

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA NO HOSPITAL NAPOLEÃO
LAUREANO NO PERÍODO DE JANEIRO A AGOSTO DE 2012**

**[Clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with acute lymphoblastic
leukemia in Hospital Napoleon Laureano the period january-august 2012]**

Rafael Viana Palomaro¹ e Luis Fabio Barbosa Botelho²

Resumo

Objetivou-se descrever as características clínico-laboratoriais da Leucemia Linfoblástica Aguda em Adultos foram analisados todos os pacientes que obtiveram este diagnóstico no serviço no período de janeiro a agosto de 2012, obtendo-se 06 prontuários. A idade dos pacientes variou de 18-35 anos (média 27,33). Quatro (66,7%) enfermos eram do sexo masculino. A sintomatologia clínica analisada, presentes ao diagnóstico, foi febre na admissão (50%), sintomas anêmicos (83,3%), sintomas hemorrágicos (50%), organomegalia (83,3%) e dor óssea (83,2%). Nos exames laboratoriais, calcularam-se as médias: hemoglobina (11,38g/dl), leucócitos (48600/mm³), neutrófilos (2223/mm³), plaquetas (66766/mm³), blastos no mielograma (92,02%) e subtipo da LLA (66,7% linhagem B).

Palavras-chaves: Leucemia, Linfoblástica, Aguda, Adulto.

Abstract

The objective was to describe the clinical and laboratory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults analyzed all patients who received this diagnosis in service during the period January to August 2012, resulting in 06 records. The patients' ages ranged from 18-35 years (mean 27.33). Four (66.7%) patients were male. The clinical analyzed, present at diagnosis was fever on admission (50%), anemia symptoms (83.3%), bleeding symptoms (50%), organomegaly (83.3%) and bone pain (83.2%) . In laboratory tests, the averages were calculated: hemoglobin (11.38 g / dl), leukocyte (48600/mm³), neutrophils (2223/mm³), platelets (66766/mm³), blasts in bone marrow (92.02%) and subtype of ALL (66.7% strain B).

Keywords: Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Adult.

¹ Graduando de Medicina pela UFPB – rafaelviana_@hotmail.com

² Professor de Hematologia da UFPB – luisfabio@superig.com.br

Introdução

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos e tem sua origem, na maioria das vezes, desconhecida. Ela tem como principal característica o acúmulo de blastos (células jovens) anormais na medula óssea, que terminam por substituir as células sanguíneas normalmente presentes [1]. São divididas em agudas e crônicas; e, dentre as agudas, subdividem-se ainda em linfocítica e mieloblástica, baseando-se em qual linhagem de célula de origem cada grupo é definida. De forma geral as leucemias agudas apresentam uma evolução muito rápida, sendo necessário o diagnóstico precoce e o tratamento rápido [2,3].

Os sintomas das Leucemias decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, causando uma pancitopenia: a redução dos glóbulos vermelhos predispõe a anemia, a diminuição dos glóbulos brancos predispõe a infecções e o déficit de plaquetas favorece a hemorragias. Caracteriza-se por, depois de instalada, progredir rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação da leucemia [4].

Neste trabalho abordaremos mais os casos que se referem à leucemia linfoblástica aguda (LLA), pois se trata de uma doença presente em crianças e adultos jovens.

Objetivos

Diante de tais dados, o presente estudo tem como objetivo principal observar as características clínicas e laboratoriais dos casos de LLA incidentes no Hospital Napoleão Laureano durante o período da pesquisa, observando e explicitando se a apresentação condiz com os poucos dados descritos na literatura em relação à LLA em Adultos.

Revisão de literatura

• Epidemiologia

A leucemia aguda apresenta elevado índice de mortalidade em pessoas abaixo de 35 anos, mesmo em se tratando de um tipo raro de câncer. A incidência das leucemias é semelhante por todo o mundo, sendo que, dentre as agudas, a mieloblástica tem ligeira predominância sobre a linfocítica (5). A idade de acometimento difere enormemente entre dois grupos, sendo a leucemia linfocítica aguda (LLA) muito comum até os 10 anos de idade e adultos jovens e a leucemia mielóide aguda (LMA) muito comum na média de 65 anos de idade.

