

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

CAMILLA CAROLINE OLIVEIRA PACHECO MORAES

**Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas
no Hemograma – Revisão de Literatura**

RECIFE

2018

CAMILLA CAROLINE OLIVEIRA PACHECO MORAES

**Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas
no Hemograma – Revisão de Literatura**

Monografia apresentada ao Centro de
Capacitação Educacional, como exigência do
Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em
Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof^a Dr^a Bruna Rios

RECIFE

2018

Dados internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

M827L Moraes, Camilla Caroline Oliveira Pacheco

Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas no hemograma: revisão de literatura / Camilla Caroline Oliveira Pacheco Moraes, Recife, 2018.

32 f.:

Orientador: Profa. Bruna Rios.
Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial
– Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2018.

1. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA. 2. HEMOGRAMA. 3. CROMOSSOMO PHILADELPHIA. I. Rios, Bruna (orient.) II. Título.

CDD 23th ed. – 616.07561
Jaqueline Fatima da Costa Buzzo – CRB4/2221

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Matheus, meu marido Dyogo e minha família, que sempre esteve pronta para me ajudar no enfrentamento deste desafio, incentivando-me para que superasse todos os obstáculos enfrentados nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me proporcionado à chance de realizar mais um dos meus objetivos. Ao meu filho, marido e aos meus pais por terem me apoiado, acreditando sempre no meu potencial e pelo imenso carinho que me foi dado durante essa difícil trajetória, me ensinando que por maior que seja a dificuldade jamais devo desistir, pois as melhores coisas são conquistadas com muita luta e perseverança. E por fim, agradecer aos meus colegas e amigos que durante esses anos, compartilharam comigo essa experiência.

CAMILLA CAROLINE OLIVEIRA PACHECO MORAES

**Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas
no Hemograma – Revisão de Literatura**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e
Hemoterapia Laboratorial.

Recife, Dezembro de 2018

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa, caracterizada pela presença de uma mutação adquirida, a qual afeta a célula tronco hematopoiética. Na maioria dos casos, há expressão do cromossomo Philadelphia e a produção de uma oncoproteína com atividade tirosina-quinase aumentada. É uma lesão adquirida após o nascimento, onde as células mutadas se proliferam rapidamente no organismo. O curso clínico da doença é caracterizado por três fases: crônica, acelerada e crise blástica. O diagnóstico é estabelecido por aspectos clínicos e hematológicos. O objetivo foi compreender as principais anormalidades observadas no portador de LCM, através das alterações quantitativas e morfológicas do exame de hemograma. O hemograma se constitui numa ferramenta de elevada importância como método de triagem para novos casos de LCM, principalmente quando não há sintomatologia específica. O tratamento de primeira escolha indicado atualmente é o quimioterápico mesilato de imatinibe, que vêm apresentando sucesso terapêutico, acarretando na diminuição do número de casos de evolução da fase crônica para a fase acelerada. Serão discutidos os principais aspectos clínicos da doença e métodos diagnósticos, com enfoque nas alterações características encontradas no hemograma.

Palavras-chave: Cromossomo philadelphia; Leucemia mieloide crônica; hemograma na leucemia.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder, characterized by the presence of an acquired mutation, which affects the hematopoietic stem cell. In most cases, there is expression of the Philadelphia chromosome and the production of an oncoprotein with increased tyrosine kinase activity. It is an injury acquired after birth, where mutated cells proliferate rapidly in the body. The clinical course of the disease is characterized by three phases: chronic, accelerated and blast crisis. The diagnosis is established by clinical and hematological aspects. The objective was to understand the main abnormalities observed in the LCM patient, through the quantitative and morphological alterations of the hemogram. The hemogram is a tool of great importance as a screening method for new cases of MCL, especially when there is no specific symptomatology. The first choice treatment currently indicated is the chemotherapy of imatinib mesylate, which have been shown to be a therapeutic success, leading to a reduction in the number of cases from the evolution of the chronic phase to the accelerated phase. The main clinical aspects of the disease and diagnostic methods will be discussed, focusing on the characteristic changes found in the hemogram.

Keywords: Chromosome philadelphia; Chronic myeloid leukemia; hemoglobin in leukemia.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABL - *Abelson Leukemia Vírus*

BCR - *Breakpoint Cluster Region*

CB - Crise blástica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FA - Fase acelerada

FB - Fase blástica

FC - Fase crônica

FISH - Hibridação in situ por fluorescência

LMC - Leucemia mielóide crônica

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação da Cadeia da Polimerase

Ph - Cromossomo Philadelphia (Ph)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Quebra Cromossômica/ cromossomo philadelphia.....	15
FIGURA 2 - Formação do oncogene quimérico <i>BCR-ABL</i> pela translocação (9q;22q). Ilustração dos pontos de quebra dentro do gene <i>BCR</i> e do gene <i>ABL</i> e dos Transcritos de fusão resultantes da translocação que dão origem aos diferentes fenótipos de LMC. Esquematização dos domínios das proteínas <i>bcr</i> e <i>abl</i>	17
FIGURA 3 - Células do sangue (blastos, neutrófilos).....	18
FIGURA 4 - Perfil do Hemograma nas diferentes fases da LMC.....	20
FIGURA 5 - Células do sangue.....	22
FIGURA 6 - Análise Diagnostica.....	23

