

17 de Abril de 2009.

Leucemias agudas e crônicas

Cai menos, mas é muito importante.

Tipos de Leucemia

- Leucemia mielóide aguda (LMA) – 45%
- Leucemia linfocítica crônica (LLC) – 30%
- Leucemia mielóide crônica (LMC) – 15%
- Leucemia linfocítica aguda (LLA) – 10%
- Tricoleucemia (de células pilosas) – 1%

Ordem decrescente de frequência.

Introdução

LMA: corresponde à maior parte das leucemias.

LMA: idoso cheio de linfócito.

LMC: de adulto e idoso.

LLA: corresponde à principal neoplasia da infância. Assim, em prova, criança de 7 anos em prova tem LLA.

Leucemia não é doença de crianças. Apenas 10% (LLA) acometem crianças.

Leucemia aguda x crônica

Qual é o grande marco de uma leucemia aguda?

O problema está localizado nos progenitores multilinhagem (células jovens).

O indivíduo começa a produzir blastos (células jovens da MO) sem parar.

O indivíduo não consegue produzir célula maduras (**bloqueio de maturação**).

Qual é o grande marco de uma leucemia crônica?

Não se para de entregar células maduras.

Excesso de células jovens: leucemia aguda.

Excesso de células madura: leucemia crônica.

Paciente com LLC: cheio de linfócitos na circulação.

Paciente com LMC: cheio de granulócitos na circulação.

Gênese da leucemia

Mutação gênica (alterações citogenéticas – deleções, inversões, translocações, ganhos cromossômicos) → expressão de proto-oncogenes e supressão de genes supressores de tumor

Fatores de risco

- Radiação ionizante: radioterapia prévia; bomba atômica.
- Exposição ao benzeno: benzeno não gosta de MO; ele causa tudo. Pessoas que trabalham com petróleo tem maior exposição ao benzeno.
- Quimioterapia: trata-se uma doença neoplásica (linfoma ou ca de pulmão) e pode-se desenvolver leucemia. Ou seja, tratamento de um câncer pode desenvolver outro câncer.
- Anomalias citogenéticas: paciente com Síndrome de Down tem 18x mais chance de desenvolver LLA do que uma criança normal. Alteração de hemograma na série branca de um paciente com Down deve ser leucemia.
- HTLV-1: vírus da imunodeficiência humana. Ele pode fazer linfoma também. Sempre que esse vírus estiver presente o prognóstico é funesto.

Leucemia não é doença rara: 1 para cada 10 mil pessoas vai ter uma leucemia.

Síndrome de Down x Leucemias

Até 3 anos de idade: está relacionada à LMA-M7 (que é de adulto). M7 tem péssimo prognóstico.

> 3 anos: está relacionada à LLA.

Leucemia transitória até o primeiro ano de vida: o paciente não consegue regular a proliferação de células; mas isso é transitório; pode surgir sobre situações de estresse (hipoglicemia; pneumonia; etc); mas em seguida tudo retorna ao normal.

Leucemias agudas

Fisiopatologia (evolução)

Proliferação do clone leucêmico (blasto) → estes blastos estão se proliferando na medula óssea → infiltração da medula – Pancitopenia inicialmente (não há espaço para outras células se proliferarem; clínica: anemia – palidez+astenia; + plaquetopenia – sangramentos; + leucopenia - infecções) → “Leucemização” (os blastos ocupam tanto a medula óssea que ganham a circulação) – excesso de células jovens na circulação. O paciente continua apresentando anemia e plaquetopenia mas tem muitos leucócitos (50 mil ; 100 mil), mas são leucócitos jovens que não servem para nada → podem crescer muito e invadir outros tecidos → infiltração tecidual (hepatoesplenomegalia, adenomegalias; SNC; pele; gengiva).

Essa é a diferença da leucemia para o linfoma. O linfoma faz o caminho inverso: é um tumor de linfócitos que começa nos tecidos e alcança a medula depois.

