

## 6 LEUCEMIAS

**Laura Carminati Cimolin**

**Nadhine Feltrin Ronsoni**

**Paula Jacqueline de Mattia João**

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema06>

### INTRODUÇÃO E PATOGÊNESE

As leucemias são um grupo de doenças que surgem de mutações genéticas em células precursoras hematopoiéticas na medula óssea. Classificam-se em leucemias agudas e crônicas, que, por sua vez, subdividem-se em linfóides e mielóides, dependendo da linhagem acometida (HAMERSCHLAK, 2008).

Nas leucemias agudas, ocorre um bloqueio de maturação e a proliferação descontrolada de células precursoras, denominadas blastos, as quais se acumulam na medula óssea e promovem a supressão da hematopoese normal (HOFFBRAND, 2013). Tal supressão é marcada por pancitopenia. Essa condição acarreta os sinais e os sintomas dessas leucemias: astenia, palidez, sangramentos, infecções recorrentes, febre, entre outros. Os blastos podem ser liberados na corrente sanguínea, infiltrando diversos órgãos (HAMERSCHLAK, 2008). Já nas leucemias crônicas, há acúmulo lento e gradativo de leucócitos neoplásicos na medula óssea e no sangue (HOFFBRAND, 2013). No entanto, essas células estão em um estágio tardio de maturação, o que as diferencia daquelas relacionadas às leucemias agudas (HAMERSCHLAK, 2008).

A leucemia mais comum no mundo é a mieloide aguda (LMA) (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016), apesar do predomínio da leucemia

linfocítica crônica (LLC) nos países ocidentais. Nas crianças, cerca de 80% dos casos são de leucemia linfóide aguda (LLA) (HOFFBRAND, 2013).

De acordo com a presença de fatores de risco, podemos classificar as leucemias como primárias ou secundárias. Sendo as primeiras caracterizadas pela ausência de doença hematológica prévia e em pacientes que não fizeram uso de quimioterápicos durante a vida, e as segundas aquelas que surgem em pacientes com doenças hematológicas pré-leucêmicas, tais como nas síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas, bem como nos casos em que houve uso prévio de quimioterápicos, como agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II (HOFFBRAND, 2013).

## LEUCEMIAS AGUDAS

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

#### INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A leucemia mieloide aguda é a forma mais comum de leucemia aguda no adulto (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016). Ela apresenta aumento da incidência diretamente proporcional ao aumento da idade, com início mediano aos 65 anos (SAULTZ; GARZON, 2016). É uma doença de prognóstico muito variável, o qual depende da idade e da condição física do paciente (HOFFBRAND, 2013).

Quanto à etiologia, atualmente são conhecidos alguns fatores de risco que aumentam a possibilidade de que a doença se desenvolva em um paciente, como, por exemplo, exposição prévia à radiação ionizante, aos agentes alquilantes, ao benzeno e aos derivados do petróleo (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016). Outros fatores de risco conhecidos levam em consideração o genótipo do paciente, incluindo

a presença de instabilidades cromossomiais que causam distúrbios hereditários, como a anemia de Fanconi (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016), aumentando, dessa forma, a incidência de LMA. Além desse distúrbio, as anomalias genéticas congênitas como a Síndrome de Down (trissomia do 21) e a Síndrome de Klinefelter (XXY) também acarretam um aumento na incidência da doença, sobretudo na faixa etária infantil (HOFFBRAND, 2013).

## CLASSIFICAÇÃO

A classificação, conforme o Quadro 1, é realizada por meio de, principalmente, anormalidades citogenéticas e genética molecular, que demonstram alterações específicas (HOFFBRAND, 2013).

**Quadro 1** – Classificação da LMA (OMS)

<b>LMA com anormalidades genéticas recorrentes</b>	São translocações cromossômicas ou mutações genéticas específicas, que não necessitam mais que 20% de blastos acumulados na medula. Apresentam melhor prognóstico.
<b>LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia</b>	São alterações mielodisplásicas em mais de 50% das células de pelo menos duas linhagens. Possuem pior prognóstico.
<b>Neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento</b>	Surgem em pacientes que foram anteriormente tratados com etoposide ou agentes alquilantes. Apresentam pobre resposta aos tratamentos.
<b>LMA não especificada</b>	Não apresenta anormalidades específicas. Representa 30% dos casos.
<b>Sarcoma mielóide</b>	É um tumor sólido composto por blastos mielóides.
<b>Proliferações mieloides relacionadas à Síndrome de Down</b>	Podem gerar duas variantes: (a) LMA e (b) mielopoese anormal transitória.

