

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ACURADO EM CASOS DE LEUCEMIA
MIELOIDE: DISTINÇÃO DAS LEUCEMIAS E PROCESSOS REACIONAIS

AMANDA BORIM DE MORAES

MARINGÁ – PR
2017

Amanda Borim de Moraes

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ACURADO EM CASOS DE LEUCEMIA
MIELOIDE: DISTINÇÃO DAS LEUCEMIAS E PROCESSOS REACIONAIS**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob a orientação do Prof. Dr. Heber Amilcar Martins.

MARINGÁ – PR

2017

FOLHA DE APROVAÇÃO
AMANDA BORIM DE MORAES

**IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ACURADO EM CASOS DE LEUCEMIA
MIELOIDE: DISTINÇÃO DAS LEUCEMIAS E PROCESSOS REACIONAIS**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro
Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em
Biomedicina, sob a orientação do Prof. Dr. Heber Amilcar Martins.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Heber Amilcar Martins

UniCesumar – Centro Universitário de Maringá

Prof. Dr.

UniCesumar – Centro Universitário de Maringá

Prof. Dr.

UniCesumar – Centro Universitário de Maringá

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ACURADO EM CASOS DE LEUCEMIA MIELOIDE: DISTINÇÃO DAS LEUCEMIAS E PROCESSOS REACIONAIS

Amanda Borim de Moraes¹

Heber Amilcar Martins²

RESUMO

A diferenciação entre reação leucemoide e leucemia mieloide crônica, é um aspecto essencial à assistência e à terapêutica racional, considerando que ambas as condições podem apresentar aspectos muito parecidos, e por vezes, em exames não específicos. O diagnóstico diferencial entre as doenças permitirá o manejo apropriado de ambas as condições, otimizando o prognóstico e, conseqüentemente, a sobrevida dos pacientes. Atualmente, métodos eficazes que auxiliam na distinção entre estas condições já estão disponíveis, portanto deve-se dispensar uma atenção maior a esses exames, avaliando de forma crítica sua função e aplicação para estes casos. O presente trabalho utilizou a coleta de dados de artigos, livros, periódicos, revistas e dissertações já publicados, fazendo uma revisão dos mesmos e agregando-os em um compilado de informações que possa auxiliar a abordagem diagnóstica na avaliação laboratorial, evidenciando os principais exames e suas aplicações na distinção das doenças.

Palavras-chave: Diagnóstico. Leucemia Mieloide Crônica. Reação Leucemoide. Malignidade.

IMPORTANCE OF ACUTE DIAGNOSIS IN CASES OF MYELOID LEUKEMIA: DISTINCTION OF LEUKEMIA AND LEUKEMOID REACTION

ABSTRACT

The differentiation between Leukemoid Reaction and Chronic Myeloid Leukemia is an essential aspect of rational care and therapy, considering that both conditions may have very similar aspects, and sometimes in non-specific exams. The differential diagnosis between the diseases will allow the appropriate management of both conditions, optimizing the prognosis and, consequently, the survival of the patients. Currently, effective methods that help distinguish between these conditions are already available, therefore, greater attention should be paid to these tests, critically assessing their function and application in these cases. The present document uses the data collection of articles, books, periodicals, magazines and dissertations already published, reviewing and aggregating them into a compilation of information that can aid the diagnostic approach in the rational laboratory evaluation, evidencing the main exams and their functions.

Keywords: Diagnosis. Chronic Myeloid Leukemia, Leukemoid Reaction. Malignancy.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cesumar – Unicesumar, Maringá/PR. E-mail: amanda.borim@hotmail.com.

² Docente do Departamento de Medicina do Centro Universitário Cesumar – Unicesumar, Maringá/PR. E-mail: heber.martins@unicesumar.edu.br.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia compõe um grupo heterogêneo de desordens hematopoiéticas caracterizadas por uma produção exacerbada e descontrolada de clones malignos de leucócitos na medula óssea, ocasionados por uma perda da capacidade do controle do ciclo celular, por diversas vezes, de causas desconhecidas, embora mecanismos fisiopatológicos relacionados ao papel genético e epigenético tenham sido descritos com maior clareza. Leucócitos leucêmicos são clones afuncionais, substituindo a população de células normais, acarretando no paciente diversas formas de disfunções com espectros clínicos variados (GILENO et al., 2005; DÖHNER et al., 2010; WALTER et al., 2012; ABDEL-WAHAB; LEVINE, 2013).

