas e mecanismos próprios para que haja regulação da produção de suas células de acordo com as suas necessidades.

¹ Células-tronco são células precursoras que possuem a capacidade de se diferenciar em uma variedade de tipos celulares (SOUZA, 2003).



Mapa da Hematopoese

Mikael Häggström , do original por A. Rad

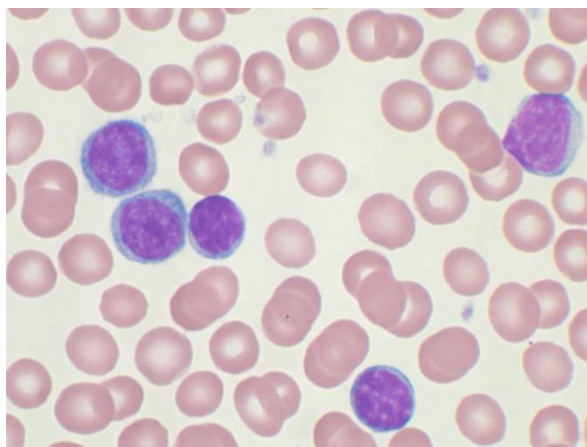
2.2 Leucemogênese²

No século XIX médicos europeus observaram e descreveram casos de pacientes com os seguintes sintomas: baço inchado misteriosamente, tumores inchados nas regiões da axila, virilha e pescoço, letargia, sangramentos e etc. Um paciente em especial foi a óbito em pouco tempo e na autópsia foi observado que seu sangue estava tomado de células brancas. O médico, Bennett, convence-se então de que o paciente havia falecido por alguma infecção, apesar de não encontrar nenhum sítio de infecção na autópsia. O pesquisador alemão Virchow, pouco tempo depois publica um relatório médico com um caso semelhante ao de Bennett, todavia não se contenta com essa explicação, e apesar de não conseguir explicar a doença deu-lhe o nome de “weisses blut”, sangue branco. E em 1847 substituiu para um nome de aparência mais acadêmica, e chamou “leucemia” (MUKHERJEE, S. 2012) – palavra derivada do grego “*leukos*”, branco e “*haima*”, que significa sangue (ABRALE).

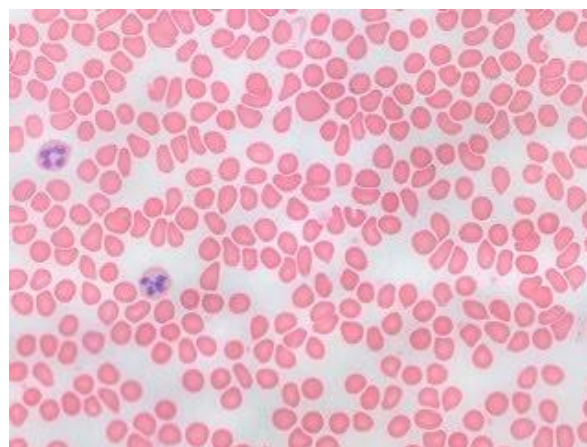
² Processo de origem da leucemia

A leucemia é definida como uma proliferação neoplásica maligna de glóbulos brancos monoclonais, ou seja, células leucêmicas que tem origem em uma única célula (CUSTÓDIO, 2009). Por conta do alto número de leucócitos no sangue e na medula óssea, há uma substituição e ocupação do espaço medular dos elementos sanguíneos por leucócitos leucêmicos proliferativos, acarretando na supressão das células progenitoras normais e saudáveis. E seu ciclo celular por ser acelerado, faz com que a mesma sobreviva mais que as células normais, e seu crescimento excessivo é consequência de um bloqueio de maturação das células sanguíneas progenitoras (ALVES, 2012).

Lâmina de esfregaço de paciente com LLC



Lâmina de esfregaço de paciente sem LLC



Mary Ann Thompson (VashiDonsk em en.wikipedia)

O tipo de leucemia é definido através do precursor celular afetado. E esse precursor pode ser linfóide, mielóide, ou mesmo outro precursor pluripotente que possui a capacidade de se diferenciar em linfóide ou mielóide. E pode ainda ser subdividida quanto a aguda ou crônica, com base na descrição do curso da doença e no nível de diferenciação e maturação das células (CUSTÓDIO, 2009 *apud* OLIVEIRA; POLI NETO, 2004).

Leucemias agudas são doenças de rápida evolução, sintomáticas, apresentam células desprovidas da capacidade de maturação, provocando um declínio clínico acelerado (CUSTÓDIO, 2009 *apud* OLIVEIRA; POLI NETO, 2004). Já as leucemias crônicas, têm declínio de sintomas clínicos e avanço gradativo. Há a proliferação anormal das células neoplásicas maduras, sendo raras as formas blásticas na circulação periférica e na medula óssea.

E a sobrevida neste tipo de leucemia é maior, podendo alcançar alguns anos (CUSTÓDIO, 2009 *apud* OLIVEIRA; POLI NETO, 2004).

Portanto são 4 os subtipos principais de leucemia:

- Leucemia linfóide crônica
- Leucemia linfóide aguda
- Leucemia mielóide crônica
- Leucemia mielóide aguda (ALVES, 2012 *apud* SABATTINI *et al.* 2010, CAMPO *et al.* 2011)

2.3 Etiopatogenia³

Ainda hoje são desconhecidas as causas da leucemogênese, entretanto são conhecidos fatores, como genes e mutações, que propiciam a neoplasia maligna. Há uma lista de genes e mutações somáticas que causam câncer, entretanto são 2 os principais genes envolvidos na malignização das células saudáveis. São estes: os proto oncogenes, e genes supressores de tumor (CHIAL, 2008).

Os proto oncogenes (do grego *prótos*, primeiro) são um grupo de genes que quando mutados, possibilitam com que células saudáveis se tornem cancerosas. Proto oncogenes frequentemente estão relacionados aos processos de divisão celular (apoptose – morte programada da célula), inibindo a diferenciação celular e interrompendo a morte celular. Todos processos necessários e importantes para o ser humano, mas quando há a mutação para os oncogenes, há um aumento significativo da divisão celular, diminuição da diferenciação celular e inibição da apoptose celular. Sendo esses fenótipos que caracterizam o câncer, e os oncogenes, objeto de estudo para elaboração de medidas contra o câncer (CHIAL, 2008).

