

CARACTERÍSTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA, COM ENFASE NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Danilo Alves da Silva¹; Clarice Silva Sales¹; Zacarias Guilherme dos Santos Junior¹; Bartolomeu Garcia de Souza Medeiros²; Valeska Silva Lucena³;

1. GRADUANDO EM BIOMEDICINA - FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU, CAMPINA GRANDE /PB
2. DOUTOR EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – UFPE E DOCENTE DA FACULDADE MAURICIO DE NASSAU/ UNESC FACULDADE- CAMPINA GRANDE
3. DOUTORANDA EM BIOTECNOLOGIA (RENORBIO) E DOCENTE- FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU/ UNESC FACULDADE- CAMPINA GRANDE /PB

[*daniloalvesdas@yahoo.com.br](mailto:daniloalvesdas@yahoo.com.br)

RESUMO: A leucemia mieloide crônica é um câncer hematológico, caracterizado pela translocação dos cromossomos 9 e 22, gerando o cromossomo Philadelphia, cujo produto é a proteína BCR-ABL, que tem um aumento da atividade de tirosino quinase, levando a um acúmulo de células jovens na medula óssea, atingindo na maioria dos casos pessoas com idade entre 40 a 60 anos. A LMC apresenta três fases distintas: fase crônica, fase acelerada e fase blástica, onde cada uma apresenta características clínicas e laboratoriais distinta a cada fase. O objetivo deste trabalho é analisar as principais características da leucemia mielóide crônica, e demonstrar os principais meios de diagnóstico e tratamentos. Trata-se de revisão bibliográfica, a partir de artigos publicados nas plataformas digitais, Scielo, LILAS, Periódicos Capes e UniCamp, nos períodos de 2008 a 2016, utilizando os seguintes descritores: Leucemia Mieloide Crônica, BRC-ABL, Cromossomo Philadelphia. A maioria dos pacientes, cerca de 85% são diagnosticados na fase crônica, paciente sintomático pode apresentar fadiga, perda de peso, sangramento, esplenomegalia, sudorese e desconforto abdominal. Os principais meios de diagnóstico da doença são a princípio o hemograma, punção da medula óssea, cariótipo usado para confirmação do diagnóstico; a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a hibridização in situ por fluorescência (FISH); além da análise por Northern e Southern blot, O tratamento padrão estabelecido para LMC em fase crônica é realizado com Inibidor de tirosino quinase de primeira e segunda geração. O acompanhamento dos pacientes para monitorar cada fase é de suma importância para evitar possíveis evoluções da doença, é identificar quais as metodologias mais adequadas para cada caso.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Mieloide Crônica, BRC-ABL, Inibidores de Tirosino Quinase.

INTRODUÇÃO: A Leucemia Mielóide Crônica (LMA) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, do tecido hematopoiético, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosina quinase (BORTOLHEIRO, CHIATTONE, 2008). Tem como principal característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. A medula é o local de formação das células sanguíneas e ocupa a cavidade dos ossos. Para o Brasil em 2016, a estimativas de novos casos é de 10.070, sendo 5.540 homens e 4.530 mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016). A LMC representa cerca de 20% das leucemias, atinge um a cada 100 mil pessoas por ano, com predomínio em brancos, na maioria dos casos do sexo masculino e em pessoas com faixa etária aproximada de 40 a 60 anos, e aproximadamente 10% dos casos com idade inferior a 20 anos (RIBEIRO, SANTOS, 2015). A LMC apresenta três fases distintas: fase crônica, fase acelerada e fase blástica, com manifestações clínicas e laboratoriais características de cada fase (ZAGO;

FALCÃO; PASQUINI, 2005). Em aproximadamente 85% dos casos, a LMC é diagnosticada em fase crônica (CP), sendo que, em metade dos casos são detectados com base em exames de rotina. Esta fase caracteriza-se pelo aumento da taxa proliferativa das células progenitoras mielóides e pela liberação para a corrente sanguínea de células imaturas em vários estágios de maturação (ALVES, 2011). Dentre os exames laboratoriais solicitados atualmente para o monitoramento da LMC são: hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea, cariótipo usado para confirmação do diagnóstico; a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a hibridização in situ por fluorescência (FISH); além da análise por Northern e Southern blot (MARTINO, JUNIOR, GIULIANI, SOUZA, FERREIRA, 2014). O objetivo deste trabalho é análise as principais características da leucemia mielóide crônica, e demonstrar os principais meios de diagnóstico e tratamentos.