Na leucemia mieloide, além do acúmulo de células mieloides imaturas há o comprometimento da hematopoiese normal, podendo surgir alterações em células de linhagem eritrocítica, megacariocítica e monocítica (RUBNITZ; GIBSON; SMITH, 2008; ABDEL-WAHAB; LEVINE, 2013). Esse tipo de leucemia pode apresentar duas formas clínicas, a leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia mieloide crônica (LMC) (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

Além das alterações no leucograma ocasionadas por processos leucêmicos, existem outros fatores que podem desencadear tais alterações, como os processos reacionais, que de modo semelhante às leucemias, levam a leucocitose abrupta, todavia de causas não leucêmicas. A reação leucemoide (RL) está associada à uma resposta exacerbada do organismo diante de processos infecciosos, inflamatórios, necroses teciduais, substâncias tóxicas e outras doenças não malignas, e seu diagnóstico diferencial está associado à exclusão da LMC e da leucemia neutrofílica crônica (LNC) (SAKKA et al., 2006).

O diagnóstico diferencial entre RL e LMC é de extrema importância, considerando que ambas as condições podem apresentar aspectos muito parecidos, e por vezes, em exames não específicos. A correta avaliação do caso permite a assistência e tratamento adequados, otimizando o prognóstico e, conseqüentemente, a sobrevivência dos pacientes. Atualmente, métodos eficazes que auxiliam na distinção entre estas condições já estão disponíveis, portanto deve-se dispensar uma atenção maior a esses exames, avaliando de forma crítica sua função e aplicação para estes casos (SAKKA et al., 2006).

O presente trabalho utilizou a coleta de dados de artigos, livros, periódicos, revistas e dissertações já publicados, com o qual foi possível realizar uma revisão dos mesmos e agregá-los em um compilado de informações para este artigo. Os bancos de coleta de dados utilizados

foram: “SciELO”, “PubMed”, “BVS – Biblioteca Virtual em Saúde”, “LILACS” e a Biblioteca da UniCesumar, utilizando os descritores: “leucemia mieloide”, “leucemia linfóide” e “reação leucemioide”. Foram admitidos os trabalhos publicados entre os anos de 1999 e 2017. A presente revisão discute a etiologia da RL e LMC, apontando a importância da distinção entre estas condições, que implicam de maneira importante no manejo clínico dos pacientes e, conseqüentemente, em sua sobrevivência e qualidade de vida. Além disso, são apresentados testes que auxiliam no diagnóstico diferencial entre elas para uma avaliação laboratorial e clínica racionais.

2 LEUCEMIA MIELOIDE

Existem múltiplos tipos de leucemias, de causas, sintomas e aspectos celulares diferentes. De acordo com a Classificação FAB, proposta pelo grupo Franco- Americano- Britânico em 1982, que classifica a alteração de acordo com a base morfológica celular em função da linhagem progenitora acometida em leucemia linfóide (CALIGARIS-CAPPIO; GHIA, 2008; DIGHIRO; HAMBLIN, 2008; PUI; ROBISON; LOOK, 2008; GAIDANO; FOÀ; DALLA-FAVERA, 2012; INABA; GRAVES; MULLIGHAN, 2013) e leucemia mieloide (SAWYERS, 1999; ESTEY; DÖHNER, 2006; RUBNITZ; GIBSON; SMITH, 2008; SHIPLEY; BUTERA, 2009; DÖHNER et al., 2010; WALTER et al., 2012; ABDEL-WAHAB; LEVINE, 2013), além do grau de diferenciação e evolução clínica, sendo distinguidas neste caso, em agudas ou crônicas (BORTOLHEIRO, 2006) ou ainda de linhagem mista, sendo associadas a LMA e a leucemia linfóide aguda (LLA), geralmente relacionadas a um prognóstico negativo, em que pese os avanços terapêuticos, tais como o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas (ALVARENGA et al, 2010; MUNTEAN; HESS, 2012).

