

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: uma revisão sobre classificação, investigação e diagnóstico

Amanda de Paiva Gondin

Amanda Naves de Souza

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é conhecida como uma doença hematológica maligna caracterizada principalmente pela linfocitose, uma proliferação desordenada de glóbulos brancos. É originada por desajustes relacionados a medula óssea e ao timo que apresenta uma diversidade de sintomas como: fadiga, sangramentos excessivos em cortes e gengiva, hemorragias e lesões na pele, tornando propício anemias, trombocitopenias e agranulocitose. Uma leucemia passa a ser considerada aguda quando no exame de mielograma observa-se mais de 20% de blastos. Para o diagnóstico dessa patologia é necessário a realização do hemograma, mielograma e demais exames complementares mais específicos de reconhecimento em citologia, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e genética, onde será avaliado a morfologia das células. O objetivo desse presente estudo é de apresentar de forma clara e relevante uma Revisão Integrativa de Literatura sobre a LLA, esclarecendo como são reconhecidos os casos de Leucemia Linfóide Aguda e a importância da investigação no diagnóstico precoce, suas manifestações clínicas e descrever suas classificações.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda. LLA. Diagnóstico. Investigação.

ABSTRACT: Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is known as a malignant hematologic disease mainly characterized by lymphocytosis, a disordered proliferation of white blood cells. It is caused by maladjustments related to the bone marrow and the thymus, which presents a variety of symptoms such as: fatigue, excessive bleeding in cuts and gums, hemorrhages and skin lesions, leading to anemia, thrombocytopenia and agranulocytosis. A leukemia is considered acute when the myelogram exam shows more than 20% of blasts. For the diagnosis of this pathology, it is necessary to carry out a complete blood count, myelogram and other more specific complementary exams for recognition in cytology, cytochemistry, immunophenotyping, cytogenetics and genetics, where the morphology of the cells will be evaluated. The objective of this study is to present in a clear and relevant way an Integrative Literature Review on ALL, clarifying how Acute Lymphoid Leukemia cases are recognized and the importance of investigation in early diagnosis, its clinical manifestations and describing its classifications.

Key-Word: Acute lymphoid leukemia. ALL. Diagnosis. Investigation.

INTRODUÇÃO

As Leucemias Agudas (LA) são identificadas de acordo com o aspecto citomorfológico, citoquímico, imunofenotípico, citogenético e genético molecular. Estes dados permitem a estratificação prognóstica de estimativa de evolução da doença de paciente a paciente,

assegurando a escolha da terapia mais adequada e auxiliam no monitoramento após o tratamento. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é conhecida como uma doença hematológica maligna que apresenta uma diversidade de sintomas e de evolução clínica. No entanto, caracterizam-se principalmente pela linfocitose, uma proliferação desordenada de glóbulos brancos, que é originada por desajustes relacionados a medula óssea e ao timo, impedindo a produção de plaqueta e glóbulos vermelhos (CAVALCANTE et al, 2017).

O primeiro passo para o diagnóstico preventivo da doença é a realização de um hemograma, popularmente conhecido como “exame de sangue”. Quando é encontrado alteração desse exame, como índices elevados ou abaixo dos valores de referência, é indicado uma extensão sanguínea. O principal objetivo da microscopia é avaliar a morfologia das células, como formato, núcleo, coloração e outras características. Além disso, pode ser detectado a presença de neutrófilos não segmentados (bastão, metamielócito, mielócito e promielócito), linfócitos variantes (linfócitos atípicos, células linfomatosas) e blastos (células imaturas leucêmicas). Estes são identificados pelos métodos automatizados e pela microscopia, possibilitando a avaliação da estrutura celular e um alerta correspondente é gerado pelo analisador hematológico (ANDRIOLO, 2008).

O mielograma é um exame complementar que permite a avaliação da medula óssea utilizando uma amostra de células. Em suma, será analisada a morfologia das células sanguíneas e seu processo de produção pela medula óssea, normalmente retirada do osso esterno ou do ilíaco. Seu resultado deverá ser constatado um número maior ou igual a 20% de células imaturas (MOREIRA et al, 2021).

