



LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TIPO B: RELATO DE UM CASO SEM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Danielle Mendes Pinheiro¹, Marianne Romagnoli Silva², João Pedro Lima Trindade³, Josianne Romagnoli Silva⁴, Priscilla Silva Lima Simões⁵, Renata Teixeira de Melo Diniz⁶

¹ Graduanda em medicina, Centro Universitário UNIFACIG, dani_mendes@hotmail.com

² Graduada em medicina, Universidade Iguazu UNIG, marianneromagnolis@gmail.com

³ Graduando em medicina, Centro Universitário UNIFACIG, trindadejoapetro@hotmail.com

⁴ Graduanda em medicina, Centro Universitário UNIFACIG, josianneromagnoli@hotmail.com

⁵ Graduanda em medicina, Centro Universitário UNIFACIG, priscillalimasimoes@gmail.com

⁶ Graduanda em medicina, Centro Universitário UNIFACIG, renatatmdiniz@hotmail.com

Resumo: A Leucemia aguda é uma doença hematológica grave e de evolução rápida, mas é uma patologia passível de tratamento e muitas vezes eficaz. A maior frequência da doença ocorre em crianças e, quando acometidas em adultos, possui pior prognóstico. A forma de acometimento é por meio de um tecido linfóide em proliferação que substitui o tecido normal da medula óssea, atrapalhando sua função normal. O caso relatado é de uma paciente que obteve o diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda tipo B, com os sintomas clínicos característicos. Os exames confirmatórios foram destacados e foi feita análise a fim de evidenciar o protocolo mais adequado para o caso. A paciente passou por tratamento quimioterápico com bons resultados desde a fase de indução, sem a necessidade de transplante de medula óssea.

Palavras-chave: Leucemia Aguda; Diagnóstico; Prognóstico; Tratamento.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as neoplasias são consideradas como uma das principais causas de morte no mundo. A estimativa prevista entre o ano de 2016 e 2017 é de aproximadamente 596 mil novos casos de câncer, tendo uma porcentagem significativa para os casos de leucemias, as quais possuem maior acometimento no sexo masculino (FIGUEIREDO, et al, 2012).

Em crianças ocorre maior incidência da patologia, média de 80%. Quanto à possibilidade de cura existem 90% de chance no acometimento infantil. Já nos adultos, ela representa 20% dos casos, com sobrevida global em torno de 30 a 40% (ZANICHELLI, 2009).

A leucemia linfóide aguda é um tipo de doença provinda de células linfóides indiferenciadas, os linfoblastos, sendo estes encontrados em grande quantidade na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Na LLA ocorre uma produção descontrolada e exagerada das células indiferenciadas (blastos) concomitante a um bloqueio das células progenitoras, ou seja, não consegue se diferenciar em célula madura, com consequente bloqueio da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008).

Assim, a leucemia linfóide aguda é uma neoplasia hematológica que determina proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas. Na medula óssea, ocorre inicialmente, uma substituição do tecido normal pelo tecido linfóide em proliferação, interferindo nas funções hematopoiética e imunitária do indivíduo. Este tecido pode se acumular, também, em outros órgãos, atingindo o sistema reticuloendotelial, baço, fígado, linfonodos e até mesmo meninges, trato gastrointestinal, rins e pele (BUSATO, 2010).

Torna-se importante a classificação das leucemias de acordo com o tipo celular a fim de complementar o diagnóstico e direcionar para o tratamento mais eficaz. Obtém-se o diagnóstico com o mielograma, mas a complementação mencionada condiz com análises bioquímicas, citogenética, citoquímica e de imunofenotipagem (BARBOSA, et al, 2015).

Objetiva-se com o estudo, mostrar a importância de um diagnóstico preciso como auxílio de um tratamento eficaz, mesmo com a gravidade da doença hematológica, permitindo, assim, a possibilidade de cura com o protocolo apropriado e, apesar de incomum, torna-se possível zerar a

doença em todas as etapas do tratamento sem que haja transplante de medula óssea, como relatado no caso a seguir.