SUMÁRIO

1	Introdução	10
1.1	Justificativa.....	12
1.2	Objetivos.....	13
1.2.1	Objetivo geral.....	13
1.2.2	Objetivos específicos.....	13
2	Metodologia	14
3	Fundamentos teóricos	15
3.1	Fisiopatologia da Leucemia Mielóide Crônica.....	15
3.2	Fases da doença.....	18
3.3	Diagnóstico da LMC.....	21
3.4	Hemograma na Leucemia Mielóide Crônica.....	22
3.5	Tratamento para a LMC.....	24
4	Conclusão	26
	Referências	27
	Anexo a: declaração de direitos autorais	29

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa caracterizada pela presença de uma mutação adquirida, a qual afeta a célula tronco hematopoiética. Essa desordem citogenética é chamada de Cromossomo Philadelphia (Ph), responsável pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que ocasiona a formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL, detectável através da *Polymerase-Chain-Reaction* assay (PCR). O BCR-ABL é um marcador específico que está presente em mais de 90% dos casos de LMC, sendo responsável por 20% de todas as leucemias (CRUZ; SANTOS; SANTOS et al, 2017).

Historicamente, a LMC foi descrita como distinta da leucemia há 150 anos, em pacientes que morriam em consequência de intensa leucocitose e hepatoesplenomegalia. Na década de 60, a LMC foi responsável por causar o óbito de vários portadores. Entretanto, com o passar dos anos e os avanços científicos a LMC, atualmente possui grande possibilidade de cura e do promissor aumento de sobrevida para grande maioria dos casos (CHAUFFAILLE, 2009).

A leucemia mieloide crônica é causada por uma lesão adquirida após o nascimento, onde as células mutadas se proliferam rapidamente no organismo. Sua incidência é de 2 por 100.000mil / pessoas por ano. O pico de idade para doença é de 50 a 55 anos. Existem muito poucos fatores de risco conhecidos da Leucemia Mielóide Crônica e, na maioria dos casos as células leucêmicas adquirem anormalidades genéticas adicionais através do tempo levando à progressão da doença (LÓPEZ; TRAD, 2015).

Dentre os fatores de risco para a o desenvolvimento da LMC, a radiação ionizante é um dos exemplos, demonstrada pelos sobreviventes da bomba atômica durante a Segunda Guerra Mundial. À radioterapia utilizada para tratamento de doenças oncológicas, também é considerada um fator de risco. Além disso, há estudos que relacionam os agentes químicos, biológicos e a predisposição genética e a LMC (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

O diagnóstico da LMC pode ser estabelecido a partir de achados clínicos e hematológicos. Entretanto, apesar dos inúmeros avanços na identificação citogenética e molecular do cromossomo Filadélfia, do gene BCR-ABL e seus produtos, permanece a utilização frequente do hemograma como principal exame de triagem para novos casos da doença (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Para o diagnóstico da LMC, além do hemograma, também são realizados exames complementares a partir da anamnese e exame físico do paciente, solicitação de morfologia de sangue periférico, fosfatase alcalina dos neutrófilos no sangue periférico, mielograma, PCR qualitativo dentre outros (INCA, 2003).

Visto que o hemograma se trata de um exame de baixo custo e de fácil acesso a população, somado as especificidades de alguns pacientes que são assintomáticos e que irão realizar o diagnóstico após a realização de exames de rotina. Dessa forma, o hemograma sinaliza alterações características da LMC e auxiliar no diagnóstico precoce (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

O objetivo dessa revisão de literatura foi compreender as principais anormalidades observadas através do exame hemograma e foi avaliado as principais alterações quantitativas, morfológicas e alguns achados do hemograma no estado clínico do paciente.

1.1 JUSTIFICATIVA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as neoplasias são as principais causas de morte nos países desenvolvidos e a segunda causa de mortes nos países em desenvolvimento.

Conforme o panorama acima, emergiu o interesse em compreender a Leucemia Mieloide Crônica, por ser uma neoplasia de sintomatologia inespecífica e com inúmeros casos assintomáticos. Dessa forma, torna-se essencial que os profissionais de saúde compreendam as principais características da Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas no Hemograma, além de reconhecer a importância da correta utilização desse exame como método de triagem e diagnóstico precoce.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Compreenderas principais características da LMC e identificar as anormalidades observadas no Hemograma associado ao diagnóstico.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Observar as principais alterações quantitativas no hemograma;
- Avaliar as alterações morfológicas;
- Descrever os achados do hemograma de acordo com o estado do paciente.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura com destaque para a importância do hemograma no diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. Para fomentar a construção da revisão, foram realizadas buscas em livros e artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Scientific Electronic Library Online (Scielo), Bireme e Google Acadêmico.

Foram utilizadas as palavras-chave: leucemia mieloide crônica, cromossomo philadelphia, hemograma na leucemia. A pesquisa considerou artigos e livros publicados entre os anos de 2006 a 2018, incluindo-se publicações no idioma português e inglês.

Foi realizada uma análise exploratória para reconhecimento dos artigos que interessavam à pesquisa de maneira geral, além destes, foram incluídos legislação e manuais aplicados ao tema.