Com o avanço no diagnóstico, o exame de imunofenotipagem também se torna eficaz, pois distingue a forma imunológica e classifica a LLA em linhagem B ou T conforme os traços imunofenotípicos dos linfoblastos (MOREIRA et al, 2021).

Concomitantemente, estudos sobre a biologia molecular e citogenética permitem localizar genes com função de codificar fatores estimulantes do crescimento celular ou os receptores de membrana para esses elementos. A função desses genes pode ser alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes que possuem ação estimulante no crescimento das células malignas. Portanto, conclui-se que os genes seriam os desencadeadores responsáveis pelo surgimento e proliferação maligna das leucemias tanto na classificação linfóide como mieloide (FURLAN, 2017).

Nestes diversos tipos de leucemias e de linfomas existentes observam-se alterações cromossômicas frequentes, como as translocações podendo ser recíproca quando acontece troca entre dois cromossomos envolvidos ou do tipo não recíproca quando um cromossomo perde

um fragmento e não recebe outro envolvendo cromossomos diferentes. Estas translocações parecem estimular a ação de oncogenes estágio de progressão inicial e lento de formação do câncer localizado nos pontos da lesão ou próximos a ela, cujo resultado é o aparecimento da neoplasia (FURLAN, 2017).

Os pacientes com LLA apresentam em sua maioria os sintomas evidenciados no paciente, como anemia, fadiga, sangramentos excessivos em cortes e gengiva, hemorragias e lesões na pele, evidenciando e tornando propício anemias, trombocitopenias o termo que designa uma doença plaquetária, marcada pela redução da quantidade de plaquetas, granulocitopenia ou agranulocitose é uma alteração do sangue em que é identificada baixa quantidade, ou ausência de granulócitos no sangue, que são também conhecidos por leucócitos granulosos, sendo eles os neutrófilos, basófilos e eosinófilos, e presença de blastos (VIEIRA et al, 2018).

Diante do conteúdo proposto, o principal objetivo é realizar um levantamento bibliográfico com finalidade em diagnosticar a Leucemia Linfoide Aguda e descrever novas formas de investigação, utilizando o hemograma e demais exames específicos de reconhecimento dos casos através das diversas classificações em citologia, citotóxica, imunofenotipagem, citogenética e genética. Contudo, permite a correlação como alvo específico entre os sintomas, as manifestações, o diagnóstico e o tratamento mais adequado de LLA em cada paciente.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RI) que tem a função de limitar o viés de uma pesquisa acerca de determinado assunto, avaliando os resultados criticamente e de forma sintetizada. A RI abrangeu a análise de estudos pertinentes que subsidiaram a tomada de decisão e, aprimoraram a prática clínica, formulando-se conhecimento, apontando suas lacunas e sugerindo-se novos estudos:

A questão norteadora do estudo foi: Como são reconhecidos os casos de Leucemia Linfoide Aguda? Para a busca de evidências científicas que respondessem à pergunta, utilizou-se as bases de dados: *Us National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED)*, *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)* e *Google Acadêmico*.

Em suma, para a pesquisa selecionou-se os seguintes descritores controlados de Ciências da Saúde (DeCS): *“leucemia linfoide” and “lla”; diagnóstico” and “identificação”*.

Assim, o termo “*and*” permite que a plataforma de busca selecione apenas manuscritos que contenham todos os descritores.

Os critérios de inclusão foram: Artigos recentes que apresentam avanço em diagnóstico e estudos aprofundados sobre técnicas de identificação precoce de LLA publicados entre 2017 e 2021, disponíveis nos idiomas português. Todas as classificações em citologia, citotóxica, imunofenotipagem, citogenética e genética molecular. E com estudo amplo de sinais e sintomas, complicações pós-tratamento que trazem alteração nas células e as taxas de mortalidades.