E os genes supressores de tumor, são um grupo de células que tem a função de suprimir crescimentos exagerados de células, que podem ocorrer pelos oncogenes. Sendo assim, ocorrendo a ativação dos oncogenes e/ou inativação dos genes supressores de tumor, propicia um contexto favorável para a estimulação de leucemias e linfomas (ALVES, 2012 *apud* GULATI, HYUN, 1994; KENNEDY, BARABÉ. 2008; BACHIREDDY *et al.*, 2012).

Quanto a fatores externos que causam a malignização das células, foi comprovado com as explosões atômicas de Hiroshina e Nagasaki em 1945, que radiações ionizantes estão

³ Estudo das causas das doenças

relacionadas com a leucemogênese. E relatos mais recentes mostram que moradores jovens e crianças da área da usina nuclear Sellafield, no leste da Inglaterra, eram acometidos de leucemia do tipo linfóide, cujos pais trabalhavam na usina. Levantando a hipótese de que as leucemias são resultantes de mutações por radiação gama nos gametas dos trabalhadores, por conta da exposição sucessiva (ALVES, 2012 *apud* GROVES *et al.*, 1994; KINLEN *et al.*, 1995).

2.4 Estadiamento

Estadiamento é saber por meio de características clínicas e hematológicas (CUSTÓDIO, 2009) qual a extensão da doença (ABRALE) e comprometimento do organismo, e também auxiliar o médico oncologista na decisão de qual tratamento optar (INCA). O estágio de um tumor não revela apenas o crescimento e avanço da neoplasia, mas também expõe a relação do mesmo com o paciente (INCA, 2017). Com isso, pacientes diagnosticados com leucemia são alocados em 3 grupos de risco: baixo, intermediário ou alto. Tendo como base os sistemas de estadiamentos clínicos de Binet (mais comum na Europa) e Rai (mais comum na América do Norte), ou às vezes em ambos de acordo com a preferência dos hospitais de onco-hematologia como é feito no Brasil (VASCONCELOS, 2005).

Esses sistemas abrigam estágios de risco: precoce (correspondente a Rai 0, Binet A), intermediário (Rai I/II, Binet B) e avançado (Rai III/IV, Binet C). E sobrevidas, respectivamente, de aproximadamente > 10 anos, 5 a 7 anos e 1 a 3 anos (CUSTÓDIO, 2009 *apud* SEILER; DOHNER; STILGENBAUER, 2006).

Estadiamento segundo Rai, 1975

Hb = hemoglobina

RAI	Características clínicas dos estágios RAI
0	Linfocitose apenas ($\leq 15.000/\text{mm}^3$ no sangue ou $> 40\%$ na medula)
I	Linfocitose com aumento de linfonodos
II	Linfocitose com esplenomegalia e/ou hepatomegalia (com ou sem aumento de linfonodos)
III	Linfocitose com anemia (Hb $< 11\text{g/dL}$) (com ou sem aumento de linfonodos, fígado ou baço)
IV	Linfocitose com plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) (com ou sem aumento de linfonodos, fígado ou baço)

Fonte: Adaptado de Custódio, 2009 *apud* GREER *et al.*, 2003

Binet	Características clínicas dos estágios BINET
A	Hb > 10 g/dL e plaquetas > 100.000/mm ³ ; < 3 áreas* envolvidas.
B	Hb > 10g/dL e plaquetas > 100.000/mm ³ ; > 3 áreas* envolvidas.
C	Hb < 100g/dL e/ou plaquetas < 100.000/mm ³ ; independente do número de áreas* envolvidas.

*São as 5 áreas: cabeça, pescoço, axilas, virilha, baço e fígado.

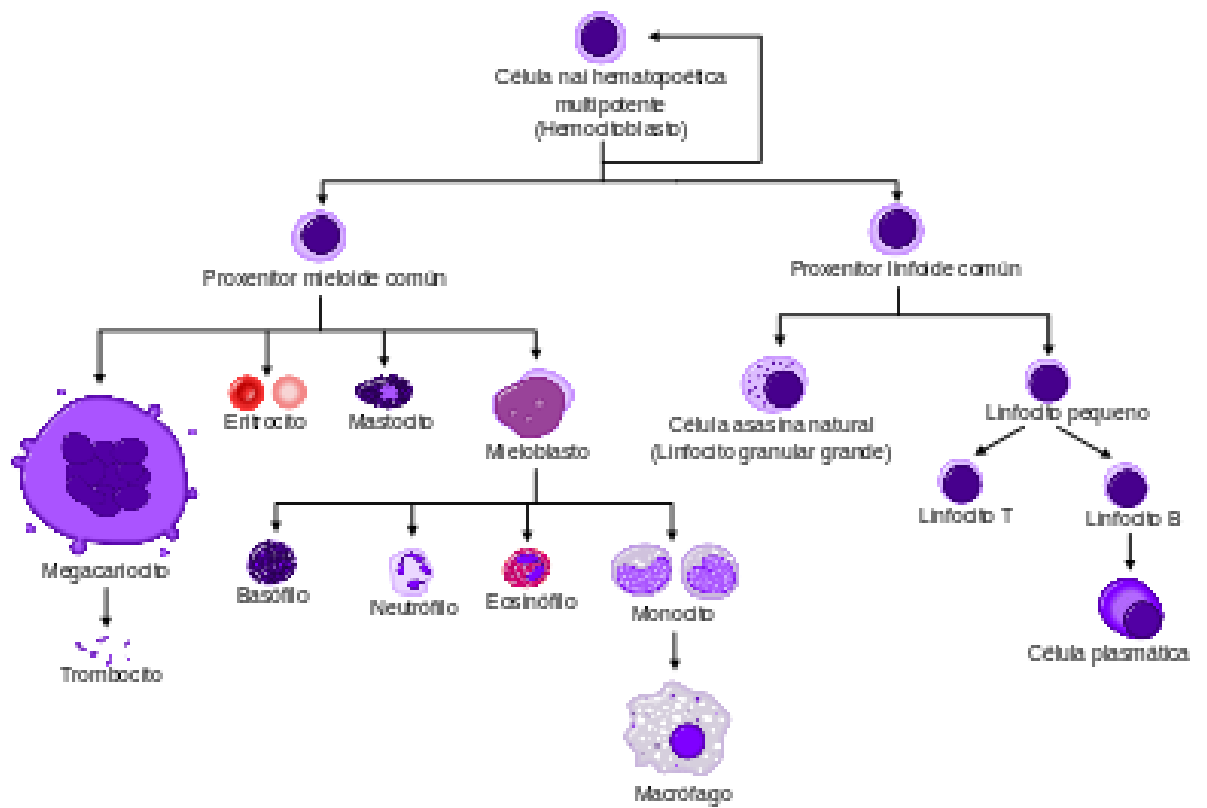
Fonte: Adaptado de Custódio, 2009 apud GREER et al., 2003

2.5 Classificações

Leucopose é o nome dado ao processo de formação e maturação dos leucócitos. E as células-fonte são componentes importantes neste processo, pois são as células que dão origem a todos os componentes do sangue. Células-fonte são divididas nos grupos de células totipotentes, conhecidas por células tronco, e células pluripotentes, que dão origem as células mielóides e linfóides, que podem se diferenciar ainda mais gerando outras células (STEPHENS, *et al.* 2013).

