

O diagnóstico laboratorial hematológico da leucemia mieloide aguda em sangue periférico

Angela Maria Vieira dos Santos¹; Gabriel Corteze Netto²

¹Biomédica - Patologista Clínica. UNICNEC-Osório, Pós Graduanda em Saúde Estética Avançada no Instituto VITTAL/UNIFIA-POA.

²Biomédico e Farmacêutico/Bioquímico-Análises Clínicas, Coordenador e Docente da UNICNEC-Osório

RESUMO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas progenitoras que apresentam grande heterogeneidade clínica, morfológica e molecular. Não tratada, pode levar ao óbito em um curto período de tempo. A LMA é o tipo mais agressivo dentre os outros três tipos principais de leucemias. É caracterizada pelo descontrole no crescimento das células indiferenciadas, chamadas de mieloblastos. Tem maior incidência em adultos acima dos 60 anos e é mais comum em homens. Seu surgimento é abrupto, os sintomas são vistos em questão de dias, por isso, o diagnóstico deve ser exato e urgente. Por meio de uma revisão integrativa da literatura, constatou-se que é a partir da interpretação do hemograma, observação de “flags” do equipamento, análise do gráfico de dispersão e leitura da lâmina de extensão sanguínea em microscopia, que se inicia a investigação desta patologia, onde todos estes testes são interpretados à luz da clínica do paciente. Após ocorre o direcionamento para exames complementares mais específicos, feitos a partir de amostra de medula óssea (MO) (mielograma, citoquímica, imunofenotipagem e citogenética) para o diagnóstico específico de tipo e subtipo leucêmico. Por fim, infere-se que o diagnóstico laboratorial hematológico da LMA, em sangue periférico, não se dá precisamente pelo hemograma, mas é iniciado por ele, a partir de venopunção. O hemograma é um exame analítico valioso, de baixo custo, rápido e disponível em todos os laboratórios de análises clínicas. É importantíssimo no diagnóstico inicial e prognóstico de patologias e no caso da LMA, proporciona um rápido início do tratamento.

Palavras-chave: Leucemia mieloide aguda; Hemograma; Morfologia Celular.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Aguda é uma patologia que têm como característica principal a proliferação clonal de células precursoras hematopoiéticas, acompanhada de bloqueio maturativo de seus diversos segmentos (BETZ; HESS, 2010). Existem quatro tipos principais de leucemias: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA); Leucemia Mielocítica Aguda (LMA); Leucemia Linfocítica Crônica (LLC); Leucemia Mielocítica Crônica (LMC) (Hamerschlak N, 2008). De todas estas, a LMA é o tipo leucêmico mais urgente, por ser mais agressiva e de rápida instalação e caso não tratada, é geralmente fatal em um período de semanas ou meses (PERCIVAL, 2015), mas quando adotada terapêutica precocemente é potencialmente curável. A LMA resulta na produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais. Incide mais em homens a partir dos 30 anos (80% dos casos), com sobrevivência global entre 2 a 5 anos (SANTOS, 2019), porém sua prevalência está em idosos acima de 60 anos, os quais fazem parte dos pacientes com pior prognóstico (HOFFBRAND, 2013).

Em termos mundiais, a maior incidência da LMA ocorre nos Estados Unidos da América (EUA), onde registraram cerca de 19.950 novos casos e 10.430 mortes, Austrália e Europa Ocidental. (Aziz, 2017). No Rio Grande do Sul (RGS), a LMA é diagnosticada em todas as idades, é o segundo estado do Brasil em casos de leucemia, com uma taxa estimada de 7,67 casos para cada 100 mil homens e de 6,17 para cada 100 mil mulheres. As leucemias representam um problema de saúde pública, onde a quase totalidade dos casos são tratados pelo SUS. Sua causa é desconhecida, sendo improvável que seja resultante de um único evento, Os sintomas clínicos da LMA não são específicos, O hemograma é o primeiro passo para a investigação laboratorial (DUTRA, 2020), onde são expressas as condições reativas do sangue periférico, os quais devem ser interpretados à luz da clínica do paciente (ANDRIOLO, et al., 2010).

Vale ressaltar que por meio do hemograma não ocorre o diagnóstico de leucemia, mas somente a observação de indícios desta patologia. Por essas razões, a primeira suspeita laboratorial é analisada e após se inicia todo o processo de investigação, com exames complementares como: mielograma, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e, quando preciso, a biópsia de medula óssea (MO) (BRAGA, 2019). O objetivo deste trabalho é revisar estudos científicos acerca do diagnóstico laboratorial hematológico da LMA em sangue periférico, por meio de uma revisão bibliográfica a fim de enriquecer o conhecimento acerca da magnitude desse processo neoplásico.

OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa é verificar artigos científicos acerca do diagnóstico laboratorial hematológico da LMA em sangue periférico, por meio de uma revisão da literatura, a fim de ressaltar a detecção precoce desta patologia, inicialmente pelo hemograma e esfregaço sanguíneo, como fator determinante no êxito do tratamento.

DELINEAMENTO E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa com o delineamento observacional, do tipo transversal. Utilizou-se bancos de dados *Pubmed/Medline*, *Lilacs*, *SciELO* e *Embase*. Selecionou-se 30 artigos descritores: leucemia mieloide aguda, hemograma e morfologia celular. Excluiu-se estudos de outros tipos leucêmicos que não a LMA.

RESULTADOS

Todo o processo diagnóstico da LMA em sangue periférico inicia com a coleta sanguínea, através de uma punção venosa no paciente e após, com a amostra acondicionada adequadamente, e em tempo hábil, procede-se os testes hematológicos. Pessoas com LMA podem apresentar hemograma com redução de glóbulos vermelhos, demonstrando uma anemia crescente e um baixo número de plaquetas e de leucócitos. O equipamento aponta para a ocorrência de leucocitose (aumento de leucócitos), em uma leitura equivocada dos elementos celulares, devido a um número elevado de blastos (leucócitos imaturos) no sangue periférico, os quais morfológicamente se assemelham aos linfócitos e/ou monócitos (HAFERLACH, 2020). Esses índices no hemograma representam uma importante ideia do funcionamento da MO. Chamada de tríade leucêmica, a leucocitose, anemia e trombocitopenia (baixa no número de plaquetas), embora não ocorra em todos os casos, é um quadro característico e sugestivo de LMA. A Sociedade Internacional de Hematologia Laboratorial (ISLH) recomenda a observação de um número maior que 30% de blastos em sangue periférico ou achados patognomônicos em lâmina, para suspeitar de uma leucemia. Os exames complementares confirmatórios são realizados a partir de amostras celulares em sangue periférico e MO. A partir do sangue periférico a LMA apresenta 8 subdivisões, segundo a classificação FAB (French-American-British), elaborada em 1976: de LMA-M0 até LMA-M7, classificadas conforme tamanho do núcleo, citoplasma, presença de nucléolos, regularidade da membrana celular, cor do citoplasma, presença de vacúolos, granulações intracitoplasmáticas e inclusões patognomônicas como os Bastonetes de Auer, Fagott Cell e Cup Like. A eficiência e sensibilidade dos aparelhos automatizados para os diagnósticos hematológicos são comprovadamente eficientes, mas em alguns casos, os resultados disponibilizados podem não coincidir com a clínica do paciente, comprometendo o diagnóstico final. (SANTOS et al, 2013). Os avanços tecnológicos dos