A figura 1 ilustra a metodologia utilizada nas buscas da RI. A seleção das informações advém de incansáveis leituras das literaturas encontradas e posteriormente coletadas. Isto é, na primeira fase foram encontrados 300 artigos na plataforma Google Acadêmico com a utilização dos descritores de pesquisa, 244 no PubMed e 200 no Scielo. Já na segunda fase, após ser selecionados apenas os de idioma em português, passaram a ser respectivamente 150, 150 e 100. Na terceira fase, o filtro texto completo se tornou 90, 60 e 80. Por fim, após muito critério leitura, restaram 5 do Google Acadêmico e 2 do PubMed.

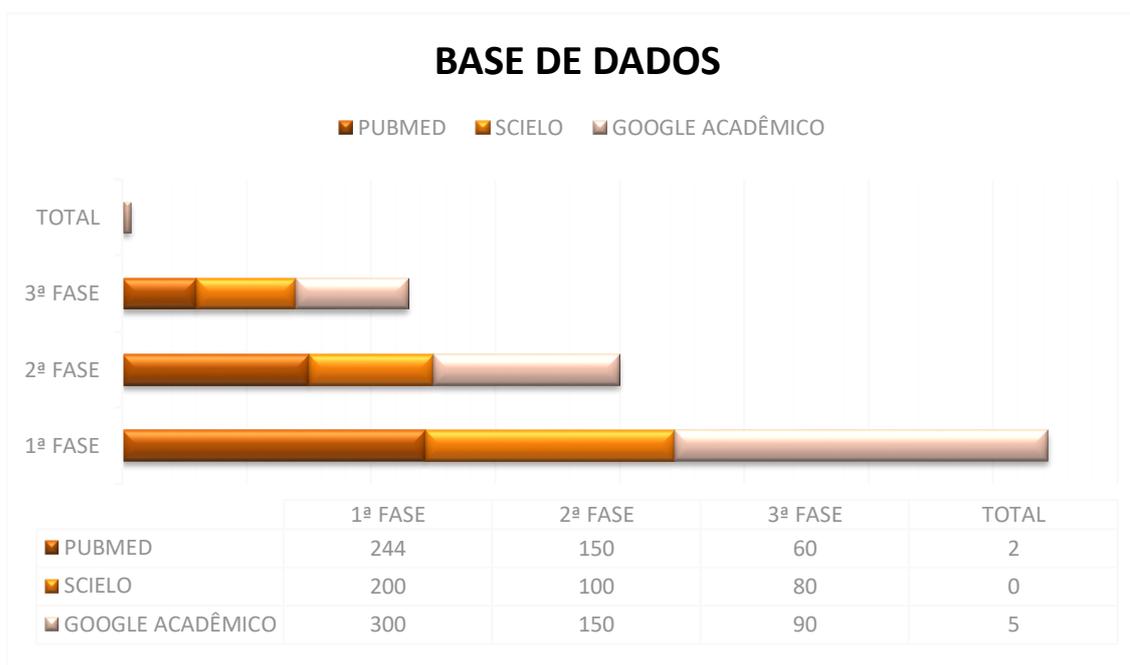


Figura 1: Gráfico de fluxo das escolhas dos artigos de estudo entre 2017 e 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após levantamento e análise dos dados de artigos disponíveis nas plataformas do Google Acadêmico e PubMed foram selecionados artigos com informações relevantes. Com o intuito de agregar as informações colhidas da pesquisa para o desenvolvimento desta revisão, foi construído um quadro síntese (Quadro 1).