Cerca de 2.500 casos novos são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos em indivíduos com menos de 15 anos de idade; isso constitui 80% das leucemias agudas da infância. A LLA ocorre em adultos, mas com uma frequência muito menor. A LLA da infância tem incidência máxima por volta dos quatro anos de idade, sendo quase

duas vezes mais comum em caucasianos do que não-caucasianos e um pouco mais frequente em meninos do que meninas [6]. O Subtipo de LLA mais comum é o Pré-B precoce ou pré-pré-B CALLA (CD10) +, com morfologia predominante L1 ou L2 (L1 é mais frequente e caracteriza células regulares, homogêneas) e representa uma frequência de cerca de 60-70% e possui um prognóstico muito bom.

- **Clínica: sinais e sintomas**

A clínica da Leucemia Aguda é caracterizada por um início súbito e intempestivo. Na maioria dos pacientes, após o início dos sintomas ela se apresenta dentro de três meses. Verificamos em aproximadamente metade dos pacientes a presença de febre. Diversos são os sintomas: relacionados com a dor e sensibilidade óssea; com a Infiltração de órgãos, na maioria dos casos; com a depressão da função medular normal; e com manifestações do sistema nervoso central [7].

- **Dor óssea**

Embora a dor musculoesquelética seja comum, em especial nos adolescentes, ela pode ser um sintoma da LLA. Deve-se atentar e considerar para a solicitação de exame precoce da medula óssea para qualquer indivíduo com dores ósseas persistentes e alterações anormais no sangue periférico.

A dor nos ossos, principalmente em ossos longos, é causada pelo envolvimento leucêmico do periósteo e se mostra como um sintoma presente em 21-38% dos casos de leucemia aguda [8-9]. A dor musculoesquelética associada à leucemia aguda pode ser confundida com dor reumatológica, especialmente se ela ocorre nas articulações.

- **Linfadenopatia**

É uma das indicações de disseminação leucêmica extramedular [10]. Quando a linfadenopatia se apresenta associada à malignidade, ela geralmente é firme elástica e aderida. A persistência ou progressão da linfadenopatia que não responde à terapia sugere a necessidade de avaliação mais extensa.

- **Massa mediastinal**

Geralmente os pacientes, que se apresentam com características de linfoma, como massa mediastinal e linfadenopatia, têm significativo envolvimento da medula óssea. Linfoblastos malignos encontrados em linfoma linfoblástico de células T são indistinguíveis das células T encontradas na LLA. Grande massa mediastinal anterior pode causar dificuldades respiratórias por comprimir a traqueia ou por estar associada a efusões pleurais. Além disso, uma massa mediastinal pode obstruir a veia cava superior, resultando em Síndrome de Veia

Cava Superior, manifesta por edema em pescoço, face e membros superiores, dor, disfagia e dispneia.

– Alterações do sangue periférico

A maioria dos indivíduos com LLA têm anemia, com hemoglobina menor do que 10gramas/dl em 80% dos casos, e/ou trombocitopenia com contagem normal ou diminuída de glóbulos brancos, na fase aguda, principalmente de segmentados, além de linfoblastos no esfregaço periférico [10]. Podem também apresentar sintomas Hemorrágicos – incluindo petéquias e púrpura – devido à plaquetopenia, comum no momento do diagnóstico [7].

Estes achados sugerem a necessidade de exame da medula óssea, que deve ser realizado quando se identificam: células atípicas no sangue periférico; depressão inexplicável de mais de um elemento de sangue periférico; e linfadenopatia inexplicada ou hepatoesplenomegalia associada a citopenias.

– Cefaléia

Embora incomum (< 5% dos casos) leucemia envolvendo o sistema nervoso central (SNC), podem-se encontrar sintomas de aumento da pressão intracraniana, incluindo vômitos, cefaléia, letargia, e/ou rigidez de nuca [11].

• Diagnóstico

O diagnóstico da LLA é baseado em testes especializados que são realizados em células provenientes de um aspirado de medula óssea (mielograma) ou de biópsia medular. Quando as circunstâncias clínicas impedem o exame da medula óssea, o diagnóstico pode ser feito em células obtidas a partir de leucoférese periférica ou de derrames pleurais. O diagnóstico da leucemia no sistema nervoso central requer confirmação citológica da presença de células leucêmicas no fluido cerebrospinal. Podem se apresentar clinicamente como lesão em massa ou como leucemia. Embora a distinção em alguns pacientes seja arbitrária, o termo LLA é termo preferido quando a medula óssea contém mais de 25% linfoblastos, enquanto o linfoma é o termo preferido quando o processo está confinado a uma lesão em massa, com um mínimo ou nenhum envolvimento do sangue ou da medula óssea [12].