analisadores hematológicos, frente aos dilemas associados às amostras de sangue anormais, ainda permanecem. A dificuldade reside em avaliar células irregulares, como blastos, granulócitos imaturos (IG), linfócitos reativos (LR), leucócitos com inclusões citoplasmáticas e amostras com hemoparasitas, entre outros. Os equipamentos são configurados para o reconhecimento de células normais e quando analisam células diferentes, a identificação não é exata (Silva et al., 2016). Quanto ao quadro clínico, a LMA causa: palidez, que remete a anemia de rápida instalação, sem perda de sangue que justifique; hepatomegalia e/ou esplenomegalia; febre persistente por algumas semanas; petéquias e outras manifestações hemorrágicas como púrpura ou sangramento das mucosas de inesperado e sem estado doentio prévio. Também dor óssea, presente em 40% dos casos. No hemograma, constata-se a falência medular, refletida no nível de hemoglobina baixo (menor que 12g/dl), geralmente normocrômica e normocítica. Plaquetas baixas (menor que 100.000 μ L) que indicam trombocitopenia, causada pela falta de espaço em MO para produzir progenitores plaquetários. Mais de 30% de blastos, detectados por “flag”, onde a leucometria pode estar aumentada, normal ou diminuída e em todas estas situações haverá neutropenia, (índices menores que 1.500 μ L), como resultado da substituição dos precursores GFC-GM por células imaturas. Ao observar 30% de blastos, em sangue periférico, é necessária a confecção de esfregaço sanguíneo com coloração por métodos panóticos de referência, como May-Grunwald Giemsa, Wright--Giemsa, Leishman ou similares. Recomenda-se a avaliação de 200 células na lâmina. Outra característica importante, observada em lâmina é o hiato celular, onde não há a presença de células intermediárias do escalonamento maturativo normal, que seriam os promielocitos, mielocitos, metamielocitos e bastões, uma vez que as células que sofreram mutação perdem a capacidade evolutiva de diferenciação e somente se dividem. Nesta visualização, as células normais encontradas são oriundas das células não leucêmicas. A LMA também afeta adultos na faixa de 30 anos e tem seu pico aos 64 anos. Já em crianças menores de 10 anos representa de 15% a 20% dos casos, aumentando a incidência com a evolução da idade, gerando uma taxa de 1/150.000 casos na infância e adolescência (HAMERSCHLAK, 2008). Não tratada, a LMA causa insuficiência hematopoética progressiva, rapidamente fatal, se não for contida por tratamento com quimioterapia intensiva. O Ministério da Saúde (MS) aponta o hemograma como um instrumento importante na investigação diagnóstica das leucemias. Havendo um ou mais dos sinais e sintomas já citados, é necessária a realização de um hemograma confirmatório com liberação do resultado em 24 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). No Brasil a OMS, através do INCA, aborda as leucemias como categoria única, não havendo estimativas de incidência por tipos ou subtipos. Assim não é possível avaliar a relação entre incidência e mortalidade para cada subtipo de maneira mais adequada. Entre 2008 e 2017 foram identificados 63.452 óbitos por leucemia no Brasil. Do total de óbitos, o subtipo mais frequente foi LMA (36%), com maior frequentes entre indivíduos do sexo masculino (54%). A faixa etária com maior número de mortes foi a de 70 a 79 anos (19%), seguida pela de 60 a 69 anos (16%) e 80 a 89 anos (14%). As faixas etárias de 0 a 9 anos e de 10 a 19 anos representaram juntas 15% do total de óbitos. Quanto ao ranking estadual, o Estado de São Paulo apresentou o maior número de óbitos no período analisado de 10 anos, com 24% do total, em seguida vieram os Estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro, com 10 e 9% do total de óbitos. Entre 2008 e 2017, o número absoluto de óbitos por LMA cresceu aproximadamente 23%, variando de 1.996 óbitos em 2008 a 2.462 óbitos em 2017.

CONCLUSÃO

A taxa de mortalidade por leucemia do RGS é cerca de 40% superior à taxa de mortalidade ajustada do país. O RS apresentou um crescimento de 31% no número de óbitos entre 2008 e 2017, sendo que na faixa de 50 anos ou mais houve crescimento de, em média 2,5% ao ano (MELO, 2018). O tratamento da LMA, no Brasil, apresenta resultados muito inferiores quando comparado a outros centros mundiais. Vale ressaltar que o subtipo LMA-M3, chamada de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) cresceu 146% na comparação neste mesmo período, partindo de 30 óbitos em 2008 para 74 em 2017. Um crescimento que representou aumento das taxas de mortalidade por LPA específicas de todas as faixas etárias. Em nosso país dispomos da lei nº 12.732/2012 que fala sobre

o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para o início do tratamento pelo SUS no prazo de 60 dias, sendo que os exames que diagnosticam essa patologia devem ser realizados no prazo máximo de 30 dias (BRASIL, 2012). Estudos mostram que o atraso no início do tratamento das LA são de três dias, por ser doença de caráter urgente a intervenção deve ser imediata (DANG-TAN et al., 2007), vislumbrando o estabelecido em lei. Neste contexto, é notável a importância da precocidade no diagnóstico da LMA, partindo-se da análise inicial do hemograma, até a realização de exames mais específicos e com maior sensibilidade para identificação da causa e tipo das alterações observadas. Os exames laboratoriais ajudam não só no diagnóstico, mas também na assistência do pós-tratamento. Ressalta-se aqui a atuação do patologista clínico especializado, que relacionará os resultados do hemograma com o gráfico de dispersão e a contagem em extensão sanguínea, visando correlacionar estes testes com a clínica do paciente. O papel do profissional biomédico é fundamental nesse processo, tendo em vista as múltiplas formas das manifestações das leucemias. As automações laboratoriais que realizam o hemograma não são totalmente capazes de enumerar ou classificar células alteradas, embora os equipamentos hematológicos ainda sejam o cerne da identificação celular do sangue periférico. Cabe ao analista clínico analisar indícios de anormalidade e proceder com a correta avaliação dos casos suspeitos. Por fim, o diagnóstico laboratorial hematológico da LMA em sangue periférico não se dá precisamente pelo hemograma, mas é iniciado por ele. O hemograma é um exame analítico valioso, de baixo custo, rápido e disponível em todos os laboratórios de análises clínicas, que quando observado oportunamente, pode contribuir para identificar a LMA em estágios iniciais e proporcionar um rápido início do tratamento, com um melhor prognóstico.