As células mielóides formam células megacariocíticas, eritocíticas, eosinofílicas, neutrofílicas, basofílicas (mieloblasto) e monocíticas (STEPHENS, *et al.* 2013). Logo, nas leucemias mielóides as séries celulares afetadas são as plaquetas, eritrócitos, eosinófilos, neutrófilos, basófilos e monócitos (GRANDO *et al.*, 2008).

As células linfóides tem por precursor os linfoblastos, que dão origem a três grupos de células: linfócitos T, linfócitos B e ainda as células NK (Natural Killers) (STEPHENS, *et al.* 2013). Dessa forma, as células afetadas nas leucemias são os linfócitos T e B. Sendo a leucemia de células B, a mais comum.



Mapa da Hematopoese

Mikael Häggström , do original por A. Rad

CAPÍTULO 3: LEUCEMIA LINFÓIDE

3.1 LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

A leucemia linfóide crônica (LLC) é o tipo de leucemia mais frequente na população ocidental (sendo raros os casos na Ásia) correspondendo de 22% a 30% de todas as leucemias em adultos. E os dados podem ainda estar subestimados visto que alguns pacientes apresentam a doença de forma assintomática e de evolução clínica indolente, não requerendo tratamento, dessa forma o paciente não toma conhecimento de que possui a doença.

Sua etiologia ainda é desconhecida pois ainda não existem muitas informações referentes à fatores ambientais que possam ser considerados como causa, sendo considerados de fraca associação. Embora haja um maior índice de mortalidade em profissionais que manipulam borracha e derivados e solventes de petróleo, e relatos ainda sobre tabagistas e um maior risco em fazendeiros. Sabe-se que radiação ionizante não tem relação direta com a gênese da doença, e estudos que buscam relacionar agentes virais não obtiveram sucesso. Mas atualmente existe a hipótese de que possa ter causa genética, pois foram observados casos de doenças linfoproliferativas crônicas e outros tumores em familiares de 1º e 2º grau de pacientes mais frequentes ao comparar como outros tipos de leucemia.

Os locais com maior incidência deste câncer são a Austrália, EUA, Irlanda e Itália, sendo a Dinamarca destacada pois a LLC corresponde de 35% a 40% de todos os casos de leucemia do país.

Estudos realizados nos EUA afirmam que índios americanos, chineses, japoneses, filipinos residentes no país apresentam baixa incidência da doença. Ou seja, a incidência da LLC pode variar de acordo com a origem étnica. De modo geral é uma doença de idosos, sendo raras em pessoas com idade inferior a 30, e o diagnóstico é realizado em média aos 64-70 anos.

Segundo as estatísticas dos EUA, este tipo de leucemia é mais comum em pessoas de cor branca do que em negros, e ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, embora possa haver variações. Em meio as leucemias é a que ostenta maior índice de sobrevida, sobretudo na população mais jovem. Quanto a tempo de sobrevida não há diferença quanto ao

sexo, entretanto foi observado que a sobrevida em negros é menor juntamente com pacientes de idade avançada (YAMAMOTO *et al*, 2005).

3.1.1 PATOGÊNESE

A LLC é uma patologia que por muitos anos foi caracterizada como uma doença de curso homogêneo, todavia com o avanço dos estudos percebeu-se que pelo contrário é uma doença de curso heterogêneo. Enquanto alguns apresentam um quadro assintomático, de lenta progressão, e sem necessidade terapêutica, outros o oposto. Tal diferença é justificada pela mutação na região variável na imunoglobulina IgV. Paciente com mutação tem maior sobrevida do que o não mutado, sendo este o fator de prognóstico mais importante da LLC. E também os marcadores CD38 e Zap-70 (vital para sinalização da ativação do receptor de células T), envolvidos com a sobrevida que está relacionada ao estado mutacional do IgV. Por consequência, a quantificação desses marcadores tornou-se importante para diagnóstico e prognóstico da doença (GARICOCHEA, 2005).

3.1.2 GÊNESE DE LINFÓCITOS B

A gênese de linfócitos B é um processo complexo que envolve a medula óssea, sangue periférico e o centro germinativo dos linfonodos. As células-tronco produzem o precursor linfócito pré-B (apresenta uma cadeia μ e um precursor de cadeia leve: "surrogate light chain"). A junção das cadeias é importante para o processo de desenvolvimento onde haverá a produção propriamente das cadeias. As novas cadeias leves substituem a "surrogate light chain", conciliando - as com as cadeias μ , formando IgM que ao passar para a superfície do linfócito é chamado BCR. E então o linfócito deixa a medula e é chamado linfócito B naive imaturo.

Na circulação o linfócito inicia a expressão de IgD na superfície e transforma-se em linfócito B "naive maduro". Linfócitos B nesse estágio podem ser introduzidos nos centros germinativos dos órgãos linfáticos que permitirão a disseminação de células B que deem origem a anticorpos competentes (GARICOCHEA, 2005).

3.1.3 CÉLULA DE ORIGEM DA LLC

As células da LLC são compatíveis com linfócitos B de memória ativados, e apesar disso não há como negar que as células apresentam marcadores comuns dos linfócitos T. Como a expressão de CD5 na superfície das células na LLC, e outros menos comuns o CD7, CD8, CD9 e CD154. E ainda elementos de sinalização observados nos linfócitos da LLC como as tirosinasquinases, ZAP-70 e Lck. Com isso, pode-se pensar que as células T poderiam ser as células afetadas nessa leucemia, entretanto atualmente é afirmado que são linfócitos B com características associadas ao T. O que poderia ser explicado com uma mutação na célula pré-B que permitiria a ativação de fatores transcricionais de linfócitos T. Em suma a LLC tem sua gênese em um linfócito B que guarda características do linfócito T.

