

Procedimentos e evolução no diagnóstico da LLA: Uma revisão bibliográfica



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.006-043>

Laura de Oliveira Santos Nunes

Faculdade Guarai (FAG)

E-mail: laura00000santoselizabeth@gmail.com

Aline dos Santos Moureira

Faculdade Guarai (FAG)

E-mail: alinemoore71@gmail.com

Ana Carla Peixoto

Faculdade Guarai (FAG)

E-mail: ana.peixoto@iescfag.edu.br

Liberta Lamarta Favorite Garcia Neres

Faculdade Guarai (FAG)

E-mail: liberta.neres@iescfag.edu.br

RESUMO

A LLA se caracteriza como uma neoplasia hematopoiética heterogênea maligna na qual ocorre

uma proliferação descontrolada de células sanguíneas, resultando no acúmulo de células jovens na medula óssea. Com o avanço do diagnóstico, o hemograma é o primeiro passo para diagnosticar LLA, com isso exame de imunofenotipagem também se torna eficaz. Esta imunofenotipagem é realizada pela técnica de citometria de fluxo, e tem auxiliado na orientação terapêutica. O presente estudo teve por objetivo entender a importância da avaliação laboratorial para o diagnóstico precoce da LLA, e o impacto que uma boa avaliação pode incidir sobre o diagnóstico. Este presente trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica qualitativa sobre os métodos de diagnósticos da LLA no Brasil. Analisando a perspectiva clínica tem vários métodos de diagnósticos para a LLA, e com isso realçar a importância dos diagnósticos clínicos e o aperfeiçoamento frequente dos métodos.

Palavras-chave: LLA, Diagnósticos e hemograma.

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), 10.810 novos casos de leucemia foram diagnosticados no Brasil por ano durante o triênio 2020-2022 (INCA, 2022).

A Leucemia se distingue por ser uma doença maligna que acomete todas as idades etiológicas e ocorre na série leucocitária. Existem mais de 12 tipos diferentes de leucemia, sendo as quatro principais formas primárias: mieloide aguda (LMA), mieloide crônica (LMC), linfocítica aguda (LLA) e linfocítica crônica (LLC) (JUNQUEIRA, 2022).

A LLA se caracteriza como uma neoplasia hematopoiética heterogênea maligna na qual ocorre uma proliferação descontrolada de células sanguíneas, resultando no acúmulo de células jovens na medula óssea. Eles são classificados em 3 subtipos morfológicos, L1, L2 e L3. (CAVALCANTE, M. S, 2017). L1- São células linfóides pequenas e homogêneas, com a cromatina nuclear fina, e ausência de nucléolos, e o citoplasma esparso e estrutura nuclear normal, L2- Células grandes e heterogêneas, com a cromatina nuclear espumosa, que tem a presença de nucléolos, e o citoplasma abundante e



núcleo de formato irregular, L3- Células linfóides grandes e uniformes com cromatina nuclear fina, e nucléolos proeminentes, o citoplasma fortemente basófilico e presença de vacúolos (WILLIG, 2021).

Em 70% dos casos, esta doença afeta crianças e caracteriza-se pela presença de linfócitos imaturos no sangue. Para determinar a gravidade do câncer e determinar se ele pertence aos subtipos L1, L2 ou L3, são realizados testes imuno-histoquímicos e pesquisas genéticas (CAVALCANTE, M. S., 2017).

O processo fisiopatológico da leucemia linfoblástica aguda é compreendido como um distúrbio no processo de maturação das células sanguíneas. Desta forma, ocorre uma desordem na produção das células linfóides do organismo, desencadeando uma proliferação de blastos (células jovens) na corrente sanguínea. Neste sentido diz-se que ocorre uma disfunção na medula óssea nas quais os processos de maturação celular são prejudicados (GUIMARAES, 2022).

Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada por uma perda progressiva da diferenciação celular. Esta doença está ligada a uma anormalidade citogenética nos cromossomos Filadélfia (Ph). Um LMC ocorre uma a duas vezes para cada 100 milhões de pessoas, representando cerca de 15% a 20% de todas as leucemias. Ocorre com maior frequência em adultos entre 40 e 60 anos, principalmente do sexo masculino. No entanto, pode detectar indivíduos de todas as categorias etiológicas com menos de 10% dos pacientes na faixa de menos de 20 anos. A leucemia mielóide aguda inclui as três fases distintas da evolução clínica conhecidas como: crise crônica, acelerada e monetária (DO LADO & SOSSELA, 2017).