Leucocitose por blastos (leucostase)

O problema do excesso de leucócitos na circulação é que eles **umentam a viscosidade do sangue** e geram uma síndrome de leucostase. O indivíduo fica com confusão, dor de cabeça, turvação visual, o rim começa a ter dificuldade de filtrar, o sangue entra no corpo cavernoso e não sai (priapismo).

Blastos aumentam em muito a viscosidade sanguínea.

Prova

Paciente com 200 leucócitos; febre; sangrando; pálido.

Paciente com 200 mil leucócitos; febre; sangrando; pálido.

Quem tem pior PX?

O paciente com 200 mil leucócitos tem pior PX.

Quanto menos leucócitos circulantes o paciente tiver circulando, melhor o prognóstico porque menor é a carga tumoral (o tumor são os leucócitos).

Clínica

Anemia → astenia.

Plaquetopenia → sangramento (petéquias).

Neutropenia (com ou sem leucocitose) → febre.

Dor óssea → as células são produzidas na MO; como ela está hiperfuncionante os blastos infiltram a medula e periósteo. Dor óssea é extremamente comum, especialmente na LLA, fazendo diagnóstico diferencial com osteomielite em crianças.

Hepatoesplenomegalia → pela infiltração de tecidos. Mais comum nas leucemias crônicas.

LMA

Infiltração cutânea (leukemia cutis): infiltra mais a pele do que a linfóide aguda.

Hiperplasia gengival (invade a gengiva do paciente e ela começa a crescer pela infiltração de blastos) + cloroma (M4 e M5; invasão de tecidos: mama + olhos). A infiltração localizada recebe o nome de cloroma.

CIVD: acontece na M3. Se o paciente na M3 não morrer de CIVD (de sangramento), o prognóstico é excelente. É a LMA com melhor prognóstico. M3 era o subtipo de LMA de pior prognóstico, mas com o advento da terapia com o ATRA (ácido transretinóico) passou a ter o melhor prognóstico.

LLA

Adenomegalia: LLA dá mais adenomegalia do que a LMA. Quando o linfócito sai da MO ele não sai pronto, precisando ir ao tecido linfóide maturar. Assim se muitos blastos de linfócitos forem produzidos, eles procuram os linfonodos para maturar.

Febre neoplásica: na LMA a febre é por infecção. Aqui pode ser pela própria neoplasia.

SNC e testículo: linfócito adora SNC e testículo. O SNC é um santuário que guarda linfócitos. Isto é tão importante que ao tratar paciente com LLA ele recebe QTX na medula espinhal (intra-tecal) para que a droga chegue ao cérebro.

Não ocorre infiltração de gengiva.

Macete para prova: criança – pensar em LLA; adulto – pensar em LMA

Leucemia aguda – laboratório

Anemia + plaquetopenia

Leucometria: variável (1 mil até 400 mil / mm³). Sempre às custas de blastos e não de células boas.

Hiperuricemia: sempre que houver muita morte de células vai haver aumento de LDH e ácido úrico. De outro modo, aumento de ácido úrico e LDH acompanha doenças hematológicas (leucemias; linfomas; mieloma). Ocorre muita morte, mas cresce mais células e por isso o paciente morre.

Diagnóstico de leucemia aguda

Aspirado + biópsia de medula óssea (pela OMS)

> ou igual a 20% de blastos.

Macete para prova: entre 5-15% de blastos na MO (o normal é até 5%): marcar mielodisplasia na prova.

Mielóide ou linfóide?

As células (blastos) devem ser caracterizadas.

Classificação

- A) Morfologia dos blastos
- B) Citoquímica (como o blasto é corado)
- C) Imunofenotipagem (determina o CD – cluster designation - de superfície; sabendo o CD sabe-se qual o tipo)
- D) Citogenética (qual a translocação envolvida; qual a inversão envolvida; qual o ganho cromossomial)

Imunofenotipagem é o que cai em prova.

A) Morfologia dos blastos**LMA**

Grânulos azurófilos.

Bastonetes de Auer: é patognomônico de LMA.

LLA

Não tem nada: sem grânulos ou bastonetes de Auer.