**Fonte:** Adaptado de Hoffbrand (2013).

## QUADRO CLÍNICO

Deve-se suspeitar de LMA no paciente que apresenta os seguintes sintomas: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, febre em consequência de infecções, faringite, petéquias, bem como outras manifestações hemorrágicas, dor óssea, hipertrofia gengival, infiltrações cutâneas, entre outros (HOFFBRAND, 2013).

Os principais sintomas da LMA são: infecções recorrentes, anemia e trombocitopenia, com tendência ao aparecimento de sangramentos e CIVD. Sintomas como infiltração de outros tecidos e acometimento da pele e SNC podem estar presentes, embora sejam menos comuns (SAULTZ; GARZON, 2016).

Esses sinais e sintomas decorrem do bloqueio de maturação e da proliferação descontrolada dessas células precursoras – blastos que, por consequência, acumulam-se na medula óssea e promovem a supressão da hematopoese normal (SAULTZ; GARZON, 2016).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. A presença de mais de 20% de blastos no aspirado de medula óssea define o diagnóstico de leucemia (HOFFBRAND, 2013), mas apenas após as análises no sangue aspirado é que se consegue diferenciar as leucemias mieloides das linfoides e diagnosticar seu sub-tipo principal (HOFFBRAND, 2013). Os exames são os seguintes:

- Microscopia sanguínea medular: apresenta hiper celularidade medular devido ao aumento do número de blastos;
- Imunofenotipagem: pesquisa de marcadores de membrana ou citoplasma por meio da citometria de fluxo, que é considerada padrão-ouro na diferenciação entre a linhagem mielóide e linfóide;

- Análise citogenética e molecular: apresenta a anormalidade presente no clone leucêmico e, de acordo com seus resultados, define o tratamento e prognóstico dos pacientes.

No sangue periférico, podem ser observados os seguintes padrões:

- Hemograma: expõe anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia e, por vezes, leucocitose;
- Exames bioquímicos: apresentam elevação de ácido úrico e desidrogenase láctica;
- Microscopia sanguínea: observa-se a pancitopenia e a presença do blasto mieloide.

Outros exames devem ser solicitados a fim de se fazer uma avaliação completa do paciente.

## TRATAMENTO

### > Tratamento das complicações

Em todos os casos de LMA ante a insuficiência medular causada pela própria doença e pelo tratamento quimioterápico, algumas medidas devem ser tomadas. A inserção de cateter venoso central, o oferecimento de suporte hemoterápico e a prevenção da lise tumoral pela administração de alopurinol (inibidor da xantina-oxidase) ou rasburicase (urato-oxidase recombinante) devem ser disponibilizados a fim de que seja diminuída a produção de ácido úrico (HOFFBRAND, 2013). Precisam ser mantidas as plaquetas acima de  $10 \times 10^9$  e a hemoglobina acima de 8g/dl (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

## > Tratamento específico

O tratamento específico para LMA é a quimioterapia com alto poder de mielossupressão. Inicia-se com a chamada “quimioterapia de indução”, cujo objetivo é controlar a doença e levar o doente ao estado de remissão completa (SAULTZ; GARZON, 2016). O esquema padrão é composto por *arabinosídeo-C + Daunorrubicina* (esquema 7+3) (HOFFBRAND, 2013). O critério de remissão completa se apresenta com a contagem <5% de blastos após uma semana de término da quimioterapia, sendo atingido em 60% dos casos (HOFFBRAND, 2013). Após a primeira etapa, há a opção de seguimento com quimioterapia intensiva específica, transplante alogênico ou transplante autólogo (HOFFBRAND, 2013).

» Quimioterapia de consolidação: visa à cura e, geralmente, é utilizada nos pacientes com cariótipos favoráveis. O esquema utilizado segue com altas doses de *arabinosídeo-C*;

» Transplante alogênico: é considerada a terapia mais eficaz em termos de cura da LMA, porém necessita de um doador irmão ou em banco de medula HLA compatível e cursa com mortalidade em torno de 20%, mesmo em pacientes jovens. Por esse motivo, deve ser considerada essa escolha para pacientes com cariótipo desfavorável, pacientes com mau prognóstico, bem como em casos de recidiva da doença;

» Transplante autólogo: apresenta mortalidade muito abaixo da observada no transplante alogênico por dispor de menos complicações, como *enxerto-versus-hospedeiro*. Diante disso, ele tem sido recomendado após remissão em paciente com prognóstico desfavorável ou com ausência de irmãos HLA compatíveis, igualmente em pacientes com idade superior a 55-60 anos.