REFERENCIAS

1. BETZ, Bryan L; HESS, Jay L. Acute Myeloid Leukemia Diagnosis in the 21st Century. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 134, n. 10, p. 1427–1433, 1 out. 2010.
2. HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr(Rio J)*. 2008;84(4 Suppl): S52-57
3. PERCIVAL MM, Tao L, Medeiros BC, Clark CA. Improvements in the Early Death Rate Among 9.380 Patients With Acute Myeloid Leukemia After Initial Therapy: A SEER Database Analysis. *Cancer*. 2015; 121(12):2004-2012.
4. NAOUM F.; Aula online - Academia de Ciência e tecnologia - São José do Rio Preto - SP, 2018. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/>,2021. Acesso em: 17 de maio 2022.
5. BAIN, B.J. Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information. *J Clin Pathol*,v. 51, n. 6, p. 420-3, 1998
6. HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr(Rio J)*. 2008;84(4 Suppl): S52-57
7. SANTOS, M. M. F. et al. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. *Revista Saúde em Foco*, [S. L.], 2019.

8. HOFFBRAND AV, Moss PAH. Fundamentos da Hematologia. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013.
9. AZIZ H, Ping CY, Alias H, Mutalib NA. Gene Mutations as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets for Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol.* 2017; 8(897):1-14.
10. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2021.
11. OLIVEIRA, R. A. G. Hemograma: como fazer e interpretar. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2007.
12. SOUSA, J. G. Uso de células tronco pluripotentes induzidas no tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda - uma revisão sistemática. Orientador: Camila de Melo Accardo. 2018. TCC (Biomedicina) - Centro Universitario Fam, São Paulo - SP, 2018.
13. TRESSO, M. Métodos e diagnósticos da leucemia mielóide aguda., p.1-8, 2015.
14. TRESSO, Milena. Métodos diagnósticos da leucemia mieloide aguda. *Ciência News.* v. 29, 2021. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/24-Métodos-diagnóstico-de-leucemia-mieloide-aguda.pdf. Acesso em: 10 de maio 2022.
15. DUTRA, A.R.; ABRAHÃO, A.C.; LOPES, M.F.; ROCHA, S. F. R.; JUNIOR, R. P.S. A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. *Rev. Eletrôn. Acerv.Saúde.*, v.12, n.1, p.1-8, 2020.
16. ANDRIOLO, Adagmar et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2ª ed. Barueri, SP: Minha Editora, 2010.
17. BRAGA, K. et al. Citometria de fluxo: Histórico, princípios básicos e aplicações em pesquisa. Goiânia: Enciclopédia Biosfera, 2016. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2016a/agrarias/citometria.pdf>. Acesso em: 8 abril 2022.
18. HAFERLACH, T. et al. Genetic classification of acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol*, v. 83, n. 1, p. 97-100, 2020.
19. SANTOS, P.C.J.L. et al. Hematologia: Métodos e Interpretação. [S. l.]: Roca, 2013.
20. SILVA, C.G.; PELGER, A.D.; CASTRO, S.M.; WAGNER, C.S. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *Brass Patol Med Lab.*, v.42, n.2, p77-84, 2016

21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico. Ministério da Saúde, 2017: 4-26
22. MELO, M. Leucemias e linfomas, ATLAS do Sangue Periférico, editora: LMP7. NAOUM F.; Aula online - Academia de Ciência e tecnologia - São José do Rio Preto - SP, 2018. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/>. Acesso em: 24 junho 2022.
23. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/112732.htm. Acesso em 24 junho 2022.
24. DANG-TAN, T.; FRANCO, E. L. Diagnosis delays in childhood cancer: A review. *Cancer*, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 703–713, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.22849>. Acesso em 28 abril 2022.