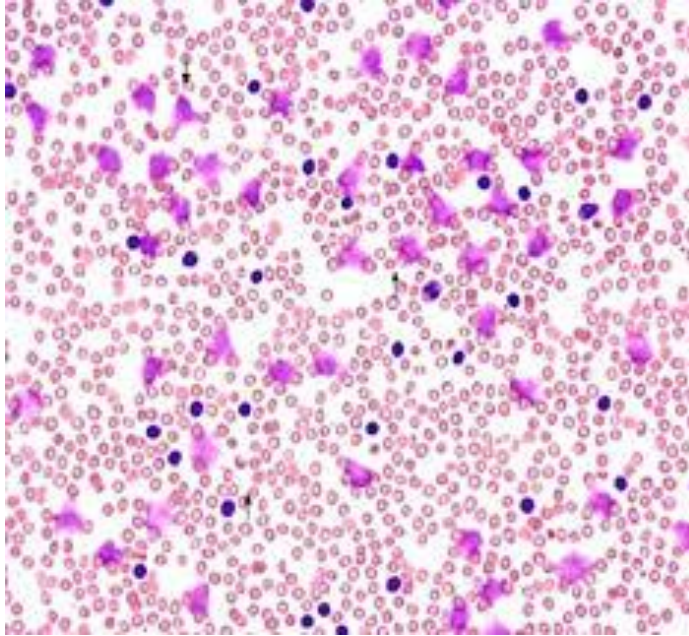
A LLC progride quando a célula precursora escapa das revisões realizadas na medula óssea, ultrapassando a apoptose para se diferenciar num linfócito B maduro que possui características de células T, mas com BCR (Receptor de células B) funcional (GARICOCHEA, 2005).

3.1.4 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICOS

A LLC é diagnosticada como uma neoplasia de linhagem B, periférica, com linfocitose contínua acima de $10 \times 10^9/L$ e linfocitose medular maior que 40%, com ou sem linfonodomegalia, hepato e/ou esplenomegalia, anemia e/ou plaquetopenia. Geralmente também apresenta infiltração medular, linfocitose periférica, tumor nodal ou extranodal. Há casos de pacientes que possuem índice anormal de linfócitos estáveis ou com regressão espontânea, ou até mesmo casos de pacientes com estágio A de Binet que não necessitam de tratamento e têm sobrevida igual a pessoas sem linfocitose (LORAND-METZE, 2005).

A morfologia das células neoplásicas são semelhantes as normais, sendo encontrados 2% de blastos no sangue (LORAND-METZE, 2005). Em uma distensão sanguínea, os linfócitos leucemicos são descritos como maduros, pequenos, com citoplasma pouco aparente e núcleo denso. Podem ser observados linfócitos atípicos (prólinfócitos que podem abranger até 55% dos linfócitos no sangue), e também manchas de gumprecht, que são células estouradas encontradas na maior parte dos pacientes desta leucemia (CHIARELLI, 2012 *apud* HALLEK *et al*, 2008) por conta da singular delicadeza da membrana das células (NETO, 2008). Mas devido a grande

diversidade de síndromes linfoproliferativas o diagnóstico oficial é dado por meio da imunofenotipagem dos linfócitos (LORAND-METZE, 2005).



Manchas de Gumprecht em um esfregaço de paciente com LLC (CUSTÓDIO, 2009 *apud* LAZARCHICK, 2001).

Para que o diagnóstico seja dado de forma correta e não haja dúvida quando a outras desordens linfoproliferativas, há o estudo de medula óssea (citologia e histologia: ajudam no diagnóstico diferencial com outros linfomas), e a imunofenotipagem que junto com o hemograma é o principal exame para diagnóstico, permitindo diferenciar das outras síndromes linfoproliferativas.

E por diagnósticos diferenciais tem-se: a determinação da morfologia do sangue periférico junto com um pequeno painel de anticorpos, sendo um diagnóstico fácil; histologia da medula óssea, essencial para diferenciação de linfoma linfoplasmonocítico CD5+; e permanecendo o caso inconclusivo, é feito exame histológico de linfonodos (LORAND-METZE, 2005).

3.1.5 MARCADORES DE PROGNÓSTICO

Há aproximadamente 30 anos os sistemas de estadiamentos de Rai e Binet auxiliam os médicos nas decisões terapêuticas, mas não são capazes de prever um prognóstico com precisão. Com intuito de aperfeiçoar as previsões evolutivas do câncer iniciou-se a busca por marcadores clínicos e biológicos.

MARCADORES CLÍNICOS

Para a LLC o estadiamento segundo Binet, aparenta ser o mais objetivo visto que o estágio Rai 0 é mais específico que Binet A. Embora estadiamentos sejam imprescindíveis e de fácil aplicação utilizam apenas dados de hemograma e exame físico, não prevendo taxa evolutiva, mostrando apenas a carga tumoral.

A idade, raça e sexo não influenciam de forma relevante o prognóstico: apesar de ser observado que idosos evoluem de forma menos favorável por conta do contexto de desgaste do organismo; ainda que raramente a LLC seja encontrada em asiáticos não há relação estabelecida com a raça; é ligeiramente mais comum em homens, e sua evolução é mais desfavorável por motivos ainda especulativos.

MARCADORES BIOLÓGICOS

Como marcadores biológicos temos: o tempo de duplicação linfocitária, que ao ser ≤ 12 meses caracteriza um pior prognóstico; o padrão de infiltração linfocitária na histologia da medula óssea, no qual o padrão difuso possui evolução mais agressiva em comparação ao não difuso. No entanto essa técnica se encontra em desuso, utilizada apenas para diferenciação de outras doenças linfoproliferativas; a imunofenotipagem é essencial para o diagnóstico da LLC e para o estudo dos marcadores CD38, Zap-70, lipoproteína lipase (LPL). Seus níveis altos indicam prognóstico ruim indiferente ao estágio clínico; a citometria de fluxo multiparamétrica avalia os marcadores CD38 e ZAP-70 com ponto de corte de 30% e 20% respectivamente; aberrações cromossômicas, visto que a LLC não possui nenhuma alteração citogenética característica, ao passo que todas as doenças linfoproliferativas crônicas são; e finalmente o estado de mutação dos genes de imunoglobulinas, pois os pacientes de LLC são divididos em mutados e não mutados. Sendo o perfil mutacional IgVH considerado o padrão outro, mas por conta de sua metodologia complexa e pouco praticável não foi adotado pelos serviços de onco-hematologia, tornando os

marcadores CD38 e ZAP-70 e LPL os substitutos com maior potencial. E tais marcadores se relacionam com os não mutados ou com a baixa expressão do mutado (VASCONCELOS, 2005).