3 FUNDAMENTOS TEÓRICO

3.1 Fisiopatologia da Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

A Leucemia Mielóide Crônica é um distúrbio clonal de uma célula tronco pluripotente, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11 (artigo 4), entre os cromossomos 9 e 22, em que parte do oncogene ABL1 é transferida para o gene BCR no cromossomo 22 (HOFFBRAND; MOSS; 2013). Entretanto, é gerado a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. O cromossomo Ph é o cromossomo 22 anormal e está presente entre 90 e 95% dos pacientes com LMC (GRANDO; WAGNER; 2008).

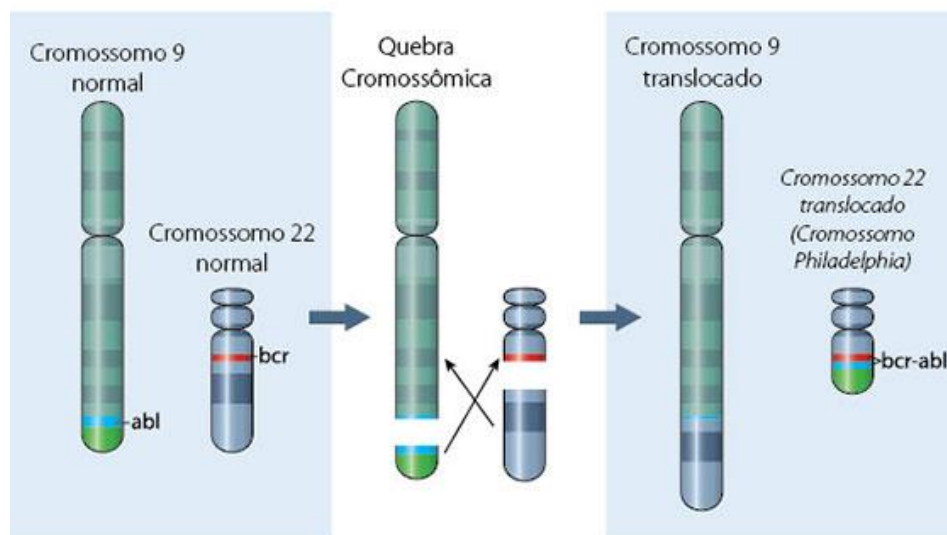


FIGURA 1 – Quebra Cromossômica/ cromossomo philadelphia. Fonte: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/xgen-oferece-teste-de-biologia-molecular-para-diagnostico-de-leucemia/>

Em 1983, demonstrou-se que esta translocação justapõe a região BCR no cromossomo 22, ao gene c-ABL localizado no cromossomo 9, resultando num gene híbrido – o BCR-ABL. Em seguida verificou-se que o produto deste oncogene era uma

proteína de 210 KD, com atividade de tirosina quinase. Em 1990, foi demonstrado em um modelo murino, que a presença do gene híbrido induzia uma doença mieloproliferativa semelhante à LMC vista em humanos, estabelecendo relação de causalidade entre o BCR-ABL e a Mielóide Crônica (DO LAGO;PETRONI;2017) .

O fenótipo das leucemias está relacionado com o ponto de quebra ou ponto de fusão específico para a formação do gene híbrido BCR-ABL. O proto-oncogene ABL pode fazer a junção em três regiões distintas, como o M-bcr, que está envolvido na parte central do gene BCR e traduz a proteína p210, que provoca fenótipo maligno da LMC, pois promove a mieloproliferação e aumento da atividade quinásica. O M-BCR é outra região onde pode haver translocação, ocorre a tradução dap190 e está presente nos casos de pacientes com LLA. Já o *loci* μ -bcr é considerada e forma mais branda para a formação do gene BCR-ABL e traduz p230. (DO LAGO; PETRONI;2017)

O cromossomo Ph resulta da fusão do gene BCR (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22q11 com o gene ABL (*Abelson leukemia virus*), localizado no cromossomo 9q34. O ponto de quebra no gene BCR está localizado em uma região 5.8 kb, chamada *major breakpoint cluster region* M-bcr, que possui 5 éxons (b1 a b5), correspondendo aos éxons 12 a 16 do gene BCR. Geralmente, a quebra do M-bcr ocorre dentro de íntrons localizados entre os éxons b2 (e13) e b3 (e14) ou éxons b3 (e14) e b4 (e15), que se liga ao éxon a2 do ABL, formando os genes quiméricos B2A2 ou B3A2, sendo 75 pares de bases diferentes um do outro. Enquanto a parte 5' do BCR permanece no cromossomo Ph, formando a sequência 5' do novo gene híbrido, a sequência do BCR localizada a 3' do ponto de quebra transloca para o cromossomo 9q+, originando um gene híbrido BCR/ABL que é transcrito como um quimérico BCR-ABL de RNA mensageiro (mRNA) (GRANDO; WAGNER; 2008).