Além desta, existe a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que enquadra as leucemias mielóides em síndromes mielodisplásicas (SMD). A classificação da OMS é considerada uma evolução da classificação FAB e serve como referência para futuros estudos, auxiliando a distinção das leucemias e outras síndromes mielodisplásicas. (BORTOLHEIRO, 2006; VASSALLO; MAGALHÃES, 2009)

2.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A LMA pode resultar de vários fatores, incluindo idade, cariótipo, mutações genéticas e epigenéticas, além de comorbidades associadas (SHIPLEY; BUTERA, 2009). Existem subtipos de M0 à M7 classificados de acordo com a citopatologia da medula óssea, que baseados na Classificação FAB e Classificação OMS direcionará de forma mais consistente o tratamento do paciente, já que em cada subtipo existe um grau de maturação e tipos celulares acometidos distintos (BORTOLHEIRO, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013). Neste caso, as células progenitoras perdem a capacidade de responder a reguladores de proliferação e, conseqüentemente, de se diferenciar normalmente (ESTEY; DÖHNER, 2006; FUNKE et al., 2010).

A caracterização genética da LMA tem sido explorada, permitindo a melhor compreensão dos mecanismos patogênicos envolvidos na doença, evidenciando alterações recorrentes em alguns genes, parte destes genes alterados codificam proteínas que estão envolvidas na regulação epigenética da transcrição, mutações em genes que influenciam modificações na citosina do DNA (genes DNMT3A e TET2), que afetam a modificação pós-transcricionais de histonas (gene ASXL1) e os que comprometem as modificações na citosina do DNA quanto as modificações pós-transcricionais de histonas (gene IDH1/2) (ABDELWAHAB; LEVINE, 2013).

2.2 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E SUA EVOLUÇÃO CLÍNICA

Na LMC as células possuem um certo grau de maturação, podendo haver alterações em mais de uma linhagem clonal no sangue periférico (mielocítica, eritrocítica e megacariocítica) além de importante hiperplasia mieloide na medula óssea (SAWYERS, 1999; BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008). Esse tipo de leucemia resulta frequentemente de uma translocação cromossômica entre os braços longos do cromossomo 9 (q34) com 22 (q11) em 95% dos casos, conhecida como *Cromossomo Philadelphia*. Esta translocação leva a junção de parte do proto-oncogene ABL do cromossomo 9 com o gene de função não

conhecida BCR do cromossomo 22, codificando uma proteína BCR-ABL mais longa do que a proteína ABL normal, gerando uma atividade aumentada de tirosina-quinase, levando a proliferação celular descontrolada (HELMANN; HOCHHAUS; BACCARANI, 2007; BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; LAGO; PETRONI, 2017).

A evolução da LMC compreende a progressão de uma fase crônica benigna para uma crise de explosão blástica fatal, geralmente precedida de uma fase acelerada (SAWYERS, 1999), portanto, clinicamente, a doença pode ser dividida em três fases: crônica, acelerada e blástica.

A fase crônica é frequentemente assintomática, consistindo de uma etapa mais branda da doença em virtude de sua progressão mais lenta, podendo durar anos. Entretanto, sintomas mais específicos como esplenomegalia, indigestão, sintomas de anemia, insuficiência renal, gota, alterações relacionadas com o metabolismo podem se manifestar. A fase acelerada é caracterizada por uma anemia mais evidente, apresentando aumento considerável de leucócitos e blastos na corrente sanguínea e na medula óssea, associadas a uma redução da quantidade de plaquetas. A crise blástica é uma evolução descontrolada da doença, evidenciando um número perigosamente alto de blastos da linhagem mieloide substituindo a população de leucócitos normais no sangue periférico e medula óssea (SAWYERS, 1999; BERGATINI et al., 2005; CHAUFFAILLE, 2010).