O resultado final do tratamento é individual e depende de uma série de fatores, incluindo idade, alteração principal das células leucêmicas e número de leucócitos no hemograma inicial (KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

## PROGNÓSTICO

A identificação de fatores prognósticos é de suma importância e permite a estratificação dos pacientes em grupos de risco (favorável, intermediário e desfavorável), não generalizando os subtipos de LMA, fato que possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada (SAULTZ; GARZON, 2016). Nesse contexto, idosos (Quadro 2) constituem o grupo de pior prognóstico (HOFFBRAND, 2013).

**Quadro 2** – Fatores prognósticos da LMA

	Favorável	Intermediário	Desfavorável
<b>Citogenética</b>	t(15;17); t(8;21); inv16; mutNPM; mutCEBPA.	Normal ou alterações não complexas	del5 e 7; (3q)anormal; t(6;11); t(10;11); t(9;22)
<b>Resposta medular à indução de remissão</b>	< 5% de blastos após primeiro curso	-	> 20% de blastos após primeiro curso
<b>Idade</b>	-	-	> 60 anos

**Fonte:** Adaptado de Saultz e Garzon (2016).

## LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

### INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação de blastos leucêmicos, originando-se de células B ou T precursoras. É a doença maligna mais comum na infância, principalmente em crianças entre os três e sete anos de idade, com pico entre um e quatro anos, sendo infrequente em adultos. Há predominância no sexo masculino (1, 2: 1) (HOFFBRAND, 2013).

## CLASSIFICAÇÃO

**Quadro 3** - Classificação da LLA

LLA célula-B sem anomalias genéticas	
LLA célula-B com anomalias citogenéticas específicas	LLA com: t(9;22), 11q23, t(1;19), t(12;21), t(5;14), hiperploídia ou hipoploídia.
LLA célula-T	
LLA L3 (leucemia tipo Burkitt)	Incluída nas neoplasias de células B maduras como leucemia/linfoma de Burkitt.

**Fonte:** Bennet *et al.* (1985).

## QUADRO CLÍNICO

- Devido à insuficiência medular: febre, mal-estar, dispneia, diversas infecções, palidez, sangramento gengival, equimoses, púrpura (CAVALCANTI, 2017).
- Devido à infiltração de órgãos: dor óssea, linfonodomegalia cervical ou generalizada, hepatoesplenomegalia, acometimento do sistema nervoso central e dos testículos (CAVALCANTI, 2017).

Podem ocorrer sinais e sintomas de compressão do mediastino como tosse seca, dispneia e síndrome da veia cava superior na LLA-T (CAVALCANTI, 2017). E apesar de incomum, sintomas de leucostase (cefaleia, visão turva, zumbidos) podem ocorrer (CAVALCANTI, 2017).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado pelo aspirado de medula óssea, que indicará mais de 20% de blastos leucêmicos. Com a amostra, ainda devem ser realizadas as análises morfológica, citoquímica, imunofenotípica e citogenética dos blastos, além de biópsia da medula óssea (SWERDLOW; CAMPO; STEFANO, 2016). Os principais achados laboratoriais são:

- No hemograma: anemia normocítica e normocrômica (HOFFBRAND, 2013); leucometria normal, baixa ou elevada (HOFFBRAND, 2013); trombocitopenia (HOFFBRAND, 2013).
- Exames bioquímicos: ácido úrico e desidrogenase lática se encontram aumentados, além da presença de hipercalemia (HOFFBRAND, 2013).

Exames de imagem podem mostrar massa mediastinal e lesões ósseas líticas, mais comumente encontradas nas leucemias de células T (HOFFBRAND, 2013).

## TRATAMENTO

Pode variar de acordo com o subtipo de LLA, idade e estado geral do paciente, presença de células leucêmicas no líquido e centros de tratamento (BASSAN *et al.*, 2011).

### > Medidas de suporte

Idênticas às da LMA, associadas à profilaxia de Pneumocistose com SMX-TMP pelo uso prolongado de corticoide (BASSAN *et al.*, 2011).