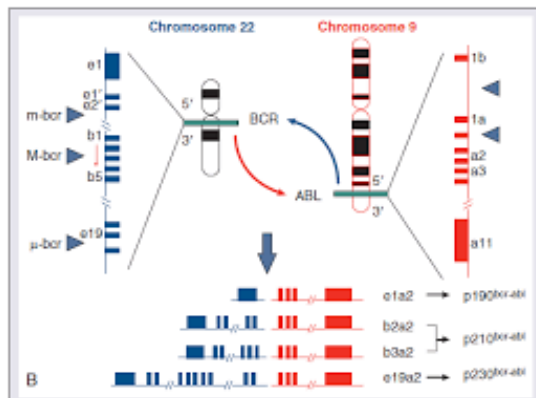


Figura 2 - Formação do oncogene quimérico *BCR-ABL* pela translocação t(9q;22q). Ilustração dos pontos de quebra dentro do gene *BCR* e do gene *ABL* e dos transcritos de fusão resultantes da translocação que dão origem aos diferentes fenótipos de LMC. Esquematização dos domínios das proteínas *bcr* e *abl* Fonte: Martins, 2016

O oncogene híbrido *bcr/abl* resultante desta aposição promove a síntese de uma oncoproteína com atividade tirosinocinase, responsável por estímulos à proliferação e ao bloqueio na apoptose da célula progenitora hematopoiética. Esta alteração molecular é a responsável pelo desenvolvimento da LMC (GRANDO; WAGNER; 2008).

O híbrido *BCR-ABL*, no cromossomo Ph1 [der(22)], é um oncogene responsável por várias alterações no curso normal do ciclo celular, promovendo a leucemogênese. O híbrido *ABL-BCR*, no cromossomo 9 (9q+), apesar de possuir transcrito detectável, não tem função conhecida e em algumas linhagens celulares ocorre sua deleção, até o momento, sem correlação com o prognóstico da leucemia (SANTOS; FERREIRA; 2006)

As causas que levam a essa alteração são geralmente desconhecidas. Uma pequena proporção de pacientes pode ter a sua doença relacionada à irradiação (HAMERSCHLAK; 2008). As células alteradas na LMC, geralmente funcionam adequadamente, permitindo um curso inicial da doença mais brando do que nos casos agudos.

Na maioria dos pacientes, o cromossomo Ph é visto pela análise do cariótipo. Em raros pacientes, a normalidade Ph não pode ser vista à microscopia, mas o mesmo rearranjo molecular é detectável por técnicas mais sensíveis como hibridização fluorescente in situ (FISH) ou reação de cadeia de polimerase (PCR). A importância de *BCR-ABL* na origem de leucemias é ímpar, uma vez que sua presença é suficiente para desencadear o caráter oncogênico da célula, levando-a à instabilidade genômica. (SANTOS; FERREIRA;2006)

3.2 Fases da doença

A doença pode ocorrer em ambos os sexos, com mais frequência entre os 40 e 60 anos de idade. Pode também ocorrer em crianças e recém-nascidos, assim como pessoas muito idosas. Não há fatores predisponentes na maioria dos casos. (HOFFBRAND; MOSS; 2013). Dentre os aspectos clínicos estão: a esplenomegalia, perda de peso, anemia, dispneia, taquicardia, equimoses, epistaxe, hemorragias, gota ou insuficiência renal. Em 50% dos casos o diagnóstico é feito por acaso em um hemograma de rotina.

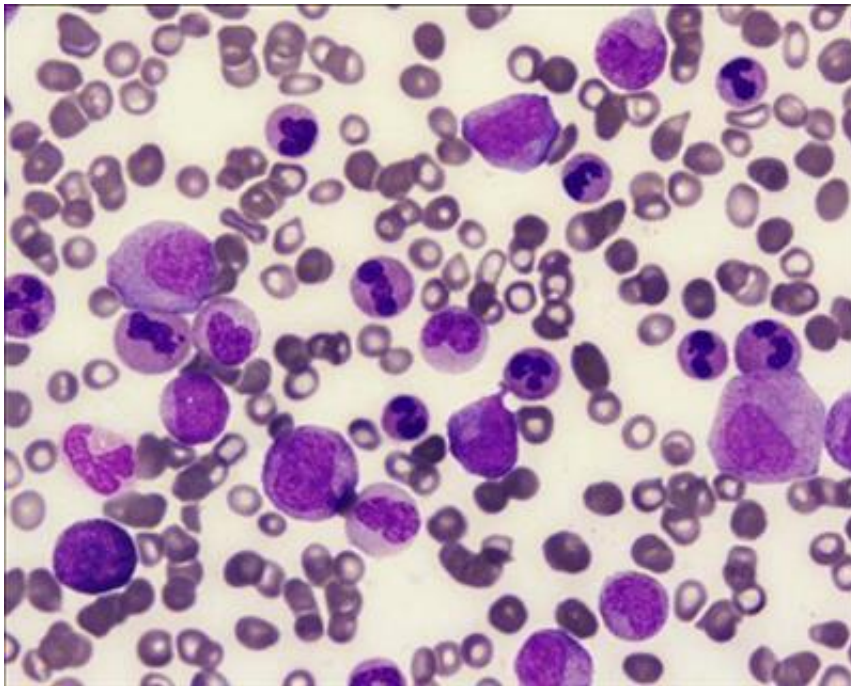


Figura3 – Células do sangue (blastos, neutrófilos) Fonte: <http://www.accelerated-ideas.com/dicasdesaude/leucemia-chronica-mieloide.aspx>

Quanto às características da LMC é uma doença bifásica ou trifásica: fase inicial, chamada de fase crônica (FC), que evolui espontaneamente para a crise blástica (CB) com ou sem uma fase intermediária, denominada fase acelerada (FA). Na fase crônica é onde é realizada a maioria dos diagnósticos. Para definição da fase acelerada é necessária a presença de 1% a 19% blastos no sangue ou na medula óssea, número de basófilos > 20%, trombocitose ou trombocitopenia não relacionada à terapia, e evolução clonal na avaliação citogenética. A fase blástica caracteriza-se por > 20% de blastos ou infiltração blástica extramedular (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