B) Citoquímica**LMA**

Mieloperoxidase

Sudan Black B+

LLA

PAS+

Como aparece em prova: blastos PAS+ significa que é LLA.

C) Imunofenotipagem

LMA

CD13+;
 CD14+;
 CD33+(granulócito);
 CD34+

LLA

Célula B: CD10+; CD19+; CD20+ TdT+.

Macete de prova

Número grande: LMA.

10; 19; 20: LLA de célula B.

Números pequenos: LLA de célula T.

D) Citogenética**LMA**

T(8;21): M2*
 T(15;17): M3*
 Inv(16): M4*

LLA

Hiperploídia*
 T(8;14): Burkitt

T(9;22): Philadelphia

T(4;11): leucemia do lactente.

*São de bom prognóstico. Os demais são de mau prognóstico.

Alguns dos marcadores são de bom prognóstico e outros de mau prognóstico.

Isto implica em ser mais ou menos agressivo e indicar ou não transplante de medula.

Mais detalhes...**Leucemia mielóide aguda**

Leucemia mais comum (45% dos casos).

Acomete mais adultos ou idosos.

Subtipos (FAB)

M0; M1; M3; M4; M5; M6; M7.

Existem 8 subtipos pela FAB (EUA, França e Inglaterra), mas não são os subtipos da OMS (que são mais de 20 e que não caem na prova).

Da diferenciação celular que vem esse critério: se o problema estiver perto da célula tronco será próximo de M0. **Tudo que for na extremidade (M0 e M7) são de pior prognóstico.** M2; M3; M4 são então de melhor prognóstico.

M0: LMA indiferenciada.

M1: LMA com diferenciação mínima.

M2: LMA mieloblástica aguda (o problema é no mieloblasto).

M3: leucemia promielocítica aguda - tem tratamento específico; faz CIVD; tem boa resposta terapêutica (ATRA); cai todo ano em prova.

M4: leucemia mielomonocítica aguda. Pode vir com muito **eosinófilo (M4Eo)** ou com pouco eosinófilo.

M5: leucemia monoblástica aguda; é a que mais faz cloroma (que mais infiltra tecidos).

M6: eritroleucemia aguda (prognóstico péssimo).

M7: leucemia megacariocítica aguda (é a LM do Down).

Leucemia linfóide aguda

Leucemia mais comum em crianças.

Câncer mais comum da infância.

Pico de incidência: 3-4 anos.

Subtipos (FAB)

L1; L2; L3 e LLA de células T.

L1: da criança. Excelente prognóstico; responde bem; chance de cura de até 90%.

L2: do adulto. Como LLA não deveria ser de adulto, o PX é ruim.

L3: parece linfoma (Burkitt-like). Como parece algo que não é, o PX é ruim.

LLA de células T. Leucemias e linfomas de células T são sempre agressivos.

Leucemias agudas – importante para a prova**Fatores de mau prognóstico – influenciam no tratamento**

Hiperleucocitose: quanto mais leucócitos houverem pior para o paciente porque o tumor corresponde aos leucócitos.

LMA

Idade > 50-60 anos.

Subtipos "da ponta"

Cariótipos que não os favoráveis

Leucemia secundária (à radiação; à benzeno; etc).

CD34+: de mielóide (número grande).

LLA

Idade (extremos de idade): < 1 ano ou > 10 anos.

L2 (do adulto); L3 (Burkitt-símile).

Translocações (8;14 – Burkitt); **(9;22 – Philadelphia)**; (4;11 – lactente).

Tratamento

Paciente pancitopênico febril.

1. Medidas de suporte

Saber receber; não deixar morrer pela pancitopenia.

Anemias

Paciente sintomático (taquicardia, palpitação) recebe transfusão embora alguns autores falem para transfundir com Hb abaixo de 8 apenas.

Transfusão de plaquetas (plaquetopenia é abaixo de 150 mil)

< 50 mil + sangramento em mucosas.

< 20 mil + febre ou infecção.

< 10 mil – profilática para evitar sangramento de SNC (AVE hemorrágico)

1 unidade para cada 10 kg de peso.