2 METODOLOGIA

Estudo analítico de um relato de caso referente a uma paciente com Leucemia Linfóide Aguda do tipo B com a realização de tratamento quimioterápico sem o transplante de medula óssea. As informações foram obtidas por meio de coleta de dados como anamnese e exame físico, além de análise de prontuário médico após consentimento do paciente. A análise foi feita com único intuito de pesquisa associado a pesquisa bibliográfica. O levantamento dos dados foi realizado em abril de 2017. Nenhum dado deste trabalho permite a identificação do paciente. Houve respeito à ética e sigilo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso a ser relatado se refere a uma paciente (M.M.P.) residente de Muriaé - MG, 32 anos de idade, sexo feminino, branca, casada, G2 P2 A0. Histórico de familiares portadores de talassemia por parte materna e falecimento da mãe após uma hemorragia, com posterior quadro de sepse, sem diagnóstico hematológico confirmado.

No período de abril à Outubro de 2017, a paciente apresentou um quadro de emagrecimento associado a repetidas infecções de trato respiratório superior, astenia, dispneia, sonolência, dor em membros inferiores e candidíase vaginal. Isto a fez procurar o serviço de saúde. Apresentou-se regular estado geral, sem linfonodomegalia e mucosa hipocorada (++/4).

Exames Complementares evidenciaram anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 8,6; Hct 26,6; VCM 96,21; HCM 32,95); anisocitose (RDW 21,8), 64% de células mononucleares com nucléolos, eritroblasto 4%, policromasia (+); presença de manchas de gumprecht; contagem de reticulócitos (3,5%), sem sinais de anemia hemolítica (teste do coombs direto negativo), eletroforese de hemoglobina (inalterado), proteína C reativa quantitativa (0,79 mg/dl), hemossedimentação (113 mm/h) e ultrassonografia demonstrou esplenomegalia.

Neste momento suspeitou-se de Leucemia Linfocítica Crônica, devido a fatores epidemiológicos. Imunofenotipagem de leucemias e linfomas identificou positividade para CD10, CD19, CD34, CD38, CD58, CD79a citoplasmático, HLA DR.

Com este último resultado confirmou-se Leucemia Linfocítica aguda tipo B. O cariótipo para doenças hematológicas não foi definitivo, uma vez que não houve anormalidade. Concluiu-se estágio inicial da doença a partir dos resultados laboratoriais (ausência de leucocitose e plaquetopenia) e avaliação clínica.

O tratamento baseou-se no protocolo de Berlim Frankfurt Munique (BFM). Dada a implantação de um cateter central, a paciente evoluiu com um processo infeccioso local, revertido com antibioticoterapia durante 21 dias. Permaneceu hospitalizada por 30 dias. Iniciou quimioterapia ambulatorialmente.

Na fase de consolidação necessitou-se de grande quantidade de transfusão de hemácias e plaquetas. Em seu último ciclo de quimioterapia obteve reação transfusional febril não hemolítica e neutropenia, tratou com antibioticoterapia empírica durante 14 dias.

Obteve boa resposta ao modelo quimioterápico convencional concomitante a negatividade do residual mínimo, e, atualmente, permanece em remissão, não necessitando de Transplante de Medula Óssea.

Em revisão posterior foi observado mielograma com ausência de células estranhas à hematopoese e imunofenotipagem, análise imunofenotípica da medula óssea detectou aproximadamente 0,05% de precursores linfóides b com fenótipo normal. Desta forma, mantém-se em quimioterapia de manutenção.

A leucemia linfóide aguda é um tipo de doença rara, podendo acometer qualquer idade, apesar da maior prevalência ser, em média de 80%, em crianças. É válido ressaltar o fato de ser um prognóstico mais favorável somente por ser criança, a qual possui sobrevivência de 90%, enquanto no adulto esse valor se reduz para 45%. Estas diferenças incluem fatores de heterogeneidade na biologia da doença, fatores fisiológicos e até mesmo psicossociais. (CURRAN, 2015).

Em relação a sua etiopatogenia, a leucemia linfóide aguda pode estar associada ao contato com agentes químicos, tratamento com quimioterapia por neoplasias prévias, vírus, alterações cromossômicas (CHAMONE, 2009).