A fase crônica é considerada benigna e caracterizada pela hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mielóides, tendo suas manifestações no sangue periférico facilmente controladas pela terapia medicamentosa convencional. A fase crônica dura geralmente de três a cinco anos em tratamento com fármacos convencionais, com aparecimento de poucos sinais e sintomas (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017). A fase de evolução da doença condiciona significativamente o tipo e duração da resposta à terapêutica e a sobrevivência global, com prognóstico mais favorável na fase crônica (ALMEIDA et al. 2009)

A fase acelerada ou de transformação, a LMC é resistente à terapia medicamentosa, tendo por características a evolução clonal e, no sangue periférico, $\geq 15\%$ de blastos, $\geq 30\%$ de blastos e pró-mielócitos, $\geq 20\%$ de basófilos e, não relacionado à quimioterapia, < 100.000 plaquetas/mm³ (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Já na fase blástica ou aguda a LMC, com duração de três a seis meses, também é resistente à terapia convencional, é agressiva, com quadro clínico da leucemia aguda e permitindo ao doente uma sobrevida muito curta. Essa fase se caracteriza seja por $\geq 30\%$ de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, seja por infiltrado extramedular de células blásticas (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

A maior parte dos pacientes apresenta uma fase crônica, que dura geralmente de três a cinco anos em tratamento com fármacos convencionais, com aparecimento de poucos sinais e sintomas; uma fase acelerada, com aparecimento de blastos no sangue periférico e/ou na medula óssea; e uma fase aguda (crise ou transformação blástica), com duração de três a seis meses. Em alguns casos, a doença pode evoluir da fase crônica diretamente para a fase de crise blástica. A evolução da fase crônica para outros estágios da doença pode ser uma consequência da instabilidade genética e evolução clonal, com anormalidades cromossômicas adicionais provindas da proliferação celular induzida pelo gene BCR-ABL. (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Tabela 1 - Perfil do hemograma nas diferentes fases da LMC

Fase da doença	Parâmetro analisado	Valores encontrados
Fase Crônica	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose (> 50.000 leucócitos/mm ³), com desvio à esquerda
	Diferencial	Predomínio de neutrófilos e mielócitos Contagem ↓ metamielócitos Raros promielócitos Presença de até 10% de blastos Basófilos e Eosinófilos ↑
	Eritrograma	Anemia normocítica e normocrômica Presença de eritroblastos
	Plaquetas	Valor normal ou ↑
Fase Acelerada	Leucograma	
	Contagem de leucócitos	Leucocitose crescente (> 100.000 leucócitos/mm ³)
	Diferencial	↑ Blastos (10 a 19%) ↑ Basófilos (≥ 20%)
	Eritrograma	Anemia crescente
Crise blástica	Plaquetas	< 100.000 ou > 1.000.00
	Leucograma	
	Diferencial	↑ Blastos (>20%)

Adaptado de: Bain, 2004; Bollman & Giglio, 2011; Bortolheiro & Chiattonne, 2008; Grandó & Wagner, 2008; Swerdlow et al., 2008; Xavier et al., 2010

Figura 4 – Perfil do Hemograma nas diferentes fases da LMC. Fonte: (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Os sinais clínicos relatados na fase de crise blástica incluem palidez, aumento da hepatoesplenomegalia, equimoses fáceis e refratariedade ao tratamento, até então eficaz na fase crônica. Pode-se citar ainda a ocorrência de sangramentos, falência de múltiplos órgãos e infecções, com sobrevida de três a seis meses para pacientes sem tratamento. Em casos raros há ocorrência de hemorragia e complicações trombóticas (LÓPEZ; TRAD, 2015).

Com a evolução da doença, um dos principais critérios de identificação da crise blástica é a contagem de blastos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de blastos deve ser igual ou superior a 20%. Em nível medular, o diagnóstico pode ser realizado por meio do mielograma e biópsia de medula. A medula óssea dos pacientes com LMC é hiper celular, em função da hiperplasia mieloide, apresentando células em todas as fases de maturação, e a série eritróide encontra-se diminuída. Pode ser observada ainda proliferação de megacariócitos, diferentes graus de fibrose reticulínica e vascularização (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

3.3 Diagnóstico da LMC

O aparecimento de sinais e sintomas na LMC é geralmente insidioso. Muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para *check-up*. Os pacientes podem referir cansaço, palidez, sudorese, perda de peso e desconforto do lado esquerdo do abdome devido ao aumento do baço. A LMC evolui, na maioria dos pacientes, para uma fase mais turbulenta e com maior dificuldade de controle, chamada fase acelerada. Nesta fase, há um aumento ainda maior do baço e aumento das células imaturas, ou seja, dos blastos (HAMERSCHLAK; 2008).

Geralmente, o diagnóstico torna-se evidente pelos aspectos clínicos e hematológicos. Podem ser utilizados os seguintes métodos para o estabelecimento de diagnóstico de LMC: medição da esplenomegalia, realização de hemograma completo, mielograma, biópsia de medula com coloração pela prata (para avaliar a presença de fibrose), cariótipo da medula óssea, PCR-qualitativo (para identificação do transcrito BCR-ABL) e PCR quantitativo. A partir dos resultados obtidos, é possível definir a fase de evolução da doença.