3.1.6 ZAP-70 ASPECTOS PRÁTICOS

O ZAP-70 é encontrado no braço curto do cromossomo 2, e codifica a proteína tirosina kinase fundamental no processo de sinalização dos linfócitos T e células Natural Killers. Normalmente as células B não expressam essa proteína, exceto uma subpopulação B de fenótipo avançado no baço e tonsilas, e pode ser quantificada por imunoblotting, imunohistoquímica, e principalmente citometria de fluxo. Estudos afirmam que linfócitos B leucemicos expressam ZAP-70, e sua expressão pode ocorrer de duas formas conforme o estado mutacional do gene IgVH. Quando o IgVH apresenta mutação não há expressão de ZAP-70, enquanto quando o IgVH não está mutado há expressão de forma intensa na maioria dos casos.

O ZAP-70 é recrutado para constituir o BCR aumentando a sinalização do receptor, mas não se sabe a razão deste fato. Ainda assim é perceptível a importância da quantificação do ZAP-70 para avaliação de prognóstico (YAMAMOTO, 2005).

3.1.7 INFECÇÕES EM LLC

A deficiência inicial na LLC é a deformidade das imunoglobulinas, todavia o tratamento também afeta outras células do sistema imune expandindo as possibilidades de infecções. Infecções graves acontecem na maioria dos casos, e é presumido que até 50% dos pacientes de LLC desenvolvam infecções rotineiras, sendo a infecção a maior causa de óbitos nessa leucemia.

Os tratamentos contribuem para aumentar a imunodeficiência e os riscos de infecções aumentam proporcionalmente ao avanço da doença, entretanto há medidas terapêuticas a serem tomadas para que os riscos de infecções sejam diminuídos nos variados momentos de tratamento.

A hipogamaglobulinemia, a deficiência de imunoglobulinas, é a principal deficiência da LLC e ocorre em 100% dos casos. Porém sua intensidade é variável em cada paciente com progressão certa de acordo com o avanço da doença. E apesar da melhora em diversos parâmetros nenhum tratamento aumenta o nível das imunoglobulinas, sendo a IgG a principal imunoglobulina afetada, o que pode ter relação com a frequência e gravidade das infecções.

Outra deficiência que pode ocorrer é o problema na ativação do sistema complemento, gerando uma resposta bacteriana ineficiente. Essa variação intercorre em uma fase mais avançada, e quanto mais avançada for a leucemia e mais baixos forem os níveis de IgG maiores são os riscos de aderir uma infecção. Os locais de infecções mais habituais são os pulmões, seios paranasais, trato urinário e a pele. E os agentes infecciosos mais comuns são os encápsulados staphilococcus aureus e bactérias entéricas gram negativas, infecções fúngicas, vírus e por micobactérias são menos frequentes.

Durante o tratamento o paciente é submetido a vários mecanismos terapêuticos de tratamento como a quimioterapia, corticosteróides, imunoterápicos, transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) e combinações destes agentes. Cada um obtendo uma reação diferente no organismo do paciente, e somando aos diferentes estágios do câncer, não há um padrão das respostas imunológicas. Sendo cada uma específica para cada modalidade de tratamento. E com isso existem recomendações para lidar com as infecções em pacientes com LLC.

1. Avaliação do paciente

- Dosagem de imunoglobulinas
- Dependendo da medicação realizar contagem de linfócitos CD4 no sangue
- Orientar quanto à febre e calafrios com a medicação, e quanto ao surgimento de lesões com a medicação

2. Profilaxia

- Quais medicamentos tomar antes de iniciar o tratamento contra LLC: vacina antipneumocócica e drogas que variam de acordo com o tratamento e com o histórico de doenças

3. Tratamento

- Administração de medicação de acordo com a doença adquirida (GARNICA, 2005).

3.2 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um câncer indicado pelo alastramento, concentração e infiltração de blastos (células jovens) (ZANICHELLI *et al.*, 2010) na medula óssea e/ou sangue periférico. A OMS (Organização Mundial de Saúde) orienta que 20% de blastos na medula óssea já é suficiente para um diagnóstico, mas há outras entidades que afirmam que a partir de 30% que pode ser dado o diagnóstico (ALVES, 2012 *apud* ONCIU, 2009, WANDT *et al.*, 2010, LILLEYMAN *et al.*, 1986).

É caracterizada como uma patologia de curso clínico e biológico heterogêneo (ZANICHELLI *et al.*, 2010). Seus pacientes costumam apresentar sintomas por consequência da infiltração monoclonal medular e órgãos, como cansaço, febre, palidez, sangramentos, dor nos ossos, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. E há outras evidências incomuns como sintomas neurológicos por conta da infiltração dos clones leucêmicos no sistema nervoso central (ALVES, 2012 *apud* COTRAN *et al.*, 1994; ONCIU, 2009; CORNELL, PALMER, 2012).

A LLA é a leucemia mais comum na idade pediátrica, correspondendo a 80% de todas as leucemias agudas (ZANICHELLI, 2010). Apresentando um índice alto entre 2 a 5 anos, apesar de também acometer adultos em 20% (ALVES, 2012 *apud* ARMSTRONG, LOOK, 2005; MCGREGOR *et al.*, 2012).

Este tipo de leucemia é capaz de lesar as duas linhagens de linfócitos, B e T. Apesar da leucemia aguda de linfócitos B ser mais comum em 75% dos casos, 20% de precursor da célula T, e 5 % de células B maduras (ALVES, 2012 *apud* BENE *et al.*, 1995; GORCZYCA *et al.*, 2011; DAVIDSON *et al.*, 2012). E se subdivide em 3 subtipos (L1, L2 e L3) de acordo com as características morfológicas, como o tamanho do núcleo e citoplasma, existência de nucléolos, constância da membrana nuclear e tamanho da célula (ALVES, 2012).

3.3 TRATAMENTOS

A leucemia linfóide crônica ainda é uma patologia sem cura descoberta apesar das novas tecnologias desenvolvidas para tratamento. E uma questão importante a ser problematizada é o quanto é válida a agressividade nos tratamentos, pois 40% dos pacientes vivem bem com a

doença, enquanto 60% necessitam de tratamento para diminuição da propagação clonal (LLACER, 2005).