Autores	Título da publicação	Base de dados/ Ano de publicação/ País de origem	Tipo de estudo	Objetivo Geral
FURLAN, J. L. Z.	Leucemia Linfóide Aguda	PubMed - 2017- Brasil	Revisão bibliográfica	Características, seus diferentes tipos e marcadores
CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F.	Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos	Google Acadêmico - 2017- Brasil	Revisão de literatura	Objetivo específico de apresentar sua forma de manifestação, diagnóstico, tratamento, com o intuito de esclarecer o estudo
FRANÇA, M. E.; SILVA, J. J.; VILLABÓN, J. L. O. B.; FILHO, I. A. A.; SILVA, L. G.; CEZAR, N. J. B.	Testes citogenéticos no diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda	Google Acadêmico - 2020 - Brasil	Revisão bibliográfica	Apresentar técnicas e o método citogenético para diagnóstico
DUTRA, R. A.; ABRAHÃO, C. A.; LOPES, F. M.; ROCHA, R. F. S.; JUNIOR, S. P. R.	A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia.	Google Acadêmico - 2020 - Brasil	Estudo de casos	Descrever os valores dos hemograma
BORGES, R. G. P.	A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das Leucemias Linfóides Agudas	Google Acadêmico - 2020 - Brasil	Revisão narrativa	Evidenciar a importância da citometria, sua atuação no diagnóstico e monitoramento
MELO, N.	Tendências da mortalidade por leucemia no Brasil	Google Acadêmico - 2020 - Brasil	Estudo de casos	Retrospectiva epidemiológica a partir de dados obtido no Departamento de informática do SUS (DATASUS)
PUERTA, N. Z.; MELLO, S. T.; SANT'ANA, D. M. G.	Diferentes perfis celulares individualizaram o tratamento e a chance de cura na Leucemia Linfóide Aguda-LLA	PubMed - 2019 - Brasil	Revisão bibliográfica	Revelar o comportamento das células leucêmicas, destacando a importância em caracterizar os diferentes perfis celulares de cada paciente para direcionamento de terapias, facilitando o diagnóstico.

Quadro 1: Sumarização dos artigos que abordaram o tema **Leucemia Linfóide Aguda**.

A Leucemia Linfóide Aguda é uma doença que se caracteriza pelo acúmulo de linfoblastos em numerosos órgãos e tecidos, notadamente na medula óssea e no sangue periférico. Apresenta manifestações clínicas consequentes da proliferação dos blastos, que substituem as células normais, impedindo assim que desencadeiem suas funções. É caracterizada pela propagação danosa das células linfóides na medula óssea, ocasionando assim acúmulo das células jovens (CAVALCANTE, et al 2017).

A etiologia ainda não foi descoberta, mas existem suspeitas sobre possíveis causas, como efeitos de irradiação, exposição a drogas antineoplásicas, fatores genéticos associados, imunológicos e exposição a alguns vírus, exposição a agentes químicos e fármacos. Esse fato dificulta evitar a proliferação e a prevenção da mesma (CAVALCANTE, et al 2017).

Em relação ao diagnóstico, pode ser realizado de diversas formas, pois atualmente existem vários métodos que podem ajudar na investigação. É baseado em morfologia celular, citotóxica, imunofenotipagem e, cada vez mais, em anormalidades citogenéticas e na identificação da expressão de novos genes híbridos resultantes de translocações (FURLAN, 2017). O diagnóstico é fundamentado através da análise do quadro do paciente, juntamente com os resultados dos exames morfológicos e citotóxicos (SANCHEZ, 2020).

Entre eles, os testes citogenéticos são indescritíveis, pois direcionam de forma mais precisa a conduta terapêutica para cada tipo de anomalia cromossômica detectada. Para estabelecer uma classificação de risco e atribuir o nível de gravidade da doença, faz-se necessário a realização desses exames (FRANÇA, et al 2020).

O hemograma se mostrou ser um instrumento complementar valioso, de fácil acesso, que aliado ao quadro clínico do paciente e à perspicácia do profissional médico, pode contribuir para identificar a doença em estágios iniciais e proporcionar um rápido início do tratamento com um melhor prognóstico. (DUTRA et al, 2020). Geralmente o hemograma é o primeiro exame apresentar características morfológicas da doença ao laboratorialista, associado ao quadro de possíveis graus de anemias, neutropenia, trombocitopenia e geralmente, em 40% dos casos o número de leucócitos estão normais ou até mesmo reduzidos (SANCHEZ, 2020).