Dentre os sinais e sintomas presente na LMC na fase inicial da doença o paciente pode apresentar anemia, artralgia, parestesia palmar, hepatoesplenomegalia, além de sintomas de hipermetabolismo, como fadiga, perda ponderal, sudorese noturna e febre (LÓPEZ; TRAD, 2015). O diagnóstico desta doença pode ser feito no exame de sangue e pode ser confirmado pelo estudo da medula óssea. O aspecto das células mostra uma grande proporção de glóbulos brancos maduros em comparação com os imaturos (blastos). Além disso, geralmente podem-se determinar as anormalidades dos cromossomos no material obtido na medula óssea. Técnicas como o teste de FISH ou PCR são mais sensíveis, sendo importantes não só para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento, como para diferenciação com outras doenças mieloproliferativas de apresentação semelhante. (HAMERSCHLAK; 2008)

O diagnóstico das neoplasias hematológicas é realizado por análises citomorfológica e histológica. Técnicas de imunofenotipagem, como a citometria de fluxo e a imuno-histoquímica (IHQ), que fornecem dados adicionais importantes para

identificação da linhagem da célula atípica (T, B ou NK) e o estágio de maturação dessas células (BARBOSA et al. 2015).

3.4 Hemograma na Leucemia Mielóide Crônica

A maioria dos pacientes já apresentam sintomas ao diagnóstico, com a doença já estabelecida. No entanto, um número cada vez maior de pacientes está sendo diagnosticado em exames periódicos através da realização do hemograma, estando ainda com quadro clínico assintomáticos. Desse modo, o hemograma apresenta-se como uma ferramenta importante para a identificação da LMC e sua correta interpretação torna-se essencial para o direcionamento do diagnóstico (CHAUFFAILLE, 2009).

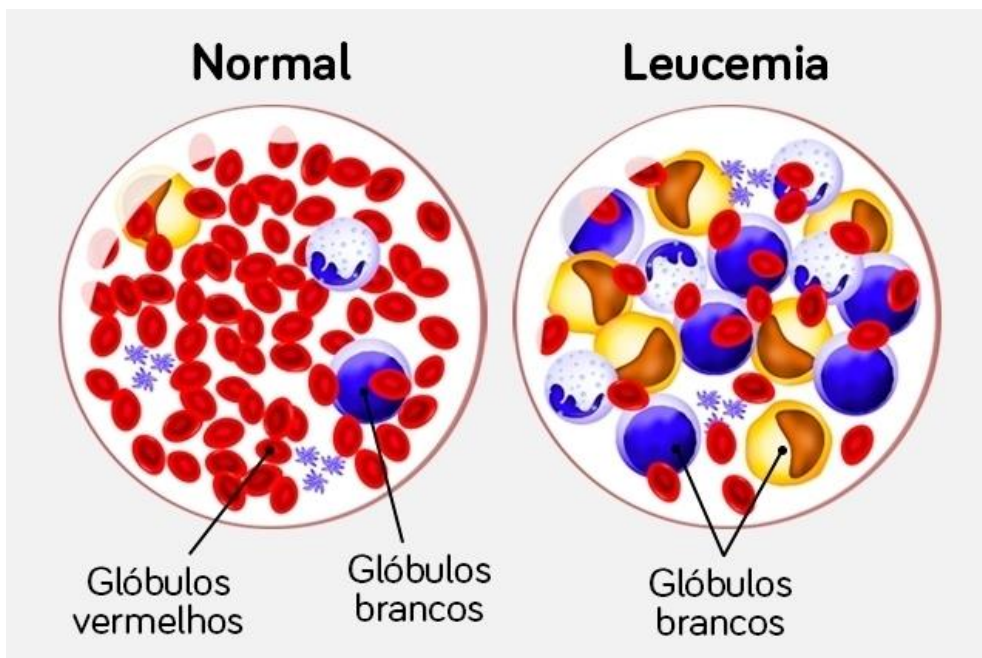


Figura 5 – Células do sangue. Fonte: www.tuasaude.com/leucemia/

Neste âmbito, alguns aspectos principais devem ser observados na interpretação correta do hemograma. Visto que nos estágios iniciais da doença, são observados no sangue periférico o aumento de basófilos, trombocitose e um baixo escore de fosfatase alcalina leucocitária (LAP). Após algum tempo, ocorre o aumento do total de leucócitos, de neutrófilos e começam a surgir células imaturas.

Em alguns pacientes, há alterações cíclicas na contagem de leucócitos em intervalos de 50 a 70 dias, com uma fase de níveis leucêmicos e uma fase de níveis normais. Nas fases iniciais, há necessidade de estabelecer diagnóstico diferencial entre LMC, neutrofilia reacional e outros tipos de leucemias mieloides (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

Deve ser realizado o hemograma a cada duas semanas até ser atingida resposta hematológica completa (RHC) e, posteriormente, em cada consulta, para monitorização da doença e dos efeitos adversos da terapêutica. Os achados laboratoriais mais frequentes são: leucocitose, sendo usualmente maior que $50 \times 10^9/l$ e, algumas vezes, maior que $500 \times 10^9/l$, eosinofilia, basofilia, anemia normocrômica e normocítica e trombocitose. A medula óssea apresenta-se hipercelular, com predomínio da linhagem granulopoética. A fosfatase alcalina dos neutrófilos pode estar muito diminuída, sendo um exame rápido para a triagem dessa patologia. É possível encontrar um aumento da vitamina B12 sérica e na capacidade de ligação de vitamina B12, além de uma hiperuricemia. (HOFFBRAND; MOSS; 2013).