2.3 OUTRAS CAUSAS DA LEUCOCITOSE E PROCESSOS REACIONAIS

Além das alterações no leucograma ocasionadas por processos leucêmicos, existem outros fatores que podem desencadear tais alterações, como causas fisiológicas ligadas ao aumento de adrenalina, que estimula a migração das células do *pool* marginal para o sangue periférico, ocasionando uma leucocitose. Lesões tissulares, como os traumas cirúrgicos, podem estimular a migração celular do *pool* marginal para a circulação. A utilização de fármacos como a granuloquina também pode causar leucocitose, pelo estímulo à proliferação de neutrófilos. Por outro lado, anti-inflamatórios e antibióticos, levam a leucopenia mediada por competição pelo receptor de fator de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF). Os glicocorticoides também são capazes de estimular os leucócitos aderidos ao endotélio a retornar ao lúmen vascular (SAKKA et al., 2006; VASSALLO; MAGALHÃES, 2009).

Além disso, processos reacionais, de modo semelhante às leucemias, levam a leucocitose abrupta, todavia de causas não leucêmicas. A RL está associada à uma reposta exacerbada do organismo diante de processos infecciosos, inflamatórios, necroses teciduais e

outras doenças não malignas e seu diagnóstico diferencial está associado à exclusão da LMC e da LNC. A ausência de células imaturas, basofilia ou monocitose, aumento da fosfatase alcalina leucocitária (LAP) e ausência da translocação BCR-ABL distingue a RL da LMC, contudo, a distinção entre RL e LNC pode ser difícil ou mesmo impossível, uma vez que ambas as condições compartilham de características morfológicas idênticas e ausência da translocação BCR-ABL (SAKKA et al., 2006).

2.4 SIMILARIDADE ENTRE LMC E RL E EXAMES PARA DISTINÇÃO

O diagnóstico diferencial entre RL e LMC é de extrema importância, uma vez que permite a assistência e tratamento adequados, otimizando o prognóstico e, conseqüentemente, a sobrevida dos pacientes (SAKKA et al., 2006). Atualmente, métodos eficazes que auxiliam na distinção entre estas condições já estão disponíveis, portanto deve-se dispensar uma atenção maior a esses exames, avaliando de forma crítica sua função e aplicação para estes casos.

As reações leucemoides traduzem uma leucocitose global ≤ 50.000 células/ μL (ou $50.000/\text{mm}^3$), sendo evidenciadas após a exclusão de uma alteração hematológica maligna (geralmente $> 50.000/\text{mm}^3$) (SAKKA et al., 2006; CERNY; ROSMARIN, 2012), portanto, deve ser feita uma abordagem diagnóstica e comparativa em relação a doenças mieloproliferativas em geral, com ênfase na leucemia mieloide crônica, leucemia neutrofílica crônica com o processo reacional, amparados primariamente de um histórico clínico consistente abordando potenciais exposições prévias à drogas, toxinas e microorganismos. Infelizmente, existem casos em que somente a avaliação clínica e histórico do paciente não é suficiente para excluir chance de doenças malignas, cabendo investigação de outros fatores (SAKKA et al., 2006), apresentados a seguir.

2.4.1 AVALIAÇÃO DA CELULARIDADE

Analisada através contagem de leucócitos totais e diferencial, observando a maturação das mesmas, para obter a identificação e porcentagem da célula dominante, identificando assim, presença de escalonamento, com desvio à esquerda, a partir da análise do esfregaço do sangue periférico (GILENO et al., 2005), e caso suspeita de malignidade, realizada também com o tecido da medula óssea (biópsia) que facilita a confirmação de RL baseada no aumento

da celularidade com hiperplasia mieloide, com maturação ordenada e morfologia celular convencional, excluindo LMC (SAKKA et al., 2006; BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; LAGO; PETRONI, 2017). Pode-se realizar também a análise de líquido puncionado da medula óssea (mielograma) (VASSALLO; MAGALHÃES, 2009).

2.4.2 AVALIAÇÃO DE GRANULAÇÕES TÓXICAS E VACUOLIZAÇÃO CITOPLASMÁTICA

Análise de granulações tóxicas e vacuolização citoplasmática facilita a diferenciação, já que são características de processos reacionais, embora a presença desses fatores em células decorrentes de RL nem sempre são observadas, sendo necessário estudo citoquímico e citogenético para confirmação (SAWYERS, 1999).