No hemograma, é possível identificar uma anemia normocítica e/ou normocrômica e trombocitopenia (DUTRA et al, 2020). Nesse contexto, o profissional do laboratório de hematologia, deve estar apto e atento na identificação das alterações que podem sugerir e até confirmar, dependendo da estrutura do laboratório, a suspeita de um caso (HILARIO et al, 2021).

É de extrema importância o mielograma, o qual é realizado uma punção na crista ilíaca posterior/anterior, ou no osso esterno (não recomendado para crianças, devido a fragilidade deste osso). Assim é realizado a aspiração do material hematopoiético, e confeccionado lâminas e corado com corante hematológico, de acordo com a padronização de cada laboratório. Desta forma, é feita análise microscópica das células e destas é necessário encontrar pelo menos 20% de linfoblastos (SANCHEZ, 2020).

Com o laudo do mielograma, confirmando a LLA, o próximo passo é a realização da imunofenotipagem, capaz de identificar informações através de proteínas celulares, como a linhagem celular dos linfócitos (SANCHEZ, 2020). As avaliações morfológicas da LLA em crianças, adolescentes e adultos realizadas através de técnicas laboratoriais e análises dos aspectos citológicos, contribui para a identificação e classificação das leucemias em B ou T, assim diagnosticando em qual linhagem e estágio a Leucemia se enquadram (MOREIRA et al, 2021).

A imunofenotipagem também é um método que pode identificar os subtipos da LLA em B ou T e que sugere o nível de diferenciação leucêmico realizado por citometria de fluxo. A citometria de fluxo é uma metodologia que envolve uma variedade de ferramentas e da aplicação de técnicas desenvolvidas na área da computação, da biotecnologia, da tecnologia da radiação LASER e da eletrônica, possibilitando a avaliação de características físicas, químicas e biológicas de vários tipos celulares. É utilizada para o estudo morfológico, fenotípico e funcional de células suspensas em um fluido líquido. Essa técnica analisa diversos parâmetros simultaneamente numa única célula e permite identificar com acurácia o clone leucêmico (BORGES, 2020).

Há a necessidade de mais estudos sobre esta técnica que contribuam significativamente para sua expansão no Brasil. Assim, deve-se avaliara importância da inserção desta técnica nos centros de oncologia imunohematológica para o diagnóstico rápido e preciso das leucemias linfoides (COSTA et al, 2018).

Atualmente as técnicas mais usadas são a imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, que além de indicar o diagnóstico também auxiliam no tratamento pós remissão da doença e detectam se houver o aparecimento da doença residual mínima, a qual o paciente ainda apresenta uma pequena quantidade de células malignas podendo proliferar e voltar a doença (SANCHEZ, 2020).

Diante de todas as informações, é nitidamente importante caracterizar o perfil celular de cada paciente e sua individualidade, no intuito de aplicar o tratamento necessário considerando as alterações nas células leucêmicas. Enquanto técnicas auxiliam no diagnóstico, aplicação de

anticorpos monoclonais, a reprogramação com células T CAR (Receptor de Antígeno Quimérico) são um progresso na terapia desta doença (PUERTA et al, 2019).

O tratamento da LLA depende do estágio da doença, pois podem incluir quimioterapia e medicamentos que eliminam especificamente as células cancerígenas, os protocolos modernos podem ser modificados de acordo com o caso de cada paciente, e são divididos em cinco fases: indução da remissão, intensificação - consolidação, reindução, prevenção da leucemia no Sistema Nervoso Central (SNC) e manutenção a remissão (REBOUÇAS et al, 2019).

É realizado também através de quimioterapias associadas. No início do tratamento, é denominado indução, até obter a remissão que é objetivo. Após a remissão, o tratamento deve continuar, com a pós remissão. Em casos mais graves, ou de tratamento mal sucedido, o médico analisa a possibilidade de transplante de MO (SANCHEZ, 2020).