### > Tratamento específico

O tratamento específico da LLA é a quimioterapia com alto poder de mielossupressão (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de Indução: tem duração de 4-6 semanas. Os tratamentos mais atuais incluem Vincristina associada ao hormônio esteroidal como Prednisona e uma antraciclina como Daunorubicina. Pacientes portadores de LLA cromossomo Philadelphia positivo requerem o uso de um inibidor da BCR-ABL tirosina quinase como o mesilato de imatini-

be, juntamente com a quimioterapia convencional. O uso de Rituximab é indicado aos pacientes CD20 positivos (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de consolidação: após a remissão da doença, o paciente recebe mais quimioterapia e/ou transplante de células tronco para prevenir uma recidiva durante 4-6 meses (BASSAN *et al.*, 2011).

» Terapia de manutenção: ciclos de quimioterapia por 2-3 anos (BASSAN *et al.*, 2011).

» Profilaxia do sistema nervoso central: por meio de radioterapia ou injeção de Metotrexateintratecal, já que linfoblastos anormais do líquido geralmente não respondem à quimioterapia endovenosa (BASSAN *et al.*, 2011).

O transplante de células tronco é reservado a todos os pacientes com alto risco de recidiva após a remissão e aos que passaram pela fase de remissão mais de uma vez (HOFFBRAND, 2013).

Efeitos colaterais dos principais quimioterápicos usados são: alopecia temporária, náusea, vômito, diarreia, constipação, aftas, dormência nas pontas dos dedos das mãos e pés, anemia, risco elevado de sangramento e infecções (LACERDA, 2001).

## PROGNÓSTICO

**Quadro 4** – Fatores prognósticos na LLA

Fator	Favorável	Desfavorável
<b>Citogenética</b>	Hiperploídia, t(12;21), trissomias dos cromossomos 4, 10 ou 17	Cromossomo Philadelphia (9;22), t(4;11), t(1;19)
<b>Hiperleucocitose</b>	<50.000/microlitro	> 50.000/microlitro
<b>Idade</b>	Entre 1 e 10 anos	< 1 ano ou > 10 anos
<b>Subtipo</b>	LLA-B	LLA-T em crianças
<b>Sexo</b>	Feminino	Masculino

**Fonte:** Adaptado de Hoffbrand (2013).

A chance de cura entre as crianças é de aproximadamente 85%. No entanto, essa curabilidade diminui com o decorrer da idade, sendo considerada menor que 5% em adultos com 70 anos ou mais (HOFFBRAND, 2013).

## LEUCEMIAS CRÔNICAS

### LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

#### INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A leucemia mieloide crônica é uma síndrome mieloproliferativa crônica que se origina da célula tronco (*stem cell*) perto de sua maturação, e que, por esse motivo, apresenta início insidioso (ZHOU; XU, 2015). Tem uma discreta preferência pelo sexo masculino, e seu pico de incidência predomina em adultos por volta dos 55 anos (HOFFBRAND, 2013).

De todos os pacientes com LMC, 95% apresentam uma anomalia citogenética denominada *cromossomo Philadelphia*, a qual deriva de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 (t(9;22)) (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018), e sua presença acarreta formação de oncogenes. O oncogene marcante da patologia é chamado de *bcr/abl*, responsável pelo desenvolvimento de alterações metabólicas causadoras da doença (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

#### QUADRO CLÍNICO

A doença apresenta início insidioso, por esse motivo, em suas fases iniciais, os pacientes encontram-se assintomáticos (HOFFBRAND, 2013). O marco da doença se apresenta com esplenomegalia (indolor ou dolorosa) de grande monta e motivada pelo estado hipercatabóli-

co, passando despercebida se não houver a realização de exame físico (ZHOU; XU, 2015).

Pelo mesmo estado hipercatabólico, em fases mais tardias, os pacientes com LMC podem apresentar sintomas como: febre, perda ponderal, astenia, sudorese noturna, desconforto no hipocôndrio esquerdo, saciedade precoce e palpitações (HOFFBRAND, 2013). O hipercatabolismo colabora também para a destruição acentuada das purinas, elevando a concentração de ácido úrico, podendo levar o paciente a desenvolver crises de gota ou mesmo insuficiência renal aguda (HOFFBRAND, 2013).