2.4.3 AVALIAÇÃO DA FOSFATASE ALCALINA LEUCOCITÁRIA

A determinação da atividade da fosfatase alcalina (FA) auxilia o diagnóstico diferencial entre LMC e RL. A análise é realizada por um ensaio citoquímico no qual se atribui um valor (*SCORE*) baseado na intensidade da coloração. A atividade da FA se limita à linhagem neutrofílica e, portanto, está presente, além de outros locais, nos grânulos de neutrófilos maduros, portanto baseado no método, se adquirir coloração, é positivo para presença da enzima fosfatase alcalina, significando que existem grânulos neutrofílicos na amostra. A confirmação da existência de grânulos neutrofílicos indica a presença de células maduras, considerando que só neutrófilos com um certo grau de maturação possuem esses grânulos, evidenciando as leucocitoses reativas, excluindo assim possibilidade de LMC, pois ela é caracterizada pela presença de células jovens, neutrófilos ainda não ativos, sendo demonstradas pelo *score* baixo ou indetectável, então a fosfatase alcalina é consideravelmente baixa em neutrófilos provenientes de clones leucêmicos de LMC (KANEGAE, 2006; SAKKA et al., 2006;).

2.4.4 AVALIAÇÃO DA MIELOPEROXIDASE

Análise citoquímica da enzima presente em grânulos (quase imperceptíveis) de precursores de neutrófilos (ex.: mieloblasto). Toda a linhagem precursora dos neutrófilos possuem essa enzima, o que já caracteriza a célula jovem visualizada na linhagem

neutrófila, proveniente de uma possível LMC (MONTENEGRO; VALPORTO; VEITH, 2008).

2.4.5 AVALIAÇÃO DA VITAMINA B12 SÉRICA E SUA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO

Os valores séricos elevados da vitamina B12 são comumente associados a LMC e LNC, porém não deve ser utilizado como método exclusivo de diferenciação da RL, visto que esta mostrou-se com valores elevados da vitamina quando suplementadas com Fator Estimulador de Colônias Granulocíticas (G- CSF) (SAKKA et al., 2006).

2.4.6 ANÁLISE CITOGENÉTICA

Utiliza-se células preferencialmente de amostras coletadas da medula óssea por conter maior quantidade de material para análise. As células escolhidas são as que se apresentam em condensação máxima da mitose, onde é extraído os cromossomos das mesmas, e realocados todos pares corretamente para possível observação de inserções, deleções ou mutações. No caso da LMC, 95% dos casos é possível observar uma translocação cromossômica entre os braços longos do cromossomo 9 (q34) com 22 (q11), conhecida como *Cromossomo Philadelphia* (FUNKE et al., 2010). Existem vários métodos para identificações dessas anormalidades, destacando-se a técnica de hibridização fluorescente *in situ* FISH que utiliza sondas com agentes fluorescentes para demonstração do local onde ocorreu a alteração (HELMANN; HOCHHAUS; BACCARANI, 2007; BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; MONTENEGRO; VALPORTO; VEITH, 2008; QUIXABEIRA; SADDI, 2008; VASSALLO; MAGALHÃES, 2009; FUNKE et al., 2010; LAGO; PETRONI, 2017).

2.4.7 BIOLOGIA MOLECULAR

Detecta alterações na sequência da fita de DNA em um local específico do cromossomo. Baseado em um padrão considerado normal, é possível identificar sequências de nucleotídeos alterados, inseridos ou deletados e estabelecer o tipo de alteração que será apresentada. Metodologia Automatizada de Sanger é muito utilizada para realizar o sequenciamento de fragmentos do DNA a ser analisado. *Southern blotting*, amplificação de

DNA ou RNA por PCR (reação em cadeia da polimerase). A PCR em tempo real e a hibridização *in situ*, dentre outras técnicas também são utilizadas (QUIXABEIRA; SADDI, 2008).

