

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)

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

- 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 10×10^9 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
Citogenética	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)
Resposta medular à indução de remissão	< 5% de blastos após primeiro curso	-	> 20% de blastos após primeiro curso
Idade	-	-	> 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
Citogenética	Hiperploídia, t(12;21), trissomias dos cromossomos 4, 10 ou 17	Cromossomo Philadelphia (9;22), t(4;11), t(1;19)
Hiperleucocitose	<50.000/microlitro	> 50.000/microlitro
Idade	Entre 1 e 10 anos	< 1 ano ou > 10 anos
Subtipo	LLA-B	LLA-T em crianças
Sexo	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/mm³);
- » Leucocitose com neutrofilia acentuada, podendo atingir valores até 1.000.000/mm³, 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 ≥ 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 ³	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 ³ e ≤3 áreas envolvidas*	> 7 anos
B	Hemoglobina ≥ 10g/dL, plaquetas ≥ 100.000/mm ³ e ≥ 3 áreas envolvidas*	< 5 anos
C	Hemoglobina < 10g/dL e/ou plaquetas < 100.000/mm ³ , 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 linfoide. 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
Estágio	Binet A (Rai 0-I)	Binet B, C (Rai II-IV)
Sexo	Feminino	Masculino
Tempo de duplicação dos linfócitos	Lento	Rápido
Aspecto da biópsia da medula óssea	Nodular	Difuso
Cromossomos	Deleção 13q14	Deleção 17p
Genes VH de imunoglobulina	Hipermutados	Não mutados Uso de VH3.21
Expressão de ZAP-70	Baixa	Alta
Expressão de CD38	Negativa	Positiva
Desidrogenase láctica sérica (LDH)	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>. Acesso em: 7 jun. 2019.