METODOLOGIA: Trata-se de revisão bibliográfica, a partir de artigos publicados nas plataformas digitais, Scielo, LILAS, Periódicos Capes e UniCamp, nos períodos de 2008 a 2016, utilizando os seguintes descritores: Leucemia Mielóide Crônica, BCR-ABL, Cromossomo Philadelphia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A LMC foi a primeira doença clonal maligna descrita como resultante de uma alteração citogenética característica, o cromossomo Philadelphia (Ph), que é o produto de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Molecularmente, a t(9; 22)(q34; q11) justapõe regiões dos genes BCR e ABL, gerando o gene de fusão BCR-ABL (Figura 1), que codifica uma proteína com atividade de tirosina quinase aumentada sendo responsável pela maioria das características clínicas da doença (RÊGO, 2014).

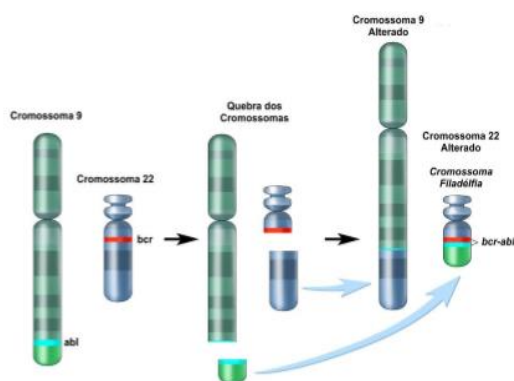


Figura 1 - Formação do Cromossoma Filadélfia (Ph). Da translocação recíproca entre o cromossoma 9 e o 22, resulta a justaposição entre o gene BCR (cr. 22) e o gene ABL (cr 9), e a formação de um cromossoma 22 com dimensões reduzidas (adaptado de Cancer National Institute, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a LMC em três fases, baseada em características clínicas e laboratoriais: Fase Crônica (FC), que pode ser seguida ou não pela Fase Acelerada (FA) e Crise Blástica (CB) (RÊGO, 2014).

FASE CRÔNICA

A FC, benigna, é caracterizada por marcada hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mielóides, e tem suas manifestações no sangue periférico facilmente controladas pela terapia medicamentosa convencional (Tabela 1) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016).

Tabela 1. Critérios para LMC fase crônica – OMS

| | |
|---|---------------------------|
| Blastos (sangue periférico ou medula óssea) | < 10% |
| Basófilos (sangue periférico) | < 20% |
| Plaquetas | $\geq 100 \times 10^9 /L$ |

FONTE: Adaptado RÊGO2014

FASE ACELERADA

A LMC em FA é resistente à terapia medicamentosa, tendo por características a evolução clonal e, no sangue periférico presença de blastos, de blastos e pró-mielócitos, e de basófilos e, não relacionado à quimioterapia, < 100.000 plaquetas/mm³. (Tabela 2) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016).

Tabela 2. Critérios para fase acelerada – OMS

| | |
|---|---|
| Blastos (sangue periférico ou medula óssea) | 10-19% |
| Basófilos (sangue periférico) | ≥ 20% |
| Plaquetas | >1000 x 10 ⁹ /L não responsivo à terapia ou < 100 x 10 ⁹ /L não relacionado ao tratamento |
| Esplenomeglia | Progressiva, sem resposta ao tratamento |
| Leucócitos | Aumento, sem resposta ao tratamento |
| Citogenética | Evolução clonal |
| Outros | Proliferação de megacariócitos e fibrose |

FONTE: Adaptado RÊGO 2014

FASE BLÁSTICA

A LMC em FB, também 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 de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, seja por infiltrado extramedular de células blásticas (Tabela 3) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016)

Tabela 3. Critérios para crise blástica – OMS

| | |
|---|---|
| Blastos (sangue periférico ou medula óssea) | ≥ 20 % blastos |
| Biópsia de medula óssea | Grandes focos ou aglomerados de blastos |
| Extra-medular (exceto baço) | Proliferação de blastos |

FONTE: Adaptado RÊGO 2014

DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com LMC é diagnosticada na fase crônica da doença, e

15% são diagnosticados na fase acelerada ou crise blástica. Clinicamente, o paciente sintomático pode apresentar fadiga, perda de peso, sangramento, esplenomegalia, sudorese e desconforto abdominal. O diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossomo Philadelphia em exame citogenético; translocação t(9; 22) (q34, q11) em leucócitos do sangue periférico ou medula óssea, método convencional através da técnica de banda G ou por método molecular de hibridização in situ por fluorescência (FISH) ou o produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) (RÊGO, 2014).