Importante salientar que não há realização de tratamento em pacientes nos estágios iniciais pois não se mostrou proveitoso no prolongamento da sobrevida, ocasionando unicamente a toxicidade. Logo, em pacientes assintomáticos nos estágios iniciais o procedimento adotado é o de *watchful waiting* (observar e esperar), estando ausente a necessidade de medidas terapêuticas imediatas é feita uma avaliação a cada 3-6 meses⁴ para acompanhar o tempo de duplicação linfocitária, organomegalia ou citopenia. E mesmo pacientes com prognóstico ruim (expressão de CD38 e não mutação do gene IgVH ou outra alteração citogenética) diagnosticados no princípio, o que geralmente é algo bom, o recomendado é direcioná-lo para um estudo clínico.

Há uma diversidade de tratamentos para enfermos com LLC-B, estando entre as medidas terapêuticas: o transplante de células-tronco hematopoiéticas, quimioimunoterapia, anticorpos monoclonais, quimioterapia etc (CHIATTONE, 2005).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas, antes conhecido por transplante de medula óssea (TMO) é o procedimento que visa tornar o organismo apto novamente a produzir células sanguíneas saudáveis. No geral, indicado quando os tratamentos primários não respondem de forma positiva. Sua metodologia consiste em introduzir no paciente altas dosagens de quimioterápicos com objetivo de destruir sua medula e diminuir sua imunidade para que sejam baixos os riscos de rejeição. E então é realizado o transplante propriamente, que na prática se assemelha a uma transfusão, pois a medula é depositada em uma bolsa. Após o transplante se inicia o período de aplasia medular, por conta de diminuição de todas os componentes sanguíneos, em que o enfermo deve redobrar os cuidados com a higiene. Visto que com a queda de glóbulos brancos o paciente apresenta alto risco de adquirir infecções, junto com as possibilidades de hemorragias por conta da queda de plaquetas (ABRALE).

A imunoterapia é uma forma de fazer com que o sistema imunológico reconheça as células cancerígenas, que por conta do rápido crescimento podem confundir-lo. E essa tentativa de reconhecimento e ataque é realizada por meio de anticorpos monoclonais, que são substâncias aplicadas de forma intravenosa. São as principais substâncias: Rituximab, Obinutuzumab, Ofatumumabe e Alemtuzumabe. Podem apresentar efeitos colaterais como: prurido, calafrios, febre, náuseas, erupções cutâneas, fadiga e dores de cabeça (ABRALE).

⁴ Pode haver variações no intervalo de avaliação de acordo com a classificação de risco do paciente.

E por fim a quimioterapia, que foi considerada pelo II Encontro Brasileiro de Consenso em LLC-B o tratamento de 1º linha da LLC (CHIATTONE, 2005). Tem por princípio a inserção de medicamentos isolados ou associados por via intravenosa, variando de acordo com a idade, doenças crônicas e resultados dos exames gerais. Também pode apresentar efeitos colaterais como: imunidade baixa; enjoo, diarreia, boca seca etc, por conta do uso do cateter; e a queda de cabelo é consequência do ataque dos quimioterápicos à células que possuem rápido crescimento, o que inclui os folículos pilosos, encarregados do crescimento capilar (ABRALE).

Segundo o II Encontro Brasileiro de Consenso em LLC-B os procedimentos a serem adotados são:

- Tratamento no início da doença

Pacientes nos estágios Binet A ou B assintomáticos ou Rai 0,I ou II também assintomáticos, é resumido no método de observar e aguardar monitorando o sangue periférico por meio de exames com intervalo de 3 meses.

Medidas terapêuticas são tomadas exclusivamente com ocorrências de sintomas com indícios de rápida evolução, como o tempo de duplicação linfocitária <12 meses.

- Tratamento na doença avançada

Em pacientes nos estágios Binet A ou B sintomáticos e Binet C, Rai 0,I,II sintomáticos e Rai III e IV são administrados os quimioterápicos purina como tratamento inicial, fludarabina (melhor recomendado que a purina) e a associação da purina com o ciclofosfamida resulta numa resposta maior, mas conseqüentemente em uma maior toxicidade. E os estudos apontam de rituximabe associado a fludarabina e ciclofosfamida parece uma junção promissora.

Em pacientes idosos >65 anos é administrado clorambucil como terapia de primeira linha, pois é menos mielotóxico e imunossupressor que análogos da purina (CHIATTONE, 2005).

CAPÍTULO 4: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Apesar da leucemia ser uma doença extremamente grave seu diagnóstico é fácil, podendo ser detectada através do exame de hemograma completo, onde se observa leucocitose, e dependendo do caso pode-se observar diminuição dos glóbulos vermelhos e contagem reduzida de plaquetas. Sendo esses números reduzidos no início da doença (ABRALE). Estando o resultado do hemograma com suspeita de leucemia, é feito um exame na medula, aspirado de medula óssea (mielograma), para que haja a devida avaliação morfológica para confirmação do diagnóstico. E posteriormente serão feitos exames para determinação da classificação morfológica da leucemia, a imunofenotipagem (PIER, 2008).

HEMOGRAMA

O exame de hemograma consiste, primariamente, na obtenção de amostra sanguínea por punção intravenosa, feita em tubo com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) recomendado por ser o mais eficiente na manutenção das características das células. Com capacidade de conservá-las se preservado a 4° C por até 24 horas, pois posteriormente tem início as alterações morfológicas nas células. Sendo considerado ideal a análise imediata, logo após a coleta.

Para cada exame é requerido um componente do sangue diferente, por exemplo, amostras para bioquímica de modo geral são necessários apenas o soro, para o hemograma é exigido amostra de sangue total.

O hemograma, propriamente, por meio da distensão sanguínea permite que sejam analisados os aspectos morfológicos das células, e também contá-los por meio de observação em microscópio óptico em lentes objetivas de 40x e de imersão 100x, para análise detalhada das células de defesa.

DISTENSÃO SANGUÍNEA OU ESFREGAÇO

Com uma lâmina previamente limpa, é adicionada uma gota de sangue com cuidado para que não seja uma gota muita grande, nem pequena demais. O que influenciaria o resultado final da distensão dando origem a um esfregaço espesso (prejudicando a contagem pelas células concentradas), ou com o tamanho reduzido por falta de sangue. Com uma extensora em mãos,

num ângulo de 45° deve-se posiciona-la a frente da gota de sangue, para logo depois trazê-la até a gota. E então com um movimento firme e rápido o sangue é deslocado para frente, numa distensão de aproximadamente 4 cm.