A leucemia linfóide aguda se caracteriza por transformação parcial ou total das células blásticas e, quanto ao nível de classificação da neoplasia, depende da perda da capacidade de diferenciação, tal como o tipo de linhagem comprometida. Compreende-se, a nível de anormalidades

genéticas, alterações cromossômicas estruturais (translocações e inversões) e/ou alterações de expressão gênica (QUIXABEIRA, 2008).

A primeira suspeita de LLA, inicialmente, se encontra nas manifestações clínicas do paciente, tais como: palidez cutâneo mucosa, fadiga, cansaço, palpitações, dispneias, febres, quadros infecciosos e equimose. Outras manifestações englobam hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. Posteriormente, a patologia é detectada por meio de exames direcionados (IKEUTI, et al, 2006).

Dentre os exames utilizados na confirmação diagnóstica, inclui-se o mielograma, imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular, além da biópsia de medula. Por meio destes, incluindo exames laboratoriais e características clínicas, pode-se traçar o prognóstico, avaliando a estratificação de risco da doença, tal como o plano terapêutico determinado pelo protocolo, o qual oferece a diferenciação entre os pacientes, com programas terapêuticos específicos (SOUZA, 2013).

O protocolo supramencionado se baseia diante os grupos de risco, tal como a possibilidade de recidiva. Os grupos com maior risco possuem um tratamento quimioterápico mais intensivo, incluindo as fases de indução, consolidação, manutenção e profilaxia do sistema nervoso central. O objetivo principal é fazer com que o paciente tenha a remissão completa, ou seja, um número menor que 5% de blastos na medula óssea e favorecendo seu funcionamento normal. Normalmente espera-se a redução de células malignas ao decorrer de cada fase (LAKS, 2003).

Na tabela abaixo se encontra um exemplo para pacientes de baixo risco:

Tabela 1 – Tratamento com base no protocolo de Berlim Frankfurt Munique – 95.

Droga	Dose-via de administração	Dia do tratamento
Indução: Fase A		
– prednisona	60 mg/m ² VO	1-36
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– daunorrubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	5.000 U/m ² IV	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
– metotrexate	6-12 mg IT*	1, 12, 33
Indução: Fase B		
– mercaptopurina	60 mg/m ² VO	36-63
– ciclofosfamida	1.000 mg/m ² IV	36, 64
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
– metotrexate	6-12 mg	45, 59
Consolidação		
– mercaptopurina	25 mg/m ² VO	1-56
– metotrexate (+ac folínico)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
– metotrexate	6-12 mg	8, 22, 36, 50
Re – indução		
– dexametasona	10 mg/m ² VO	1-31
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– doxorubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 11, 15, 18
– ciclofosfamida	1.000 mg/m ² IV	36
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48
– tioguanina	60 mg/m ² VO	36-49
– metotrexate	6-12 mg	38, 45
Manutenção		
– mercaptopurina	50 mg/m ² /dia VO	
– metotrexate	20 mg/m ² /semana VO	

Fonte: LAKS, et al, 2002, pg 153-154.

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, SNC: sistema nervoso central.

Diante de estudos e pesquisas realizadas, analisando-se dados de 125 pacientes com leucemia aguda no hospital das clínicas da UFMG, evidencia-se a gravidade da doença e a dificuldade de um tratamento eficaz ao demonstrar, que, apenas 22,9 % tem sobrevida, em média, de dez anos. Mas, apesar de uma evolução acelerada na LLA, é fato a possibilidade de cura, principalmente por meio do transplante de células tronco hematopoéticas. É demonstrado o fato em que a quimioterapia é um tratamento padrão, porém, em boa parte dos casos é incapaz de controlar a doença por longo prazo (LAMEGO, 2009).

Além disso, ao se tratar do processo quimioterápico, estudos baseados em grupos norte-americanos e europeus ressaltam um tratamento mais adequado, com resultados superiores, no adulto, quando, estes, são tratados com o protocolo BFM a base de regime pediátrico. A partir de relatos de ensaios clínicos, mostra-se que este método proporciona aumento da sobrevida global dos adultos jovens, tal como demonstrado na tabela 1(tratamento infantil) (CURRAN, 2015).