As indivíduos que se encontram sob suspeita de leucemia devem ser encaminhadas a um centro de referencia em neoplasias para avaliação [13]. Esta avaliação irá incluir o exame clínico, o aspirado de medula óssea e a biópsia, que irá diagnosticar a LLA e determinar o fenótipo da leucemia, assim como a presença ou ausência de anomalias citogenéticas. Esta informação inicial será usada para atribuir o paciente a um grupo de tratamento com base estratificação de risco.

Devem-se avaliar possíveis complicações da doença durante a avaliação laboratorial inicial, que deve incluir um hemograma completo com hematoscopia, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, eletrólitos, ácido úrico e testes de função renal e hepática. A identificação de títulos para algumas infecções virais, incluindo citomegalovírus, vírus Epstein Barr, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e vírus da varicela zoster, muitas vezes são incluídos.

Várias anormalidades podem ser encontradas, dentre elas a disfunção hepática, alterações da coagulação, hipercalcemia, hipocalcemia, hipercalemia, hiperfosfatemia [10].

Metodologia

A pesquisa será construída baseando-se em dados obtidos nos prontuários de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, todos os que obtiveram o diagnóstico fechado de Leucemia Linfóide Aguda no intervalo de tempo de Janeiro a Agosto do ano de 2012, em pacientes maiores de 18 anos, tornando a quantidade de casos relatados aleatória.

No prontuário coletaremos os dados para o preenchimento de um formulário (em anexo), assim obteremos dados epidemiológicos: idade e sexo; dados clínicos da admissão: febre, sintomas anêmicos, sintomas hemorrágicos, organomegalia e dor óssea, tendo como opções de coleta o Sim,

Não e Não Descrito; o primeiro hemograma realizado no Hospital, tendo a hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, % de blastos e plaquetas; o mielograma, tendo o % de blastos; e a imunofenotipagem, que tem como opções o tipo: LLA B, LLA T ou Não Descrito.

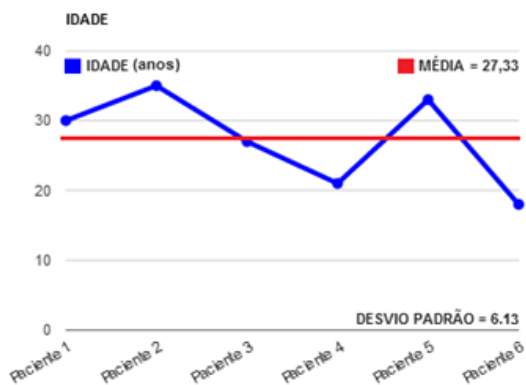
Os resultados serão expostos na forma de gráficos e tabelas para favorecer a análise dos resultados em percentuais ou médias com desvio-padrão. Os formulários individuais também serão disponibilizados (em anexo). Os sintomas clínicos serão organizados em tabela, com linhas contendo os sintomas clínicos na sequencia febre na admissão, sintomas anêmicos, sintomas hemorrágicos, organomegalia e dor óssea, e as colunas terão descrito (sim ou não) e não descrito; o sexo e o tipo de LLA em gráficos percentuais, que possuirão apenas as 2 variáveis cabíveis a cada um deles, respectivamente, masculino x feminino e LLA B x LLA T; os demais dados (idade, hemograma e mielograma) em organizados em gráficos cartesianos, com os valores da contagem de cada variável em eixo das ordenadas e os pacientes de 1 a 6 no eixo das abscissas, de onde se calcularão suas respectivas médias e desvios-padrões.

Resultados

Com os dados obtidos em prontuários, e a partir dos formulários, coletaram-se os seguintes dados, descreve-se: a idade (gráfico 1); o sexo (gráfico 2); os sintomas clínicos

(tabela 1); o laboratório com hemoglobina (gráfico 3), leucócitos (gráfico 4), neutrófilos (gráfico 5), plaquetas (gráfico 6), percentual de blastos no mielograma (gráfico 7) e tipagem de LLA (gráfico 8). Não foi possível a construção do gráfico referente ao percentual de blastos no hemograma devido à ausência da descrição da mesma em 83% dos prontuários.