Pacientes com leucemia linfóide aguda também podem apresentar uma variedade de sintomas vagos, como: Perda de peso; Cansaço; Fraqueza; Tonturas ou vertigens; Falta de ar; Febre; Infecções graves ou frequentes; Hematomas ou hemorragias (FONSECA, 2017).

Com o avanço do diagnóstico, o hemograma é o primeiro passo para diagnosticar LLA, com isso exame de imunofenotipagem também se torna eficaz. Esta imunofenotipagem é realizada pela técnica de citometria de fluxo, e tem auxiliado na orientação terapêutica, pois auxilia na classificação, diagnóstico, prognóstico, estadiamento e acompanhamento das leucemias. Citometria de fluxo é um método que analisa dados quantitativos e qualitativos sobre os padrões de expressão de antígenos (CD) em tecidos celulares alvo usando anticorpos monoclonais marcados com fluorescência (MOREIRA et al, 2021).

Entender a importância da avaliação laboratorial para o diagnóstico precoce da LLA, e o impacto que uma boa avaliação pode incidir sobre o diagnóstico. Este artigo busca descrever explicitamente os procedimentos e evolução de diagnósticos para Leucemia Linfóide Aguda. Realizar um levantamento sobre os avanços das técnicas de diagnósticos laboratorial para Leucemia Linfóide Aguda. E ainda destacar a relação entre o diagnóstico de LLA e o prognóstico de cada paciente.



2 METODOLOGIA

Este presente trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica qualitativa sobre os métodos de diagnósticos da LLA no Brasil. Utilizamos como base as seguintes plataformas, Google Acadêmico, Livros, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED com as informações a partir do ano de 2017 até janeiro de 2023.

Ao longo das pesquisas de geração de dados, foram utilizados os seguintes descritores dos artigos com as palavras-chave "LLA", "Diagnóstico Leucemia Linfocítica Aguda" onde foram priorizados para coleta de informações. Após a coleta de dados, essas informações foram analisadas e filtradas durante uma revisão minuciosa dos aspectos gerais, principais diagnósticos da leucemia linfocítica aguda.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é diagnosticada principalmente com base em sintomas fáceis de serem confundidos com outras doenças, como uma simples infecção viral, infecção bacteriana, anemias de vários graus, entre outras comuns nessa faixa etária. Como resultado, o LLA tem um diagnóstico tardio que pode reduzir seu prognóstico e curabilidade. Um simples exame de sangue como um hemograma pode sugerir leucemia linfocítica, mas é necessária uma investigação mais aprofundada. Esses exames incluem um mielograma seguido de imunofenotipagem e um cariótipo para determinar se a leucemia é causada por linfócitos T ou B, a translocação do cromossomo Filadélfia ou outro tipo de anemia. O diagnóstico de leucemia aguda é baseado, em grande parte, na análise morfológica das células neoplásicas. Primeiramente, são realizados hemograma com o sangue periférico e mielograma e da medula óssea, em seguidos de técnicas complementares de citomorfologia, imunofenotipagem e citogenética (RODRÍGUEZ,2020).

3.1 HEMOGRAMA

Normalmente o hemograma é o primeiro exame a ser solicitado para a confirmação das doenças, e apresenta as características da morfologia laboratorial específica da doença, que está correlacionado ao quadro de possíveis anemias, neutropenia, trombocitopenia (SANCHEZ,2020).

Pancitopenia e blastos periblasticos sugerem leucemia aguda. A porcentagem de leucócitos em blastos nas áreas circundantes pode chegar a 90%. O diagnóstico diferencial de pancitopenia grave deve levar em consideração anemia aplástica, infecções virais, como infecção por mononucleose, e deficiências de vitamina B12 e ácido fólico (SANCHEZ,2020).



4 MIELOGRAMA

O exame da medula óssea aspiração soprosa e biópsia por orifício, que é realizado diariamente. Assim como em outros tipos de malignidades, categorizamos o LLA de acordo com as características das células A Classificação Morfológica atualmente em uso foi desenvolvida por um grupo conhecido como Franco-Americano-Britânico (FAB), e é frequentemente utilizada. Segundo a FAB, os blastos possuem baixa quantidade de citoplasma e uma variedade de basofilia. As explosões são divididas em três tipos distintos (CAVALCANTE, M. S,2017).