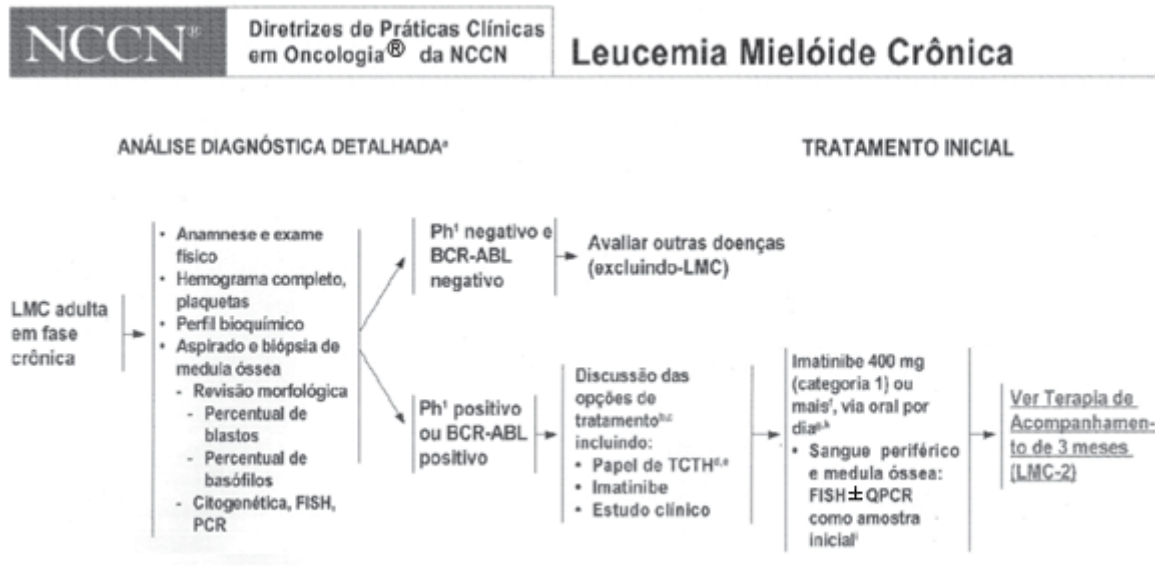


Figura 1. Indicação ao diagnóstico

Figura – 6 Análise Diagnóstica. Fonte: Aranha, 2008

3.5 Tratamento para a LMC

No tratamento da LMC, pode ser utilizada a terapia celular, por meio do transplante de células tronco hematopoiéticas ou o tratamento medicamentoso, com a utilização de busulfan, hidroxiuréia, interferon alfa ou inibidores da tirosina-quinase. Atualmente, o mesilato de imatinibe, inibidor da tirosina-quinase, é considerado tratamento de primeira linha para estes pacientes. O imatinibe age como inibidor específico da proteína BCR-ABL, por meio da competição pelo sítio de ligação de ATP da tirosina-quinase, bloqueando a fosforilação de substratos relacionados com a regulação do ciclo celular, reativando o mecanismo de morte celular (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

No entanto, pode haver o desenvolvimento de resistência ao fármaco, através de mutações na região do sítio catalítico da proteína no gene BCR-ABL, incapacidade de manutenção de concentrações adequadas de fármaco no interior da célula e/ou duplicação do cromossomo Filadélfia. Com o sucesso cada vez maior dos inibidores da tirosina-quinase, o número de casos de evolução da fase crônica para a fase acelerada vem diminuindo de forma expressiva. Mesmo com o uso de imatinibe, a sobrevivência dos pacientes na fase acelerada pode ser estimada em um a dois anos. (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

O imatinibe é altamente eficaz na redução do número de células leucêmicas na medula óssea e pode ser monitorado por análise cariotípica da medula óssea junto com análise PCR para transcritos BCR-ABL1 na medula óssea ou sangue. É indicado para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica em crise blástica, fase acelerada, ou em fase crônica da doença. A introdução do mesilato de imatinibe mudou o panorama do tratamento da LMC em todo o mundo, e é considerado hoje o tratamento padrão de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticados, cuja atualização de quatro anos, na fase acelerada, demonstra uma boa resposta hematológica e citogenética em 65% dos casos. (CRUZ et al. 2017)

Atualmente, o mesilato de imatinibe é considerado o tratamento padrão de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticados, cuja atualização de quatro anos, na fase acelerada, demonstra uma boa resposta hematológica e citogenética em 65% dos casos. O mesilato de imatinibe é bem tolerado, mas pode apresentar alguns efeitos adversos como náuseas, diarreias,

cãibras musculares, dor muscular esquelética, hemorragia, erupções cutâneas e retenção de fluidos (CRUZ; SANTOS; SANTOS, TROVATTI; FULY, 2017).