Antibioticoterapia

Neutropenia < 500 / mm³ + febre.

É o paciente sujeito a infecção por gram-negativo que sofre translocação intestinal (pseudomonas; E. coli) ou gram-positivos (S. aureus; estafilococo epidermidis – coagulase negativo). Os fungos também podem infectar com a baixa de neutrófilos, especialmente Cândida e, mais tardiamente, Aspergillus.

Neutropênico febril

Obs1: pacientes com < neutrófilos deve ser internados. A princípio interna, mas poderia ser mantido em casa.

Obs2: a febre deve ser considerada se for maior ou igual a 38 graus por mais de 1 hora ou 1 pico de 38,3 graus Celsius.

Obs3: coleta de 2 amostras de hemocultura antes da ATB.

Obs4: ausência de resposta inflamatória importante.

ATB empírico

Cefepime (beta-lactâmico que é unanimidade). Outras drogas podem ser utilizadas e pode-se inclusive associar aminoglicosídeos (amicacina).

A vancomicina é usada (para pegar MRSA/ORSA):

- Febre após 3 dias de ATB.
- Infecção do sítio do cateter.
- Celulite/mucosite: se tiver evidência de infecção de pele e mucosa já se começa com vanco.

A antotercina B é usada:

- Febre após 5 dias de ATB: para pegar Cândida. Fluconazol nem pensar (nem o EV) porque a maioria das espécies de cândida são resistentes.

Por quanto tempo manter ATB???

Hemocultura positiva: afebril + ATB por 14 dias. O ATB utilizado é direcionado ao patógeno específico identificado na hemocultura.

Hemocultura negativa: afebril + neutrófilos acima de 500 / mm³. A febre pode ser por causa da neoplasia e não de infecção. Assim, se o paciente ficar afebril, esperamos a elevação de neutrófilos até 500 e depois retiramos o ATB.

2. Terapia específica.

LMA

A) Indução da remissão

Significa acabar com as células neoplásicas.

A QTX mata as células neoplásicas muito facilmente. O problema é que elas vão voltar.

Usar: ara-C + antraciclina.

B) Consolidação da remissão

Opção 1: QTX com altas doses de Ara-C.

Opção 2: transplante alogênico de MO (para os pacientes que tem fatores de mau prognóstico).

Transplante autólogo: retira-se células tronco da MO → QTX para aplasiar medula → transplante.

Transplante alogênico: retiram-se células tronco de outro indivíduo da mesma espécie (de preferência irmão gêmeo univitelino pela compatibilidade entre os HLA) → QTX para aplasiar medula → transplante.

O transplante autólogo não possui reação enxerto-versus-hospedeiro mas existe uma grande chance das células voltarem a ser câncer de novo.

O transplante alogênico pode promover duas reações: enxerto-versus-leucemia (as células recebidas vão produzir ataque contra o organismo e contra as células neoplásicas) e enxerto-versus-hospedeiro (as células transplantadas atacam o receptor; necessita de corticóide para controlar o sistema imune). Assim, o transplante alogênico é muito melhor para a doença, apesar de ter mais efeitos colaterais (maior rejeição).

As reações de enxerto-versus-hospedeiro e enxerto-versus-leucemia são mediadas pelos linfócitos T citotóxicos que vem com o enxerto.

Chance de cura da LMA – 50-60%.

Para a LMA M3 a chance de cura é de 90% pelo uso de ATRA (ácido transretinóico).

LLA

O SNC tem capacidade de guardar muitas células neoplásicas. Assim a QTX tem 4 fases:

A) Indução da remissão

Tem diversos esquemas como: prednisona + vincristina (neurotóxica) + L-asparaginase (existe destruição pancreática; dificilmente o paciente sai da QTX sem diabetes).

B) Profilaxia SNC:

QTX intra-tecal (punção lombar + QTX)

Metotrexato.

C) Consolidação da remissão

Metotrexato.

D) Manutenção por dois anos:

Pela chance de recidiva ser maior do que na LMA

6-Mercaptopurina + metotrexato.

Chance de cura

Crianças: 70-85%.