Segundo o (SANTOS,2019) O mielograma a punção da medula óssea é realizada durante o exame invasivo conhecido como mielograma. É por isso que o hemograma é solicitado quando ocorrem alterações hemográficas significativas, que indicam certas situações clínicas, como anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevações inexplicadas do número de leucócitos, células circulatórias anormais, estadiamento clínico do câncer e hipercalemia inexplicável. O teste permite a análise e identificação de marcadores na membrana e no citoplasma de cada leucócito, permitindo a diferenciação do subtipo da doença. A medula na LMA pode apresentar hiperplasticidade originada de blastos; essa morfologia precisa ser examinada para distinguir os vários tipos de células, como mieloblastos com expressão de bast de Auer, promelócitos, monoblastos e promonócitos na leucemia monocítica e megacarioblastos na leucemia megacariocítica (SANTOS,2019).

4.1 IMUNOFENOTIPAGEM

Um dos métodos ou exames mais importante para os subtipos da LLA em B e T, e que indica o nível de diferenciação leucêmica é o teste de imunofenotipagem que realiza com citometria de fluxo. Atualmente, a imunofenotipagem por citometria de fluxo é o método mais eficaz para determinar a frequência de subpopulações celulares dentro de um conjunto de ensaio heterogêneo. Permite principalmente a análise do perfil de expressão molecular nas células, estabelecendo o fenótipo individual dessas células, através da imunização com antígenos de superfície celular ou anticorpos monoclonais intracelulares marcados com fluoróforos. Esses ancestrais superficiais também são conhecidos como clusters de diferenciação celular (CDs), e são divididos em grupos de acordo com a linhagem (DE FRANÇA,2020).

A leucemia da linhagem B ela está separada em 4 subtipos, sendo que cada um está relacionado a uma maturação dos progenitores que são comuns, B-maduro. HLA-DR, Terminal Desoxinucleotídeo Transferase (TdT), CD34, CD19 e CD22 são todos expressos por células progenitoras do tipo B. Comumente conhecido como Calla, esse tipo de célula expressa CD10, que tem um impacto positivo significativo no prognóstico, CD22, CD19 ou CD20. Uma cadeia contendo CD19, CD20 e CD10 é encontrada em um LLA de células do tipo pré-B. Um tipo B-maduro distingue-se pela expressão de cadeias de imunoglobulinas na sua membrana superficial (BORGES,2020).



A leucemia da linhagem T, apesar de ter uma frequência menor, é dividida em subgrupos de acordo com os vários estágios de maturação das células T, que são pré-T, T-intermediário e LLA T-madura. As células dentro do LLA pré-T liberam CD3, bem como CD7, CD2, CD5 e TdT. À medida que o intermediário T progride, as células passam a apresentar CD3c, CD2, CD1 e podem apresentar CD4 e CD8. Os mesmos marcadores são expressos por T-madura e Pré-T (CAVALCANTE, M. S,2017).

4.2 CITOGENÉTICA

No exame de citogenética a clássica tem sido considerada uma ferramenta diagnóstica de grande importância na clínica médica. Já a citogenética molecular, como a hibridização "in situ" por fluorescência (FISH) e a hibridização genômica comparativa (CGH), é capaz de elucidar rearranjos complexos e detectar submicroscopicamente pequenas alterações que escapam à identificação da cariotipagem da rotina. Atualmente, o estudo da citogenética é uma ferramenta fundamental no diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas (PINHEIRO,2018).

4.3 CITOQUÍMICA

O exame citoquímico é responsável pelos corantes bioquímicos, que coloriu as células do sangue e da medula óssea, de uma forma que demonstre sua composição sem alterar significativamente sua morfologia. Os corantes citoquímicos ajudam no diagnóstico de outras condições hematopatológicas, bem como leucemias (ARAUJO, LUCIANE BITELO LUDWIG,2019).

5 RESULTADOS E DISCURSÕES

Analisando a perspectiva clínica tem vários métodos de diagnósticos para a LLA, e com isso realçar a importância dos diagnósticos clínicos e o aperfeiçoamento frequente dos métodos. Portanto é necessário acompanhamento e os avanços nos diagnósticos das leucemias. E os exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico e no suporte pré e pós-tratamento, tornando fundamental a qualidade e o comprometimento do laboratório desde a coleta do espécime até a liberação do laudo, bem como o comprometimento do paciente com o tratamento.



REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, LUCIANE BITELO LUDWIG. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em crianças e adolescentes: diagnóstico citogenético e molecular, RS. Monografia (Especialização em Biologia Molecular Aplicada à Saúde)-Universidade Feevale, Nova Hamburgo, 2019. Acesso dia 28 de mar,2023.
- BORGES, Rayssa Geovanna Pereira. A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das leucemias linfoides agudas. 2020. Acesso dia 29 de mar, 2023.
- CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 151–164, 2017. DOI: 10.31072/rcf.v8i2.578. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/RevistaFAEMA/article/view/57> Acesso em: 4 mar. 2023.
- DE FRANÇA, Manuela Eduarda et al. Testes citogenéticos no diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 2, p. 2278-2286, 2020. Acesso dia 25 de mar,2023.
- DO LAGO, Camila; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da Leucemia Mielóide Crônica. Revista Saúde UniToledo, v. 1, n. 1, 2017. Acesso 20 mar,2023.
- DUTRA, Robson Azevedo et al. A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 7, p. e3529-e3529, 2020. Acesso dia 5 de abril, 2023.
- Epidemiológico da população pediátrica tratada numa unidade de oncologia de um hospital no Sul do Brasil. Brazilian Journal of Development, [s. l.], 03 2022. DOI 10.34117/bjdv8n3-274. Disponível em:<https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=10.34117%2Fbjdv8n3-274&ie=UTF-8&oe=UTF-8>. Acesso 4 de mar,2023.
- FONSECA, Mariana Bertoldi et al. Sinais e sintomas sugestivos de doenças reumáticas como primeira manifestação de doenças neoplásicas na infância: implicações no diagnóstico e prognóstico. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 330-337, 2017. Acesso: dia 7 de mai, 2023.
- GÓMEZ-MERCADO, Carlos A. et al. Incidência e determinantes demográficos da leucemia linfóide aguda em pacientes com câncer pediátrico, Antioquia. Universidade e Saúde , v. 22, não. 2 p. 112-119, 2020. Acesso dia 1 de abril,2023.
- GUIMARAES, Lais Ines. Leucemia linfoblástica aguda imunofenótipo T: uma revisão bibliográfica. 2022. Disponível em: TCC-LAÍS INÊS-PDF.pdf (animaeducacao.com.br). Acesso em: 21 ago. 23.
- HALFON-DOMENECH, C. Leucemia linfoblástica aguda em crianças e adolescentes. EMC-Pediatrics , v. 56, nº. 1 pág. 1-9, 2021. Acesso dia 05 de abril,2023.
- INCA (Instituto Nacional do Câncer) <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-leucemia-linfoide-agudalla/7852/316/#:~:text=O%20Instituto%20Nacional%20de%20C%3%A2ncer,crian%C3%A7as%20de%20at%C3%A9%20cinco%20anos>. Acesso,6 de mar,2023.
- JUNQUEIRA, Fernanda Cristina Drolshagen et al. Investigação do perfil MOREIRA, F. L.; FERREIRA, I. R. P.; ROSARIO, W. R.; PEREIRA, M. S.; CASARIN, J.N.; FIGUEIREDO, C. S. S. Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021. Acesso em: 4 mar.2023.



PINHEIRO, Maria Luiza Andrade. Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças-uma revisão de literatura. 2018. Acesso dia 7 de maio,2023.

RODRÍGUEZ, Maria José Mancero et al. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstica. RECIMUNDO: Revista Científica de Pesquisa e Conhecimento , v. 4, não. 2 p. 53-63, 2020. Acesso dia 5 de abril,2023.

SANCHEZ, Laís. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEUCEMIAS AGUDAS.Academia de ciência e tecnologia, [S. l.], p. 1,13, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/79.pdf. Acesso em 14 de mar, 2023.

SOSSELA, Fernanda Roberta; ZOPPAS, Barbara Catarina de Antoni; WEBER, Liliana Portal. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. RBAC, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017. Acesso: 20 mar,2023.

SOUZA, Amanda Naves de; GONDIN, Amanda Aparecida de Paiva. Leucemia Linfocítica Aguda: uma revisão sobre classificação, investigação e diagnóstico. 2021. Acesso dia 5 de abril,2023.

WILLIG, Julia Biz. Validação de marcadores moleculares de prognóstico em pacientes com leucemia linfoblástica aguda do tipo B. 2021. Acesso 18 mar,2023.