• Gráfico 1 – Idade



Em relação à idade, observou-se uma média de acometimento em 27,33 anos com um desvio-padrão resultante de 6,13.

• Gráfico 2 – Sexo



Em relação ao Sexo, observou-se predominância da patologia em indivíduos do sexo masculino em 66,7% dos casos.

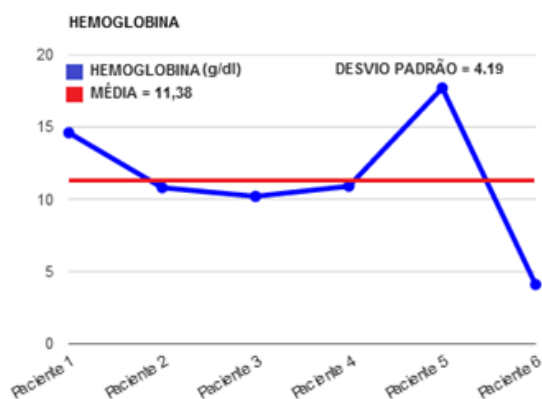
Tabela 1 – Sintomas Clínicos

	Descrito (%)		Não Descrito (%)
	Sim	Não	
Febre na Admissão	50	33.3	16.7
Sintomas Anêmicos	83.3	0	16.7
Sintomas Hemorrágicos	50	33.3	16.7
Organomegalia	83.3	16.7	0
Dor Óssea	33.3	16.7	50

Quando se observa os principais sintomas clínicos dos casos estudados, tem-se que a Febre na Admissão ocorreu 50% dos casos, sendo não descrita em 16,7%; quanto a Sintomas Anêmicos, observou-se em 83,3% dos casos, o que corresponde a todos os casos descritos; já em relação aos Sintomas

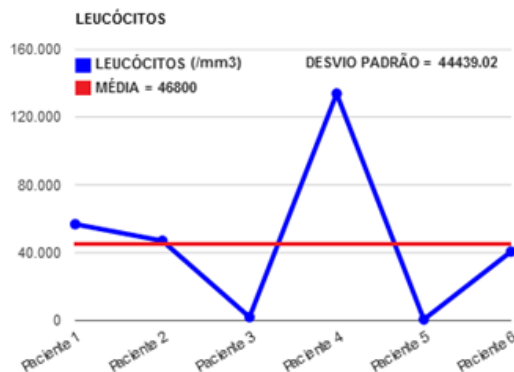
Hemorrágicos, viu-se que estava presente em 50% dos casos, maioria entre os descritos; quanto à Dor Óssea, tivemos um grande percentual de não descrição (50% dos casos), dentre os descrito, 33.3% apresentou tal sintoma; e, por fim, o único sintoma descrito em todos os pacientes, a Organomegalia, que se mostrou presente em 83.3% dos pacientes.

- **Gráfico 3 – Hemoglobina**



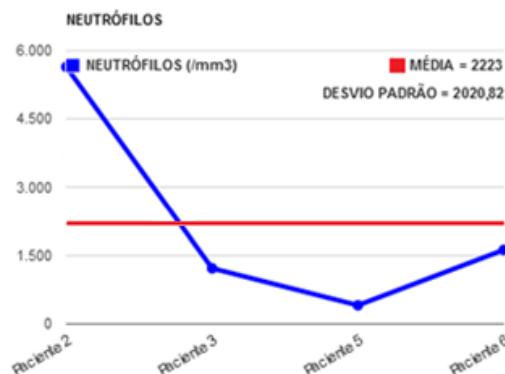
Ao se tratar dos valores de Hemoglobina (Gráfico 3), obteve-se uma média de 11,38 g/dl, com um desvio-padrão de 4,19.

- **Gráfico 4 – Leucócitos**



Ao se observar os Leucócitos, obteve-se uma média de 46800 leucócitos/mm³, com um desvio-padrão de 44439,02.

- **Gráfico 5 – Neutrófilos**



Quanto ao número de Neutrófilos, a média dos 66,7% pacientes descritos foi de 2223 neutrófilos/mm³, com um desvio padrão de 2020,82.