Adultos: 30-40% (não é doença de adulto).

Leucemias crônicas

Excesso de células maduras.

LMC

LMC e LLC não podem ser colocadas no mesmo saco porque o excesso de linfócitos tem clínica diferente do excesso de neutrófilos.

Na LMC o problema é no ramo mielóide. Quem cresce realmente é o ramo granulocítico (basófilo, eosinófilo e neutrófilos). Acompanhando o aumento granulocítico há aumento de plaquetas.

Excesso de neutrófilos adultos: o paciente não chega no PS com febre; infecção não é comum.

Excesso de plaquetas: paciente não chega sangrando.

O que chama atenção? Esplenomegalia porque o baço tenta retirar o excesso de células da periferia.

Fisiopatologia

Mutação gênica – cromossomo Philadelphia Ph → Cromossomo Ph t(9;22) → coloca o proto-oncogene c-abl em contato com o gene bcr, formando o gene híbrido bcr/abl → produção de uma tirosina kinase P210 que desregula a divisão celular (clone neoplásico).

O turn-over de granulócito é rápido (ele vive 8 horas).

O problema da doença está no gene mutante que favorece a multiplicação de células.

O tratamento do paciente envolve uma droga que bloqueia a tirosina kinase.

DX: clínica + Ph.

Não esquecer: leucemia aguda pode ter cromosso Ph, mas 95% dos casos de LMC tem Ph.

Assim, para o DX de LMC necessita-se de Ph, mas ele não é patognomônico.

- 15% das leucemias, mais comum em adultos (45-50q).
 - É uma Síndrome Mieloproliferativa (clone neoplásico da stem cell). Exemplos de Síndromes Mieloproliferativas: policetemia vera (proliferação de hemácias); trombocitemia essencial (proliferação de plaquetas); metaplasia mielóide agnogênica (mielofibrose da MO). Para compensar a falta de células, sítios antigos começam a produzir → esplenomegalia.
 - Proliferam granulócitos: paciente apresenta muito basófilo (nada mais aumenta esse bixo); muito eosinófilo; muito neutrófilos (desde a forma adulta, segmentado, até formas jovens que é o mielócito). Paciente apresenta leucocitose granulocítica, cheia de neutrófilos jovens na circulação (desvio à esquerda). Este é o padrão de quem tem uma infecção bacteriana (ou seja, é um grande diagnóstico diferencial). O hemograma desse paciente é de infecção com muito leucócitos. Existe hemograma com desvio à direita: cheio de neutrófilos segmentados (formas adultas). O desvio à direita ocorre na convalescência de infecções. Este paciente não tem 50 mil (como nas infecções) e sim 500 mil e até 1 milhão de leucócitos.
 - **Infecções não são freqüentes (clone capaz de maturar e diferenciar).**
 - **Baço fica responsável pela destruição do excesso de células: esplenomegalia de grande monta (o baço alcança a cicatriz umbilical e até a fossa ilíaca direita).**
- LMC = Infecção mortal (neutrofilia com desvio à esquerda + esplenomegalia).**

Clínica / Laboratório

Assintomático (leucocitose + esplenomegalia)

Leucocitose: pode chegar à 1 milhão, com desvio.

Síndrome de leucostase (pelo aumento da viscosidade sanguínea): cefaléia; hipoxemia; insuficiência renal; priapismo, etc.

Hiperuricemia e LDH aumentado: pelo alto turn-over celular.

Distinção entre hemogramas de paciente com meningite meningocócica / meningococemia (sepe com reação leucemóide) e paciente com LMC

Deve-se dosar a **fosfatase alcalina leucocitária**.

Se ela estiver baixa é LMC.

Se ela estiver elevada é infecção ou outra causa qualquer de neutrofilia com desvio à esquerda.

O paciente morre porque a leucemia pode sofrer uma agudização

Paciente começa a produzir blastos sem parar que invadem a medula óssea.

Diagnóstico

Cromossomo Ph (no aspirado de MO) + quadro clínico-laboratorial compatível.

Medula com intensa hiperplasia mielóide.