É válido lembrar que o tratamento se baseia também em hidratação adequada, antibioticoterapia em casos de infecções e terapia de suporte com hemoderivados de plaquetas e hemoglobinas. Quanto ao prognóstico na LLA tipo B, o considera pior quando o paciente apresenta em seu exame uma leucocitose maior que 30.000/mm³, remissão somente após 4 semanas de tratamento (tardia), idade ao diagnóstico maior que 35 anos, além da citogenética, quando apresenta t(9,22) (CHAMONE, 2009).

Existe uma relação cuidadosa a se fazer quanto à necessidade de transplante de medula óssea quando se tem bom prognóstico com remissão completa em primeira instância, pois o paciente tem grande chance de cura, mas também possibilidade de recidiva dentro de 5 anos a partir do início do tratamento. Desta maneira, mesmo com o risco de recidiva, o transplante deve ser reservado a pacientes de alto risco ou com recidiva após a primeira remissão (GOLDMAN, 2014).

Sabe-se que o transplante de células tronco reserva uma melhora global de sobrevida quando realizados em adulto em primeira remissão, porém possui chance de morte durante o procedimento, além das complicações mais comuns também serem risco de óbito, tais como: infecções, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar ou doença venoclusiva, nefrotoxicidade, doença do enxerto versus hospedeiro, rejeição do enxerto e outras complicações tardias. Diante disso, cabe uma avaliação completa do quadro do paciente e os riscos ao submetê-lo em um transplante de células tronco hematopoiéticas (GOLDMAN, 2014).

4 CONCLUSÃO

Diante de toda a discussão, fica evidente a importância de um diagnóstico precoce, levando em consideração o prognóstico favorável, apesar dos riscos de um tratamento intenso como o da leucemia. Neste caso relatado destaca-se a possibilidade da remissão completa com ausência de transplante de medula, com base nos critérios do protocolo de Berlim Frankfurt Munique.

A paciente possui um quadro que difere da maior parte dos adultos acometidos pela LLA, uma vez que muitos destes possuem diagnóstico tardio e com grande chance de prognóstico desfavorável, fator pelo qual demandaria um tratamento muito mais intenso do que o relatado.

5 REFERÊNCIAS

BARBOSA, Sheyla Fernanda da Costa et al . Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , v. 6, n. 3, p. 43-50, set. 2015 .

BUSATO, Mirela; et al. Protocolo mais utilizado no tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância em hospitais de Porto Alegre. **Revista Brasileira de Medicina**, Porto Alegre, Grupo Editorial Moreira Júnior, p. 432, 2010.

CHAMONE, Dalton de Alencar Fischer. *Et al. Clínica Médica: Doenças hematológicas, Oncologia, Doenças renais e geniturinárias*. São Paulo: Manole, 2009.

CURRAN, Emily; STOCK, Wendy. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. **US National Library of MedicineNational Institutes of Health**. 2015. 125 (24): 3702-3710.

GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. **Cecil Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 84, n. 4, supl. p. S52-S57, 2008 .

HAMERSCHLAK, Nelson. **Leucemia: fatores prognósticos e genética: Programa de Hematologia e Unidade de Transplantes de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein**, São Paulo, 2008.

IKEUTI, Patrícia S.; BORIM, Leila NB; LUPORINI, Rafael L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2006, 28.1: 45-48.

LAKS, Dani et al . Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 79, n. 2, p. 149-158, 2003.

LAMEGO, Rosana M. et al . Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, n. 2, p. 108-115, 2010 .

PRESTI, Paula de Figueiredo et al . Estudo epidemiológico de câncer na adolescência em centro de referência. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo , v. 30, n. 2, p. 210-216, 2012 .

QUIXABEIRA, Valéria Bernadete Leite; SADDI, Vera Aparecida. **A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura.** 2008. RBAC, vol. 40(3): 199-202.

SOUZA, Marcelo dos Santos. *Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco hematológico infantil.* 2013. Dissertação (Saúde e Desenvolvimento) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

ZANICHELLI, Maria Aparecida; COLTURATO, Vergílio R.; SOBRINHO, Jairo. Indicações em transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes adultos com leucemia linfóide aguda. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, supl. 1, p. 54-60, 2010 .