## DIAGNÓSTICO

Ainda na fase assintomática da doença, os exames laboratoriais já se mostram alterados (HOFFBRAND, 2013). No hemograma, aparece:

- » Anemia normocítica e normocrômica;
- » Trombocitose com disfunção plaquetária (plaquetometria > 400.00/mm<sup>3</sup>);
- » Leucocitose com neutrofilia acentuada, podendo atingir valores até 1.000.000/mm<sup>3</sup>, com desvio à esquerda até mielócitos ou raramente mieloblastos, além da presença, por via de regra, de basofilia e eosinofilia.

A suspeita inicia em um paciente com leucocitose de grande monta que apresenta esplenomegalia, e a confirmação diagnóstica, então, é dada pela detecção de RNAm da mutação *bcr/abl*, que pode ser detectada por meio da técnica RT-PCR no sangue periférico (KALEEM; SHAHAB; AHMED; SHAMSI, 2015).

Portanto, para o diagnóstico, a biópsia de medula óssea não é realmente necessária (HOFFBRAND, 2013), porém ela acaba sempre

sendo realizada para a estratificação prognóstica e para o acompanhamento da resposta terapêutica (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Os achados da biópsia incluem a presença de hiperplasia mieloide, podendo chegar a uma relação mieloide-eritroide de até 20:1 (normal 3:1) e eventualmente achados de mielofibrose (ZHOU; XU, 2015).

## TRATAMENTO

### > Tratamento na fase crônica

1. Terapia medicamentosa específica: os inibidores da Tirosina quinase, atualmente, são a primeira linha de tratamento para a remissão da LMC, apresentando respostas positivas em aproximadamente 98% dos casos (HOFFBRAND, 2013). Os aspectos principais para a remissão completa são indicados de acordo com os parâmetros hematológicos, citogenéticos e moleculares (HOFFBRAND, 2013).

2. Hematológicos: normalização do hemograma e da esplenomegalia em três meses.

3. Citogenéticos: menos de 35% das células da MO com cromossomo *Philadelphia* presente em 6 meses.

4. Moleculares: PCR quantitativa para a mutação *bcr/abl* com queda superior a 3Log em 12 meses.

5. Pacientes que alcançam os objetivos acima apresentam 100% de sobrevida livre da doença em oito anos, e respostas “subótimas” indicam doença de alto risco. Logo, o monitoramento da resposta terapêutica é essencial, com PCR para a mutação *bcr/abl* a cada três meses e exame citogenético da MO a cada seis meses (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

6. Transplante: nos pacientes não responsivos ao tratamento inicial com inibidores da tirosina quinase, o segundo passo é a tentativa do transplante alogênico de células hematopoiéticas (HOFFBRAND, 2013). A chance de cura nessa situação gira em torno de 50-60%, aumentando de acordo com a idade do paciente, e atinge cerca de 70-80% em pacientes com menos de 50 anos (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018).

7. Terapia paliativa: realizada com drogas mielossupressoras, não modifica a história natural da doença e quase nunca atinge a cura citogenética (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Os principais representantes são busulfan e hidroxiureia.

A profilaxia da gota e da síndrome da lise tumoral deve ser realizada com alopurinol em todos os pacientes (HOFFBRAND, 2013).

## PROGNÓSTICO

Por ser uma doença assintomática, a maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica da doença (DORFMAN; FLORIANI; OLIVEIRA; CUNEGATTO; ROSA; ZEN, 2018). Sem o diagnóstico rápido, os pacientes tendem a evoluir nas seguintes formas: leucemia acelerada em 2/3 dos pacientes ou crise blástica em 1/3 dos pacientes (HOFFBRAND, 2013).

A fase acelerada se caracteriza pelo aumento do clone neoplásico e pela maior dificuldade de sua diferenciação, causando, assim, uma alta contagem granulocítica e uma esplenomegalia de maior monta. Sua presença acarreta maior falha das terapias mielossupressoras e pior prognóstico ao paciente (HOFFBRAND, 2013). Um paciente em fase acelerada de leucemia e apresentando crise blástica possui sobrevida de 18 meses (HOFFBRAND, 2013).

## LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

### INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A LLC é a leucemia mais comum dentre as linfoides, e a segunda mais comum entre todas as leucemias, representando 30% dos casos (HOFFBRAND, 2013). A idade média ao diagnóstico é de 70 anos, sendo que o avançar da idade resulta em aumento exponencial na sua incidência (HERNÁNDEZ; LAND; MCKENNA, 1995). O sexo masculino é o mais acometido (2:1) (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004).