2.4.8 IMUNOFENOTIPAGEM

É realizada a pesquisa da presença das células baseada na observação de antígenos de superfície que as mesmas apresentam ou não. Portanto, com esse método, é possível identificar o tipo de leucemia, pela caracterização do tipo celular presente, confirmada pelo antígeno que a célula está emitindo, considerando que quanto maior a quantidade de antígenos de superfície que a célula expressa, indica maior grau de maturação da mesma (QUIXABEIRA; SADDI, 2008)

3 ELEMENTOS DE APOIO PARA ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

É possível concluir que existem formas de diferenciar as doenças baseadas na observação dos exames das características celulares (Tabela 1), e que esta por sua vez, se faz muito importante, considerando que mesmo a partir da observação criteriosa de alguns exames, a diferenciação se faz de forma mais clara, porém não óbvia em alguns deles. Observa-se que apenas a análise de células presentes no sangue periférico não é suficiente para diferenciar RL de LMC, visto que não há a distinção entre neutrófilos maduros apenas com a observação celular, e o desvio nuclear à esquerda não escalonado também não é um indicativo absoluto de LMC. A presença aumentada de basófilos e eosinófilos também não são conclusivas, pois existem outras síndromes capazes de causarem desarranjos na quantidade dessas células no sangue periférico, como por exemplo, a síndrome hipereosinofílica, na maioria das vezes de causas idiopáticas.

Com a observação e atenção na análise dos exames somos capazes de formular algumas características da LMC e RL baseado nas constâncias dos exames de cada uma: Na reação leucemoide, observa-se o desaparecimento e correção da condição, quando a alteração de base é corrigida. A leucometria se faz variante entre 25.000 a 50.000 células/ μ L, número de plaquetas apresentam-se dentro da normalidade, presença de desvio nuclear à esquerda

escalonado, com células jovens até mielócitos, não sendo comum o encontro de blastos nessa condição, e nem o aumento de outras células como basófilos e eosinófilos. Nota-se também, presença de vacuolização citoplasmática e granulações tóxicas, mas essas características não são obrigatórias.

Na leucemia mieloide crônica, as características mais comuns observadas são a leucometria normalmente superior a 50.000 células/ μ L, desvio nuclear à esquerda com possível observação de blastos, plaquetose ou plaquetopenia, possível aumento de outros tipos celulares como basófilos e eosinófilos, ausência de granulações tóxicas e vacuolização citoplasmática, *score* de fosfatase alcalina diminuída, presença do *cromossomo philadelphia*.

Tabela 1: Características e diferenças entre RL, LMC e LNC

| | RL | LMC | LNC |
|-----------------------------|---|---|--|
| <i>Sangue Periférico</i> | Neutrófilos maduros e desvio nuclear à esquerda escalonado | Células imaturas, desvio nuclear à esquerda não escalonado, presença aumentada de basófilos e eosinófilos | Extensa neutrofilia, sem presença de células jovens |
| <i>SCORE de FA</i> | Alto | Baixo | Alto |
| <i>Vitamina B12 sérica</i> | Variável, alta | Alta | Alta |
| <i>Medula Óssea</i> | Hiperplasia mieloide, processo de maturação ordenada, morfologia normal | Leucocitose acentuada, basofilia, eosinofilia, aumento do número de blastos | Morfologia semelhante a da RL, medula óssea compactada |
| <i>Análise Citogenética</i> | Sem anormalidades citogenéticas | Translocação bcr/abl | Anormalidades citogenéticas em apenas 37% dos casos |
| <i>Imunofenotipagem</i> | CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA- DR (-) | CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA- DR (+) | CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA- DR (+) |

| | | | |
|---------------|------|-------|-------|
| <i>G- CSF</i> | Alto | Baixo | Baixo |
|---------------|------|-------|-------|

(+++): *Alta expressão de antígenos de superfície*

Fonte: Adaptado de SAKKA et al., (2006).

4 CONCLUSÃO

Foi possível estabelecer os diversos recursos que podem ser utilizados para uma correta distinção entre processos reacionais do aumento de leucócitos, da leucemia mieloide crônica, ocasionando uma efetiva e correta aplicação da terapêutica de cada, melhorando as chances de um bom prognóstico. Deve-se dar ênfase aos exames confirmatórios como a citogenética, biologia molecular e imunofenotipagem, sem excluir a importância da realização dos outros exames que auxiliam a triagem e encaminhamento para um correto diagnóstico, como a fosfatase alcalina e avaliação da celularidade do sangue periférico e da medula óssea entre outros.