TRATAMENTO

O tratamento padrão estabelecido para LMC em fase crônica é realizado com Inibidor de tirosina quinase (ITK) de primeira geração (MARTINO et al, 2014). O imatinibe (STI-571, Glivec®) é um composto 2-fenilamino-pirimidina e é um inibidor seletivo da enzima tirosino quinase Abl, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC. Este medicamento apresenta alto potencial inibitório do gene BCR-ABL atuando especificamente no bloqueio da energia para o domínio tirosino quinase de Abl.9,15. Ele inibe também outras proteínas de sinalização, incluindo o receptor do fator de crescimento

derivado de plaquetas (PDGFR) e o c-Kit, mas não inibe outras tirosinas quinases como as da família Src quinase e a mutação T315I de Abl.2,9 (LOPES, ABREU, 2009). O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontram em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior proporção em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao imatinibe (DELAMAIN, CONCHON, 2008). A resistência ao imatinibe pode ser desenvolvida por vários mecanismos moleculares, como a superexpressão de BCR-ABL, mutações no sítio de ligação BCR-ABL (MARTINO et al, 2014). Levando a substituição do imatinibe por ITK de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe (CHAUFFAILLE, 2008). O dasatinibe (BMS-354825-Sprycel®) é um duplo inibidor Src/Abl, isto é, inibidor da família de quinases Src que também exhibe propriedades inibitórias ao Abl (LOPES, ABREU, 2009). Ele é um forte inibidor da enzima tirosino quinase mostrando uma potência muito maior que o imatinibe. Estudos randomizados sugerem ainda que o resultado do dasatinibe é superior em pacientes com resistência ao imatinibe (VENDRAME-GOLONI, 2006). O nilotinibe

(AMN-107, Tassigna®) é uma nova aminopiridina, sendo uma droga análoga ao imatinibe; entretanto, a seletividade e a afinidade de ligação contra a quinase Abl do nilotinibe é substancialmente maior quando comparada ao imatinibe (DELAMAIN, CONCHON, 2008). A ação do nilotinibe parece ser mais potente que a do imatinibe, e funciona como um inibidor de imatinibe resistente de Bcr/Abl. In vitro é um excelente inibidor de fosforilação de Bcr/Abl, sendo projetado para ligar fortemente a proteína Bcr-Abl, aumentando assim sua eficácia (LOPES, ABREU, 2009). Porém, ainda é estabelecido como tratamento padrão para LMC o imatinibe. Sendo assim os inibidores de segunda geração usados como segunda linha de tratamento para LMC em casos de toxicidade, intolerância ou perda de adesão (SOUZA et al., 2013).

CONCLUSÃO: A progressão da doença pode ocorrer com os pacientes afetados, podendo evoluir para as fases acelerada e blástica, em alguns casos. Portanto, os pacientes devem ser acompanhados rotineiramente, solicitando hemograma e exames específicos para o acompanhamento da evolução da doença, verificando a eficácia do tratamento, detecção precoce de uma possível agudização e a terapia mais adequada

de acordo com a resposta apresentada pelo paciente.

REFERÊNCIAS

BORTOLHEIRO, TC; CHIATTONE, CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação Chronic Myeloid Leukemia: natural history and classification. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2008;30(Supl. 1):3-7 São Paulo, 2008.

CHAUFFAILLE MLLF. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosina quinase. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2008;30(Supl 1):13-9. 2008.

FUNKE VM et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe Therapy of Chronic Myeloid Leukemia with imatinib mesylate. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2008;30(Supl. 1): 27-31 . Curitiba, 2008).

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>> acessado em 10 maio. 2016.

SOUZA, Cármino Antonio et al. Diretrizes em foco: Leucemia Mielóide Crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 59, n. 03, p.220-232, 20 jul. 2012.** São Paulo, 2012.

LOPES, LM; CHAUFFAILLE F. Leucemia mielóide crônica: tratamento baseado em evidências. **Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.**

MARTINO, CC; JUNIOR, LCGP; GIULIANI, RRS; SOUZA, TA; FERREIRA ECPM. Estudo Do Tratamento De Pacientes Com Leucemia Mielóide Crônica Que Fazem Uso De Inibidor De Tirosina Quinase Registrados No Núcleo De Hematologia E Hemoterapia De Santos. **Revista UNILUS**

Ensino e Pesquisa, v. 12, n. 26, jan./mar. 2015, Santos, 2015.

RIBEIRO LS; SANTOS RS. Alterações Cromossômicas, Prognóstico E Diretrizes Terapêuticas Na Leucemia Mielóide Crônica. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2008, São Paulo, 2008.

RÊGO MFN. Leucemia Mielóide Crônica – Aspectos Clínicos e Fatores Que Influenciaram a Resposta Citogenética em Pacientes Tratados com Imatinibe no Estado do Piauí. **Tese de Doutorado apresentada ao Programa de PósGraduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2014.**