O diagnóstico e o tratamento precoce são condições que favorecem a chance de cura do paciente, que atualmente devido aos avanços da medicina tem uma perspectiva alta de aproximadamente 90% de cura. Contudo, a dificuldade de acesso à exames complexos para pacientes que dependem do sistema de saúde pública em alguns países, como é o caso do Brasil, gera um obstáculo que posterga esse diagnóstico de LLA, muitas vezes confundida com outras doenças devido a alguns sinais e sintomas em comum (AMARAL et al, 2020). Compreender as alterações é relevante, pois o fármaco pode ter sua ação potencializada ou reduzida considerando a heterogeneidade entre as células leucêmicas e seus diversos perfis na LLA (PUERTA et al, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Linfóide Aguda é um tipo de câncer que afeta as células do sangue e é mais comum na infância. Para o rastreamento e confirmação diagnóstica são solicitados alguns exames, pois seus sintomas são facilmente confundidos com outras patologias.

Primeiramente, é realizado o hemograma e o mielograma. Posteriormente, mais exames complementares e específicos de citologia, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e genética também são utilizados em prol do diagnóstico correto. Após essa comprovação, o paciente é comunicado e encaminhado para o melhor tratamento.

O tratamento depende do estágio da doença e da individualidade de cada paciente, podendo incluir quimioterapia ou medicamentos direcionados que eliminam as células

cancerígenas. Dessa forma, conclui-se que é de extrema importância um diagnóstico eficaz e precoce, uma vez que a chance de cura é consideravelmente maior.

REFERÊNCIAS

- ANDRIOLO A. **Medicina laboratorial**. 2nd ed. Barueri, SP: Manole; 2008,120p
- VIEIRA, A. F.; NEVES, B.; TONELLI, S. R. **Perfil epidemiológico da leucemia linfóide nas regiões do Brasil**. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 14, n. 37, p. 130-143, 2018.
- FURLAN, J. L. Z. **Leucemia Linfóide Aguda**. Ciência News, 2017.
- CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. **Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos**. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2017.
- FRANÇA, M. E.; SILVA, J. J.; VILLABÓN, J. L. O. B.; FILHO, I. A. A.; SILVA, L. G.; CEZAR, N. J. B. **Testes citogenéticos no diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda**. Brazilian Journal of health Review, 2020.
- DUTRA, R. A.; ABRAHÃO, C. A.; LOPES, F. M.; ROCHA, R. F. S.; JUNIOR, S. P. R. **A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020.
- BORGES, R. G. P. **A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das Leucemias Linfóides Agudas**. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2020.
- MELO, N. **Tendências da mortalidade por leucemia no Brasil**.
- PUERTA, N. Z.; MELLO, S. T.; SANT'ANA, D. M. G. **Diferentes perfis celulares individualizaram o tratamento e a chance de cura na Leucemia Linfóide Aguda-LLA**. MUDI, 2019.
- HILARIO, W. F.; HILARIO, L. S. M. **Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)**. PECIBES, 2021.
- COSTA, R. S.; FRANÇA, L. S. A.; PALUCH, L. R. B.; TEIXEIRA, H. M. P.; MELO, A. P. C. **A influência da citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das Leucemias Linfóides**. Textura, 2018.
- SANCHEZ, L. H. B. **Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas**. Academia de ciência e tecnologia, 2020.
- AMARAL, C. M.; JUVENALE, M. **Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis**. Brazilian Journal of health Review, 2020.

MOREIRA, F. L.; FERREIRA, I. R. P.; ROSARIO, W. R.; PEREIRA, M. S.; CASARIN, J. N.; FIGUEIREDO, C. S. S. S. **Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfoide aguda**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021.

REBOUÇAS, M. J.; REBOUÇAS, L. N.; PAZ, F. E. F.; SOUSA, W. M. **Leucemia Linfoide Aguda**: Aspectos gerais e métodos diagnósticos. NewsLab, 2019.