Existem hoje diversas técnicas e exames distintos, confiáveis e conclusivos, cada qual com seu enfoque, que auxilia o clínico a diferenciar processos leucêmicos, de reacionais, portanto cabe ao médico saber realizar uma correta anamnese e coleta do histórico do paciente, assim como sempre se manter atualizado e tomar conhecimento dos métodos diagnósticos aqui descritos, para auxiliá-lo de forma coerente à aplicação de uma terapêutica racional consistente, visando uma melhor abordagem para LMC e RL, evitando que ocorra a não identificação da doença e possível aplicação terapêutica errônea.

REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, O.; LEVINE, R. L. Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 121, n. 18, p. 3563-3572, 2013.

ALVARENGA, T. F. et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 116-122, 2010.

BERGANTINI, A. P. F. et al. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 2, p. 120-125, 2005.

BORTOLHEIRO, T. C. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da

- Saúde (OMS). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 3, p. 194-197, 2006.
- BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 1, p. 3-7, 2008.
- CALIGARIS-CAPPIO, F.; GHIA, P. Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease? **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 27, p. 4497-4503, 2008.
- CERNY, J.; ROSMARIN, A. G. Why does my patient have leukocytosis? **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 303-319, 2012
- CHAUFFAILLE, M. de L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 4, p. 308-316, 2010.
- DIGHIERO, G.; HAMBLIN, T. J. Chronic lymphocytic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1017-1029, 2008.
- DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 115, n. 3, p. 453-474, 2010.
- ESTEY, E.; DÖHNER, H. Acute myeloid leucemia. **The Lancet**, v. 368, n. 9550, p. 1894-1907, 2006.
- FUNKE, M. V. et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, n. 1, p. 71-90, 2010.
- GAIDANO, G.; FOÀ, R.; DALLA-FAVERA, R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leucemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 10, p. 3432-3438, 2012.
- GILENO, M. da C. et al. Padronização de critérios hematológicos para o auxílio no diagnóstico laboratorial de leucemias mielóides. **Revista Uniara**, v. 9, n. 1, p. 219-226, 2005.
- HEHLMANN, R.; HOCCHAUS, A.; BACCARANI, M. Chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 370, n. 9584, p. 342-350, 2007.
- HOFFBRAND, A. V. et al. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 454 p.
- INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-1955, 2013.
- KANEGAE, M. P. P. **Desenvolvimento de ensaio quimiluminescente baseado na determinação de fosfatase alcalina para diagnóstico diferencial entre leucemia mielóide crônica e reações leucemóides**. 2006. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.
- LAGO, C. C do; PETRONI, T. F. Fisiopatologia e diagnóstico da leucemia mieloide crônica. **Revista Saúde Unioledo**, v. 1, n. 1, p.121-133, 2017.

- MONTENEGRO, S. V.; VALPORTO, S. O. M. V.; VEITH, M. Análise citogenética na leucemia mieloide crônica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 10, n. 3, p. 5 - 12, 2008
- MUNTEAN, A. G.; HESS, J. L. The pathogenesis of mixed-lineage leukemia. **The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 7, p. 283-301, 2012.
- PUI, C. H.; ROBISON, L.; LOOK, A. T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1030-1043, 2008.
- QUIXABEIRA, L. B. V.; SADDI, A. V. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 3, p. 199-202, 2008
- RUBNITZ, J. E.; GIBSON, B.; SMITH, F. O. Acute myeloid leukemia. **Pediatric Clinics**, v. 55, n. 1, p. 21-51, 2008.
- SAKKA, V. et al. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. **European Journal of Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 394-398, 2006.
- SAWYERS, C. L. Chronic myeloid leucemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 1330-1340, 1999.
- SHIPLEY, J.; BUTERA, J. N. Acute myelogenous leucemia. **Experimental hematology**, v. 37, n. 6, p. 649-658, 2009.
- VASSALLO, J.; MAGALHÃES, M. M. S. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 267-272, 2009.
- WALTER, M. J. et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leucemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 1090-1098, 2012.