Nas leucemias a MO do paciente está cheia. Mesmo no paciente com leucemia aguda (com pancitopenia aguda), a MO está cheia. Existe uma leucemia em que a medula está vazia (cai em prova – a tricoleucemia que tem aspirado seco).

Tratamento

Gleevec (mesilato de imatinibe): droga de primeira linha (até pouco tempo era o transplante de medula).

Age inibindo a tirosina kinase.

LLC

Paciente cheio de linfócitos maduros.

➤ 30% das leucemias → é uma doença de idosos (>60anos).

➤ Clone linfocítico maduro com bloqueio na diferenciação.

Há linfocitose e o paciente é extremamente susceptível às infecções (causa de morte freqüente): o linfócito ao sair da MO procura o tecido linfóide para acabar a maturação (por este motivo paciente com **LLA** tem linfonodos aumentados). Este paciente está cheio de linfócitos para serem maturados. Neste processo, o linfócito pode virar linfócito B de memória ou pode se diferenciar em plasmócitos que produzem imunoglobulinas. Os linfócitos da LLC não são linfócitos de memória e nem linfócitos/plasmócitos. É um paciente que não tem ação de anticorpos e apresenta infecção de repetição por encapsulados (pneumococo). Não há opsonização dos encapsulados.

➤ Não se diferencia em plasmócito.

➤ Acúmulo de linfócitos B neoplásicos – CD5+: marcador importante para diagnóstico, inclusive diagnóstico diferencial com linfomas.

Mielóide = gosta de baço.

Linfóide = gosta de linfonodo.

Se o linfócito sair defeituoso da MO, temos uma leucemia.

Se o linfócito sair defeituoso do tecido linfóide, temos um linfoma.

Se o linfócito virar um plasmócito defeituoso, que secreta Ig sem parar, temos um Mieloma Múltiplo.

Na prova: vovozinho com 80 mil linfócitos, cheio de gânglios. O crescimento é lento: o linfócito (vive anos) não tem alto turn-over como o granulócito.

➤ Marco da doença: grande linfocitose + adenomegalia.

Clínica/Laboratório

➤ Assintomático (linfocitose + ou – adenomegalia).

➤ Infecções bacterianas de repetição (sinusite e pneumonia) (hipogamaglobulinemia).

➤ Anemia e plaquetopenia (mau prognóstico porque indica que os linfócitos invadiram a medula óssea).

Leucemia aguda = pancitopenia.

LMC = infecção mortal.

LLC = vovozinho cheio de gânglios e cheio de linfócitos. Para diferenciar de linfoma: vai na medula óssea ou procura o CD5.

Diagnóstico

➤ Linfocitose maior ou igual a 10 mil.

- Mais do que 30% de linfócitos na MO: tem que ir na medula porque o linfoma também tem muita célula linfóide.

Achar linfócito neoplásico na medula e na periferia

Esses linfócitos são CD5+.

Tratamento

Duas neoplasias hematológicas não tem cura: mieloma múltiplo e LLC.

Não há cura.

A chance de cura é raríssima. Existem diversas drogas para aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Um exemplo é o clorambucil.

Leucemia de células pilosas – Tricoleucemia

Extremamente rara, menos de 1% das leucemias.

Leucemia de linfócitos.

Pancitopenia + mielofibrose (**MO seca à biópsia - exceção**).

Esplenomegalia de monta: tenta produzir células em outros sítios para compensar a fibrose da MO.

Linfocitose + **monocitopenia** (micobactérias atípicas e fungos): apesar de estar leucopênico ele tem uma linfocitose relativa. O enunciado cita a monocitopenia porque isto abre caminho para bactérias típicas, atípicas e fungos (TB, etc).

Tratamento: cladribina por 5 dias. A remissão se dá em 90% dos casos.

HTLV-1: pode causar leucemia e paraparesia espástica (compromete a medula).

Dacriócitos (hemácias em lágrima): quem produz as hemácias é o baço e não a MO. Ocorre na mielofibrose idiopática (metaplasia mielóide agnogênica – o baço sofre metaplasia e começa a produzir células vermelhas).