Propicia também uma análise quantitativa e qualitativa dos elementos sanguíneos como: parâmetros hematológicos, índices hematimétricos, reticulócitos, contagem de plaquetas e células da série branca e vermelha. Cujas alterações (aumentos ou diminuições, excessos ou escassez) denunciam mudanças no organismo.

A avaliação do sangue pode ocorrer de forma manual ou automatizada. Nas quais são quantificados cada componente do sangue: da série vermelha e branca e plaquetas, que possuem padrões predefinidos para normalidade (STEPHENS, *et al.* 2013).

Logo, num exame de rotina onde comumente é requerido o hemograma, um paciente que possui leucemia poderia facilmente adquirir a suspeita da doença ao observar o número elevado de leucócitos no sangue periférico. Demonstrando então como um exame rotineiro e simples detém a capacidade de indiciar uma doença tão séria.

Embora o hemograma seja um exame importante para a triagem, um exame preliminar, para que seja dado oficialmente o diagnóstico de leucemia, deve-se pedir o exame de mielograma ou aspirado de medula óssea.

MIELOGRAMA

Mielograma ou aspirado de medula óssea é o exame que tem por objetivo obter, por meio de punção lombar, amostra líquida da medula para que por meio de análise microscópica seja avaliada a progressão das células e respostas à tratamentos, confirmação de diagnósticos etc.

A técnica de mielograma deve ser aplicada em ambiente hospitalar em paciente anestesiado ou sedado. O paciente deve ser orientado a ficar em decúbito lateral⁵ enquanto a área a ser puncionada é higienizada com substância aséptica, anestesiada no local e durante a punção. Para a aspiração da medula é inserida na cavidade medular uma agulha de aspiração que absorve a parte líquida da medula. E para uma biópsia de medula, é retirada a agulha de aspiração e inserida a agulha de biópsia, que retira um fragmento ósseo cilíndrico do osso ilíaco com medula.

⁵ Nessa posição o paciente fica deitado de lado com ambos os braços para frente e os joelhos e quadris fletidos. O peso é suportado pela lateral do ilíaco e pela escápula (EERP).

Estando acabado o procedimento o paciente é colocado deitado de costas de 5 a 10 minutos sob monitoração (HOSPITAL PILAR).

IMUNOFENOTIPAGEM

A imunofenotipagem é um exame realizado por meio da técnica de citometria de fluxo (CMF) que detém a capacidade de caracterizar morfológicamente a leucemia (QUIXABEIRA *et al.*, 2008), expondo com precisão qual a linhagem linfóide afeta (T ou B) (HENRIQUE, 2017). Sendo igualmente proveitosa para monitorar, estadiar, classificar e conferir um diagnóstico e prognóstico (QUIXABEIRA *et al.*, 2008).

A técnica se fundamenta em examinar as propriedades celulares a partir de seu deslocamento em solução isoeletrolítica, por entre uma série de detectores de fluorescência. Utilizando anticorpos monoclonais com marcação fluorescente para que seja possível uma análise qualitativa e quantitativa da expressão de antígenos das células necessárias no caso. A CMF é feita no citômetro de fluxo, constituído por um laser cujo objetivo é incidir sobre as células; fotodetectores de sinais, computador e suspensões de células marcadas com anticorpos fluorescentes. Segundo Quixabeira e Saddi (2008):

As suspensões celulares são aspiradas e passam em fila para o interior do citômetro através de um cana de fluxo no qual incide um laser. Nesse mesmo local, detectores internos captam e enviam sinais fluorescentes que são plotados em gráficos com escala logarítmica ou linear, o que possibilita a distinção entre populações celulares normais e patológicas (p.200).

A citometria aplicada à hematologia é muito vantajosa no que diz respeito à sensibilidade, especificidade e precisão. Sendo as células leucemicas diferenciadas das normais por meio da disparidade de seus padrões morfológicos. Pois as células patológicas possuem caráter imunofenótipo normal, embora não tenha conseguido amadurecer. Segundo Quixabeira e Saddi (2008):

A imunofenotipagem requer o isolamento das células hematopoiéticas do sangue periférico ou da medula óssea. As amostras de sangue e medula

óssea são tratadas com solução hipotônica de lise de eritrócitos e incubadas com anticorpos monoclonais. A incubação da amostra em solução de lise é uma etapa importante, pois hemácias intactas alteram a dispersão da luz, formando debris (restos celulares) que causam resultados imprecisos (p.200).

Os anticorpos monoclonais usados no exame são selecionados de acordo com a clínica do paciente, e dados morfológicos e citoquímicos. Na leucemia linfóide crônica, por exemplo, de linhagem B se faz necessário a ciência das cadeias Kappa e Lamda e imunoglobulinas. Logo os anticorpos monoclonais deverão ser escolhidos para suprir esse estudo (QUIXABEIRA *et al*, 2008).

Para além desses aspectos morfológicos, é possível o diagnóstico pela clínica do paciente. Uma anamnese minuciosa começaria com apalpação dos gânglios linfáticos, baço e fígado. Notaria o aumento dos gânglios linfáticos do pescoço, regiões inguinais, e um aumento lento do fígado e baço são frequentes, por consequencia do excesso de células brancas no organismo. E seriam avaliados os sintomas, como cansaço, fraqueza, infecções e talvez hemorragias, que são os sintomas geralmente comuns entre as leucemias (ABRALE).

CAPÍTULO 5: DISCUSSÕES

A leucemia linfóide crônica é uma neoplasia maligna indicada pela propagação exacerbada de linfócitos B na medula óssea, tecidos linfóides e sangue periférico. Na qual as células atingem a maturidade, entretanto são imunologicamente incompetentes. É o tipo de leucemia mais comum na população ocidental (25% de todos os casos de leucemia), geralmente acomete pacientes maiores de 50 anos (OLIVEIRA, 2002 *apud* DIGHIERO, 1991; FONN, 1990) e é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres (OLIVEIRA, 2002 *apud* BYRD, 1998).

A LLC apresenta curso heterogêneo, podendo por vezes apresentar um curso de progressão lenta, assintomático, enquanto em outros casos pode apresentar rápida evolução e sintomatologia (GARICOHEA, 2005). E os fatores que influenciam o curso dessa leucemia, marcadores de prognóstico, são: clínicos, como os estadiamentos de Rai e Binet que expõem apenas a carga tumoral do paciente, e não a possibilidade de evolução; biológicos, como o tempo

de duplicação linfocitária que ao ser < ou igual a 12 meses e um padrão difuso na histologia da medula óssea significa um pior prognóstico (VASCONCELOS, 2005). A mutação na região da imunoglobulina IgVH que é um importante fator de prognóstico, pois quando há a mutação a expectativa é maior, enquanto na ausência da mutação a expectativa de sobrevida é menor. Somados ao conhecimento da expressão dos marcadores CD38 e ZAP70 (GARICOCHEA, 2005).