Quanto à etiologia, não se relaciona com radiação ionizante, benzeno ou agentes alquilantes prévios e, por esse motivo, sua origem é considerada desconhecida, apresentando apenas predisposição genética (HOFFBRAND, 2013).

A célula tumoral é um linfócito B relativamente maduro, porém bloqueado em uma fase de diferenciação que impede sua transformação em plasmócito. Essas células possuem sobrevida prolongada e diminuição da apoptose. Devido a isso, acumulam-se na medula óssea e passam ao sangue, linfonodos, baço e fígado (HOFFBRAND, 2013).

### QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes é assintomática e descobre a doença por meio de um hemograma de rotina (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018). O sinal clínico mais evidente é o aumento simétrico dos linfonodos cervicais, axilares ou inguinais, de início com características que sugerem benignidade, mas que posteriormente assumem caráter suspeito (HOFFBRAND, 2013). Além disso, o paciente apresenta imunossupressão devido à hipogamaglobulinemia, a qual facilita infecções bacterianas no início e fúngicas ou virais em fases mais avançadas (HOFFBRAND, 2013).

Outros sintomas incluem febre, sudorese noturna, astenia, fadiga, perda ponderal e queda do estado geral, podendo estar presente também a anemia sintomática (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018). Esplenomegalia e hepatomegalia são usuais em estágios mais tardios (HOFFBRAND, 2013).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLC é determinado por meio de hemograma com contagem de linfócitos B clonais  $>5.000/\mu\text{L}$  no sangue periférico por  $\geq 3$  meses. É necessária a citometria de fluxo para identificar o imunofenótipo dos linfócitos circulantes, que demonstra a restrição da cadeia leve, kappa ou lambda, da imunoglobulina (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018).

- No hemograma:
  - » Anemia normocítica, normocrônica e hipoproliferativa por infiltração medular ou hiperesplenismo nas fases mais tardias (HOFFBRAND, 2013).
  - » Linfocitose com contagem absoluta de linfócitos monoclonais  $>5.000/\mu\text{L}$  (HOFFBRAND, 2013).
  - » Plaquetopenia (HOFFBRAND, 2013).
- Redução das imunoglobulinas séricas (HOFFBRAND, 2013).

Imunofenotipagem de sangue periférico: comprova que são linfócitos B (CD19+, CD20+, CD23+) com fraca expressão de imunoglobulina de superfície (IgM ou IgD) (HOFFBRAND, 2013). O CD5, marcador encontrado em linfócitos T, também está presente (HALLEK; CHESON; CATOVSKY *et al.*, 2018).

O aspirado de medula óssea demonstra a substituição das células mieloides por linfócitos, assim como a biópsia comprova a infiltração linfocítica (HOFFBRAND, 2013).

É comum o desenvolvimento de autoimunidade contra células do sistema hematopoiético, muitas vezes gerando anemia hemolítica autoimune (AHA) por anticorpo quente, bem como púrpura trombocitopênica imune (PTI), ambas responsivas a corticoides e sem influência prognóstica (HOFFBRAND, 2013).

## ESTADIAMENTO

Foi desenvolvido para estimativa prognóstica e escolha do tratamento. Compreendem os sistemas de Rai e Binet (HOFFBRAND, 2013) (Quadros 5 e 6):

**Quadro 5** – Estadiamento de Rai

Estágio	Risco	Descrição	Média de sobrevida
0	Baixo	Somente linfocitose	> 10 anos
I	Intermediário	Estágio 0 com linfonodopatia	8 anos
II	Intermediário	Estágio 0-I com hepatomegalia e/ou esplenomegalia	6 anos
III	Alto	Estágio 0-II com anemia Hb<11g/Dl	2 anos
IV	Alto	Estágio 0-III com plaquetopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	2 anos

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 240).

**Quadro 6** – Estadiamento de Binet

Estágio	Descrição	Média de sobrevida
A	Hemoglobina ≥ 10g/dL, plaquetas ≥100.000/mm <sup>3</sup> e ≤3 áreas envolvidas*	> 7 anos
B	Hemoglobina ≥ 10g/dL, plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> e ≥ 3 áreas envolvidas*	< 5 anos
C	Hemoglobina < 10g/dL e/ou plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> , independente das áreas envolvidas*	< 2 anos
*Áreas envolvidas correspondem às áreas linfóides: região cervical, axilar, inguinal, baço e fígado .		