- **Gráfico 6 – Plaquetas**



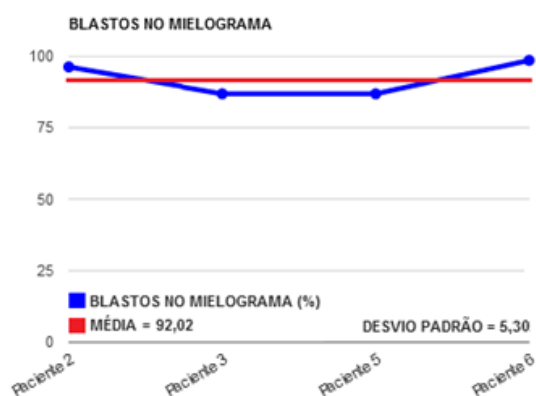
Em se tratando da plaquetometria, os dados obtidos demonstram uma média de 66766 plaquetas/mm³ e um desvio-padrão de 54617,51.

- **Gráfico 8 – Tipo do LLA**



Por fim, quando se observa o Tipo de LLA (Gráfico 8), verificou-se maior prevalência do subtipo de linhagem B (66,7%) em relação ao subtipo de linhagem T (33,3%).

- **Gráfico 7 – Blastos no Mielograma**



Em relação ao Percentual de Blastos no Mielograma, percebeu-se a presença de uma média de 92,2% e um desvio padrão de 5,30.

Discussão

Observou-se que se está diante de uma patologia que na maioria das vezes é tardiamente diagnosticada, haja vista a dificuldade do médico generalista no reconhecimento da doença, assim como os contratempos em se conseguir determinar qual o subtipo de LLA, devido à complexidade em se conseguir a imunofenotipagem, o que termina por praticamente impossibilitar o acesso do paciente – numa fase inicial – ao serviço especializado. Tal fato pode determinar que os centros de referencia acabem por receber casos mais avançados e em baixa quantidade, o que torna sua casuística viciada.

Nos prontuários, percebeu-se ainda uma grande dificuldade em se levantar dados

fidedignos à realidade do serviço, devido a uma evidente má documentação dos registros, com ausência da descrição de alguns dados da história clínica atual e pregressa e de alguns exames laboratoriais, os quais foram relatados na pesquisa como não descritos. Fatores estes que podem ter refletido negativamente na análise comparativa dos resultados aos revisados de literatura.

Apesar do citado, com todas as dificuldades existentes, conseguiu-se evidenciar que grande parte dos valores obtidos nos prontuários se aproximou bastante com os relatados na revisão bibliográfica, o que nos sugere ter a patologia um mesmo conjunto de características clínicas e laboratoriais, ou mesmo que tais dificuldades encontradas na pesquisa não tenham sido exclusividade do serviço analisado, e sim realidade em outros serviços na área; para afirmar algo quanto a isso, necessita-se de outros estudos.

A LLA em adultos é uma doença que epidemiologicamente acomete principalmente os adultos jovens e do sexo masculino em sua maioria. Dados estes que foram de acordo com os obtidos na pesquisa, quando a média de idade foi de 27,33 anos, dentro da faixa etária de adultos jovens. Acometendo, em gênero, a maioria do sexo masculino, observado em 66,7% da casuística.

Em se tratando da sua sintomatologia clínica, indica-se na literatura que aproximadamente metade dos pacientes (50%) apresenta febre na admissão; a maioria dos portadores possui sintomas anêmicos e hemorrágicos, assim como organomegalia, que se mostra presente em torno de 70% dos casos; já as dores ósseas se apresentam em 21% a 38% dos casos. Percebeu-se que nos registros dos prontuários teve-se uma forte tendência em reafirmar a literatura, todos os sintomas clínicos analisados estavam de acordo com a bibliografia, dentre eles: febre na admissão em metade dos casos; sintomas anêmicos, sintomas hemorrágicos e organomegalia na maioria dos pacientes, respectivamente – 83,3% do total, 50% dos descritos e 83,3% do total –; e a dor óssea em 33,3% dos casos.