É intrigante o fato dessa leucemia possuir um alto índice de infecções, e nota-se que aproximadamente 50% das mortes de pacientes com LLC não é propriamente por conta da leucemia, e sim por consequência de infecções. Visto que essa leucemia tem por princípio a anomalia nas imunoglobulinas, e o tratamento, apesar de buscar a melhora, lesiona outras células brancas, tornando o paciente sensível à infecções e com o sistema imune muito prejudicado (GARNICA, 2005).

Assim como as técnicas desenvolvidas e realizadas para tratamentos são importantes, também são as técnicas de diagnóstico que permitem que sejam descobertas as doenças para que se inicie a luta contra a patologia. Salientando que algumas dessas técnicas são simples e realizadas rotineiramente para avaliação da saúde, e mesmo em sua simplicidade é capaz de detectar e suspeitar de doenças graves como a leucemia. Sendo o exame de hemograma um exemplo prático, mostrando a relevância de sua técnica e dos profissionais que a praticam.

Tornando-se então evidente a relevância da formação e investimento nos profissionais de saúde. Sobretudo o ensino técnico em Análises clínicas, que deve ser estimulado e valorizado, pois são por meio desses técnicos que muitas doenças podem e são descobertas.

É pertinente sinalizar que foram encontrados conflitos nas literaturas revisadas, quanto aos linfócitos afetados e na gênese da LLC por exemplo. Reforçando a necessidade de mais pesquisas direcionadas à esta leucemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). *ABC do câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*. 3. ed. rev atual. – Rio de Janeiro, 2017. 106 p.

OLIVEIRA, G. B. *Estudo da apoptose espontânea na Leucemia Linfóide Crônica (LLC) e suas relações com os parâmetros clínicos e citocinéticos*. 2002. 94 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP. 2002.

SIMÕES, R.S.; GIRÃO, J. H. R. C.; SASSO, G. R. S; SILVA, R.F.; ALONSO, L. G.; MARQUES, S. R. *Etiologia de termos Morfológicos*, São Paulo, p.17. Abril. 2014

PERES, A. C. Sob o signo do câncer. *RADIS*, Rio de Janeiro, n.115, p. 16-19, ago. 2015.

ABRALE. *Leucemia Linfóide Crônica* Disponível em: <https://www.abrale.org.br/docs/manual-llc-web.pdf> Acesso em 12 dez. de 2018

DUARTE, P. D. *Leucemia linfóide crônica: análise clínico-morfológica e imuno-histoquímica e correlação com fatores prognósticos clínicos*. 2009. 82 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Médica) – UNESP, Botucatu, 2009.

MUKHERJEE, S. *O imperador de todos os males: uma biografia do câncer*. 1º ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2012. 634p.

CHIAL, H. *Proto-oncogenes to oncogenes to cancer*. Disponível em: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/proto-oncogenes-to-oncogenes-to-cancer-883>. Acesso em 11 jun. de 2018

ALVES, G.V.A. *Caracterização Hematológica e Imunofenotípica em Pacientes com Leucemia Linfobástica Aguda*. 2012. 214 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.

STEPHENS, P.R.S.; LYRA, J.S.P.O.; MACHADO, M.P.; VAENA, M.M.V. Hematologia. In: SOUZA, D.S.; SANTOS, E.S.; ALVES, E.A.; LYRA, J.S.P.O.; ALVES, L.R.; VAENA, M.M.V.; MACHADO, M.P.; MURITO, M.M.C.; COTIAS, P.M.T.; STEPHENS, P.R.S.; FINETE, V.L.M.. *Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2013. Capítulo 3, p. 187- 238.

CUSTÓDIO, R.K.A. *Perfil clínico e laboratorial dos pacientes com leucemia linfóide crônica atendidos Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HUWC – HEMOCE*. 2009.77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

PIER, M.G. *Imunofenotipagem das leucemias*. 2008. 15 f. Artigo de conclusão de curso em Hematologia e Banco de Sangue – Anais da Academia de Ciências e Tecnologia de São Jose do Rio Preto, São Jose do Rio Preto, 2008.

GRANDO, A.C.; COMPARSI, W.S., Avaliação Laboratorial da doença residual mínima da leucemia mielóide crônica por Real-Time PCR. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 44, núm. 6, p. 433-440, dezembro, 2008

SOUZA, V.F. et al. Células-tronco: uma breve revisão. *Revista de ciências médicas e biológicas*, Salvador, v. 2, n. 2, p. 251-256, jul./dez. 2003

YAMAMOTO, M. et al. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p.229-232, 2005.

GARICOCHEA, B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 241-246, 2005.

LORAND-METZE, I. LLC: Critérios diagnósticos, imunofenotipagem e diagnóstico diferencial. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 233-235, 2005.

CHIARELLI, M.C.S. *Perfil Clínico-Laboratorial e associação com fatores prognósticos de pacientes com leucemia linfocítica crônica*. 2012. 44 f. Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia farmacêuticas). Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.

NETO, J.E.B. *Leucemias Crônicas*. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1301/leucemias_cronicas.htm>. Acessado em 24 nov. de 2018.

VASCONCELOS, Y. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 253-256, 2005.

GARNICA, M. *et al.* Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 290-300, 2005.

ZANICHELLI, M.A. *et al.* Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 32, supl. 1, p. 54-60, 2010.

LLACER, P.E.D. Quimioimunoterapia como primeira linha de tratamento da leucemia linfóide crônica: uma visão crítica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 280-282, 2005.

CHIATTONE, C.S. Indicações para início de tratamento na leucemia linfóide crônica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 272-275, 2005.

CHIATTONE, C.S. Tratamento de primeira linha da leucemia linfóide crônica. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 27, n. 4, p. 276-279, 2005.

MEDRADO, L. *Carcinogênese: Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento de Neoplasias*. 1. ed. São Paulo: Érica, 2015. 144 p.

HOSPITAL PILAR. *Termo de consentimento para mielograma e/ou biópsia de medula óssea.*

Disponível em:

<http://www.hospitalpilar.com.br/down/termos/oncologia/mielograma_biopsia_medula_ossea.pdf

fAcesso em: 02 Dez. de 2018.