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 240).

## TRATAMENTO

Aproximadamente 65% dos pacientes não requerem tratamento ou internações, sendo indicado apenas o acompanhamento ambulatorial (ZENT; KYASA; EVANS; SCHICHMAN, 2001). O tratamento é recomendado nos casos de organomegalias incomodativas, complicações autoimunes e supressão da medula óssea por infiltração linfóide. Opta-se, então, por um tratamento conservador que tem como objetivo o controle dos sintomas e não do hemograma em si, visando também ao aumento da sobrevida. Ademais, observa-se que as curas são raras (HOFFBRAND, 2013).

Geralmente, os pacientes que necessitam de tratamento estão entre os estágios III ou IV de Rai, ou B ou C de Binet (HOFFBRAND, 2013). Entre as opções medicamentosas, encontram-se glicocorticoides como a Prednisona, agentes alquilantes como o Clorambucil e a Ciclofosfamida, assim como análogos de Purina, a exemplo da Fludarabina e da Pentostatina, além dos anticorpos monoclonais Alemtuzumab e Rituximab. Não há definição de um esquema de primeira linha, a terapia é individualizada (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004).

## PROGNÓSTICO

Entre as leucemias, a LLC representa a com maior índice de sobrevida, variando conforme o estágio do paciente (REDAELLI; LASKIN; STEPHENS *et al.*, 2004). A positividade para CD38 e ZAP70, pela imunofenotipagem, indica um pior prognóstico (HOFFBRAND, 2013).

**Quadro 7** – Fatores prognósticos da LLC

	Bom	Ruim
<b>Estágio</b>	Binet A (Rai 0-I)	Binet B, C (Rai II-IV)
<b>Sexo</b>	Feminino	Masculino
<b>Tempo de duplicação dos linfócitos</b>	Lento	Rápido
<b>Aspecto da biópsia da medula óssea</b>	Nodular	Difuso
<b>Cromossomos</b>	Deleção 13q14	Deleção 17p
<b>Genes VH de imunoglobulina</b>	Hipermutados	Não mutados Uso de VH3.21
<b>Expressão de ZAP-70</b>	Baixa	Alta
<b>Expressão de CD38</b>	Negativa	Positiva
<b>Desidrogenase láctica sérica (LDH)</b>	Normal	Aumentada

Fonte: Adaptado de Hoffbrand (2013, p. 239).

## REFERÊNCIAS

BASSAN, R. *et al.* Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 9, p. 532-443, 2011.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v. 103, n. 4, p. 62062-5, out. 1985.

CAVALCANTI, M. S. Leucemia Linfoide Aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica Faema**, v. 8, n. 2, p. 2179-4200, 2017.

DORFMAN, L.; FLORIANI, M.; OLIVEIRA, T.; CUNEGATTO, B.; ROSA, R.; ZEN, P. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 2, p. 83-91, 2018.

HALLEK, M.; CHESON, B. D.; CATOVSKY, D. *et al.* CLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, v. 131, p. 2745, 2018.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. 52-57, 2008.

HERNÁNDEZ, J. A.; LAND, K. J.; MCKENNA, R. W. Leukemias, myeloma and other lympho reticular neoplasms. **Cancer**, v. 75, p. 381, 1995.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

KALEEM, B.; SHAHAB, S.; AHMED, N.; SHAMSI, T. Chronic Myeloid Leukemia – Prognostic Value of Mutations. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, p. 7415-7423, 2015.

KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. **Blood Cancer Journal** [online], p. 1-9, 2016.

LACERDA, M. Quimioterapia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, n. 3, p. 250-270, 2001.

REDAELLI, A.; LASKIN, B. L.; STEPHENS, J. M. *et al.* The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. **Eur. J. Cancer Care**, v. 13, p. 279-287, 2004.

SAULTZ, J.; GARZON, R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. **Jornal of Clinical Medicine** [online], p. 33, 2016.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; STEFANO, A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-2390, 2016.

ZENT, C. S.; KYASA, M. J.; EVANS, R.; SCHICHMAN, S. A. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. **Cancer**, v. 92, p. 1325 -1330, 2001.

ZHOU, H.; XU, R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. **Protein & Cell** [online], p. 403-412, 2015. Disponível em:<[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444810/pdf/13238\\_2015\\_Article\\_143.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444810/pdf/13238_2015_Article_143.pdf)>. Acesso em: 7 jun. 2019.