Pacientes com resposta ótima continuam recebendo imatinibe, enquanto pacientes com resposta insatisfatória passam a tratamento com uma tirosinaquinase de segunda geração ou transplante de células tronco. Podendo haver também um mecanismo de resistência ao imatinibe onde é desenvolvido mutações dentro do gene de fusão BCR-ABL. Essas mutações podem ser detectadas pelo seqüenciamento do gene, o que é feito em vários centros de tratamento que não respondem de forma satisfatória ao tratamento. O padrão de mutação pode ser útil para a escolha do tratamento de segunda linha. (HOFFBRAND; MOSS; 2013).

Portanto, estes pacientes passaram a viver mais tempo com vários problemas e morbidades desencadeados pelo câncer e/ou tratamentos relacionados. Após o diagnóstico de LMC, os pacientes ficam fragilizados ao se depararem com as limitações desencadeadas pela patologia ou por seu tratamento. É imposto um novo estilo de vida, com mudanças em seu padrão social e alterações em sua autoestima. O equilíbrio psicológico do paciente passa a ser ameaçado não apenas pelo medo da morte, mas também pelo medo de viver com mudanças que serão necessárias no decorrer da doença e dos tratamentos a ela relacionados (CRUZ; SANTOS; SANTOS, TROVATTI; FULY, 2017).

Na avaliação do sucesso terapêutico a resposta hematológica completa é definida pelos seguintes critérios: plaquetas \leq 450mil, leucócitos \leq 10.000, com diferencial normal, basófilos menor que 5% e ausência de esplenomegalia. O hemograma deve ser repetido a cada duas semanas até que a resposta hematológica completa seja obtida. (SOSSELA; ZOPPAS; WEBER, 2017).

4 CONCLUSÃO

A LCM é uma neoplasia de sintomatologia inespecífica e com freqüentes casos assintomáticos, desta forma, torna-se imprescindível uma avaliação laboratorial qualificada para avaliar o paciente. O diagnóstico pode ser estabelecido por várias técnicas utilizadas que demonstram cada vez mais avanços, possibilitando análises cito genéticas e moleculares precisas, que permitem não somente a confirmação do diagnóstico como também a monitoração da evolução da doença e da terapêutica.

No entanto, o hemograma ainda apresenta grande relevância por ser uma metodologia de fácil acesso e baixo custo. Quando realizado por profissionais treinados, pode auxiliar na identificação de novos casos e no acompanhamento da LMC. Quanto às formas de tratamento, o mesilato de imatinibe continua sendo a terapia de primeira escolha. Nos casos de resistência ao imatinibe, surgem como alternativa os inibidores da tirosina-quinase de segunda geração.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, António et al. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia mielóide crónica. **Acta MedPort** 2009; 22: 537-544 2009.
- 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. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 3, p. 43-50, 2015.
- CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari. Leucemia mielóide crônica: tratamento baseado em evidências. **Clínica Médica Ou Diagnóstico Tratamento, São Paulo**, v. 14, n. 2, p. 62-65, 2009.
- CRUZ, Pamella da Silva et al. Qualidade de vida dos pacientes com leucemia mielóide crônica em uso de imatinibe. **Rev. enferm. UFPE online**, v. 11, n. 6, p. 2423-2431, 2017.
- DO LAGO, Camila; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Saúde UniToledo**, v. 1, n. 1, 2017.
- GRANDO, Allyne Cristina; WAGNER, SandrineComparsi. Avaliação laboratorial da doença residual mínima na leucemia mielóide crônica por Real-Time PCR. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 6, p. 433-440, 2008.
- HAMERSCHLAK, Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, 2008.
- HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H; Fundamentos em hematologia. **Artmed**. 6 edição. Pag. 191-199, 2013.
- LOPES, Nei R.; ABREU, M. T. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mielóide crônica. **RevBrasHematolHemoter**, v. 31, n. 6, p. 449-53, 2009.
- LÓPEZ, Yeimi Alexandra Alzate; TRAD, Leny Alves Bonfim. " Antes e depois da LMC": experiências e dimensões da leucemia mielóide crônica como uma ruptura biográfica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 2199-2208, 2014.
- LÓPEZ, Yeimi Alexandra Alzate; TRAD, Leny Alves Bonfim. "Vivendo e aprendendo". os significados da cronicidade da leucemia mielóide crônica na experiência de pacientes. **Revista de ciências sociais-política & trabalho**, v. 1, n. 42, 2015.
- PEIXOTO, Paloma Pinheiro de Aquino. **Leucemia mielóide crônica: uma revisão de literatura**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SANTOS, Ivan Luiz; FERREIRA, Reginaldo Justino. Aspectos biológicos, genéticos e moleculares do gene bcr-abl e sua relação com a leucemogênese. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 10, n. 1, 2008.

SANTOS, Ivan Luiz; FERREIRA, Reginaldo Justino. Aspectos biológicos, genéticos e moleculares do gene bcr-abl e sua relação com a leucemogênese. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 10, n. 1, 2008.

SOSSELA, Fernanda Roberta. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. **Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2**, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

ANEXO A**DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu Camilla Caroline Oliveira Pacheco Moraes , portadora do documento de identidade RG 6432024, CPFn° 013.861.014/27 , aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o n° declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

Sou a legítima autora da monografia cujo título é: **“Leucemia Mieloide Crônica a partir das anormalidades observadas no Hemograma – Revisão de Literatura,** da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;

1. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, ____/____ de 2018.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*