Descrivendo-se as alterações de exames laboratoriais, dentre eles o hemograma e a hematoscopia, na literatura, em pacientes adultos com LLA: tem-se que 80% dos doentes apresentam hemoglobina inferior a 10g/dl; ocorre leucocitose superior a 10.000/mm³ em 50% dos casos e superior a 50.000/mm³ em 20% dos casos, com neutropenia; evidencia-se a presença de blastos na hematoscopia do sangue periférico; e ainda plaquetopenia associada à maioria dos casos. Observaram-se nos dados coletados que apenas a leucometria e a plaquetometria estavam de acordo com bibliografia: viu-se

leucocitose superior a $10.000/\text{mm}^3$ em 66,7% e superior a $50.000/\text{mm}^3$ em 33,3%, sendo a média de $46800/\text{mm}^3$; além de plaquetopenia com média de 66766 plaquetas/ mm^3 . As médias dos valores de hemoglobina e da contagem de neutrófilos se mostraram em desarmonia com as referencias, respectivamente 11,38 g/dl e 2223 neutrófilos/ mm^3 . Quanto à contagem do percentual de blastos no sangue periférico, apenas 16,7% dos casos possuía tal valor – um paciente com contagem de 82% – o que nos impossibilitou de construir o gráfico com seus respectivos cálculos para uma melhor análise comparativa.

Bibliograficamente, quanto à punção medular, relata-se elevação no percentual de células jovens (blastos), sendo o diagnóstico da doença uma contagem superior a 25% de blastos. Ocorre ainda predominância de uma tipagem celular à imunofenotipagem, que apresenta maior prevalência – 60% a 70% – dos subtipos da linhagem B. Dados estes confirmados pela pesquisa que mostrou presença de uma média de 92,2% de blastos no, somado a prevalência do subtipo de linhagem B (66,7%) à imunofenotipagem.

Conclusão

Alguns pontos importantes a serem citados são o atraso no diagnóstico da doença, tanto pela dificuldade de acesso ao serviço de saúde a grande parte dos pacientes, quanto

pela deficiência dos generalistas em reconhecer esse tipo de patologia, o que faz com que os pacientes possuam um diagnóstico tardio; a dificuldade no reconhecimento precoce da moléstia, devido ao fato de que a maioria das lâminas no serviço não são revisadas; e, por fim, outro fator a ser superado é a dificuldade em diagnosticar a tipagem da LLA através da imunofenotipagem, que se trata de um exame específico e não disponibilizado de imediato.

A partir de tais informações, considerando-se que a casuística analisada não obteve expressão estatística significativa, pela relativamente baixa prevalência da patologia em adultos e o intervalo de coleta de dados ter sido curto, percebe-se que o presente estudo reafirmou em grande parte as características clínicas e laboratoriais dos casos analisados de LLA em adultos.

Referencias bibliográficas

1. Pereira WV. Leucemia mielóide Aguda na infância e adolescência. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia, Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu; 2001. p.459-76.
2. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukemia -- new advances and challenges. N Engl J Med. 2004;351:601-603

3. MEDEIROS, G.E.B.; LIMA, F.M.; SILVA, T.M.A.; ALBUQUERQUE, E.S.; SERAFINE, E.S.S. and PEREIRA, N.M.L. Acompanhamento Farmacoterapêutico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) pelo protocolo Gbtli Lla-93, na fase de indução e intensificação. *Infarma*, v.15, nº 11-12, (Nov/Dez 2003 - Jan/2004) 59
4. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3): 297-303
5. MEDEIROS, G.E.B.; LIMA, F.M.; SILVA, T.M.A.; ALBUQUERQUE, E.S.; SERAFINE, E.S.S. and PEREIRA, N.M.L. Acompanhamento Farmacoterapêutico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) pelo protocolo Gbtli Lla-93, na fase de indução e intensificação. *Infarma*, v.15, nº 11-12, (Nov/Dez 2003 - Jan/2004) 59
6. Gorina ABA. Clínica e o laboratório. 16ª ed. Rio de Janeiro (RJ): MEDSI, 1996
7. Silva T. et AL. Acompanhamento do Perfil Hematológico de Pacientes Portadores de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) Tratados pelo Protocolo GBTLI LLA-93 - **NewsLab** - edição 63 – 2004
8. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:494.
9. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, et al. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop* 2008; 28:20.
10. Margolin, JF, Steuber, CP, Poplack, DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (4th ed), Pizzo, PA, Poplack, DG (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001. p.489.
11. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:789.
12. Brunning, RD, Flandrin, G, Borowitz, M, et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma (Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Jaffe, ES, Harris, NL, Stein, H, Vardiman, JW (Eds), IARC Press, Lyon, 2001. p.111.
13. Corrigan JJ, Feig SA, American Academy of Pediatrics. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004; 113:1833.