

O que é Leucemia?

O termo leucemia refere-se a um grupo de doenças complexas e diferentes entre si que afetam a produção dos glóbulos brancos. Para melhor entender esta, ou melhor, estas doenças, é importante que compreendamos a composição do sangue e da medula óssea. O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma. O plasma é formado por água na qual se dissolvem vários elementos químicos: proteínas (ex.: albumina), hormônios (ex.: hormônio da tireóide), minerais (ex.: ferro), vitaminas (ex.: ácido fólico) e anticorpos, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir da vacinação (ex.: anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e as plaquetas.

Os glóbulos vermelhos estão repletos de hemoglobina, a proteína que capta oxigênio nos pulmões e os leva para os tecidos. As plaquetas são células pequenas que ajudam a conter sangramentos, acoplando-se à superfície dos vasos, quando lesados, fazendo com que se juntem, fechando o local do sangramento.

Os glóbulos brancos são também denominados fagócitos, ou células "comedoras", por "ingerirem" bactérias ou fungos e ajudar a destruí-los, auxiliando na cura de infecções. Os eosinófilos e os basófilos são sub-tipos de glóbulos brancos que participam da resposta a processos alérgicos. Linfócitos: são tipos de glóbulos brancos presentes, em sua maioria nos gânglios linfáticos e em menor número no sangue periférico, que têm como principal função manter a imunidade. Existem três tipos de linfócitos: Linfócito B, Linfócito T e células NK (Natural Killer). Todos estes tipos de células ajudam a combater infecções.

Glânglios linfáticos: são nódulos ou órgãos do tamanho de um grão de feijão, encontrados em todo o corpo. Eles se acumulam em certas áreas, como pescoço, axilas, peito, abdome e virilha. Vasos linfáticos são vasos que conectam os gânglios. Eles contêm linfa, uma espécie de fluido que transporta os linfócitos, e funcionam como "vias expressas" para o trânsito dos linfócitos.

A medula óssea é um tecido esponjoso, que ocupa a cavidade central do osso e onde ocorre o desenvolvimento de células sanguíneas que circulam no sangue. O processo de formação das células sanguíneas é chamado de hematopoese. Um pequeno grupo de células, denominadas as células-tronco hematopoéticas, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. As células-tronco hematopoéticas, se desenvolvem em células sanguíneas específicas por meio de um processo de diferenciação (vide Figura 1).

Em indivíduos saudáveis, existem células-tronco hematopoéticas suficientes para que haja uma produção contínua das células sanguíneas. Quando as células estão completamente maduras (com capacidade de funcionamento), elas deixam a medula óssea e migram para o sangue, onde realizam suas funções.

Tipos de Leucemia

As principais formas de leucemia estão classificadas em quatro categorias. Os tipos de leucemia mielóide e linfóide apresentam-se de forma aguda ou crônica. Os termos mielóide e linfóide denotam o tipo de célula envolvida. Desta forma, os quatro principais tipos são leucemias mielóides agudas e crônicas e leucemias linfóides agudas e crônicas.

A leucemia aguda é rapidamente progressiva e afeta a maioria das células primitivas (ainda não totalmente diferenciadas ou desenvolvidas), que perdem a capacidade de desempenhar as suas funções normais. As células imaturas são denominadas "linfoblastos" nos casos de leucemia linfóide aguda e mieloblastos nos casos de leucemia mielóide aguda, multiplicando-se e acumulando-se, e desta forma, impedindo que sejam produzidas as células sanguíneas normais.

A leucemia crônica progride lentamente permitindo o crescimento de maior número de células já desenvolvidas. Em geral, essas células mais diferenciadas podem ser capazes de exercer algumas de suas funções normais.

As leucemias são doenças onde há uma alteração genética adquirida (não congênita) nas células primitivas da medula óssea. É importante ressaltar que não se trata de um fenômeno hereditário, apesar de ocorrer nos genes.

Leucemia Bifenotípica

Em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes com leucemia aguda têm marcadores morfológicos, citoquímicos e imunofenotípicos demonstrando duas linhagens diferentes nos blastos: a linhagem mielóide e a linhagem linfóide. Este subtipo de leucemia é denominado leucemia bifenotípica.

Os marcadores estão expressos nos blastos geralmente em mais de uma linhagem, e a doença pode ter início nas células mais indiferenciadas, isto é, antes de se diferenciar em linfóide ou mielóide. Se estes casos representam a expressão do gene ou a transformação aberrante de uma célula mãe pluripotente é desconhecida. As leucemias bifenotípicas parecem ser mais comuns nos pacientes com síndrome mielodisplásica prévia, leucemias secundárias, leucemias associadas a translocação (11q23) e o cromossomo de Filadélfia (Ph).

Nenhuma recomendação específica do tratamento foi estabelecida para estes pacientes, mas a maioria dos oncologistas utiliza um protocolo híbrido para leucemia mielóide na indução e linfóide na manutenção com o intuito de destruir a maioria dos clones malignos.

Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), pode ser chamada de leucemia linfoblástica aguda, resulta em um dano genético adquirido (não herdado) no DNA de um grupo de células na medula óssea. As células doentes substituem a medula óssea normal.

Os efeitos são o crescimento incontrolável e o acúmulo das células chamadas de "linfoblastos" que perdem a capacidade de funcionar como células sanguíneas normais havendo um bloqueio da produção normal de células na medula óssea, levando a uma diminuição na produção de glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos na medula óssea.

Subtipos de Leucemia Linfóide Aguda:

A leucemia linfóide aguda pode se desenvolver a partir de linfócitos primitivos que estejam em vários estágios de desenvolvimento, sendo os principais subtipos descobertos por exames realizados nos linfoblastos leucêmicos, tais como:

Imunofenótipos (imunofenotipagem): Fenótipos são as características físicas das células. Os subtipos principais são T e B, assim chamados porque suas células apresentam características semelhantes a dos linfócitos T ou B normais. Uma vez que essas características são determinadas, o termo utilizado pode ser leucemia linfoblástica aguda tipo T ou leucemia linfoblástica aguda tipo B.

Anormalidades Cromossômicas (citogenética): Alterações nos cromossomos das células blásticas podem ser avaliados por exame denominado citogenética. Uma alteração específica nos cromossomos, também auxilia na classificação da doença e no planejamento do tratamento.

Dentre outras características importantes na orientação terapêutica estão a idade do paciente, o nível da contagem de glóbulos brancos do sangue e o envolvimento do sistema nervoso central.

Sinais e Sintomas:

Os sintomas são relacionados a diminuição na produção de células normais da medula óssea e com isso sua redução na circulação sanguínea:

- 1. Diminuição na produção de glóbulos vermelhos (hemoglobina):** sinais de anemia levando a palidez, cansaço fácil, sonolência.
- 2. Diminuição na produção de plaquetas:** manchas roxas que ocorrem em locais onde não relacionados a traumas, podem aparecer pequenos pontos vermelhos sob a pele (chamado de petéquias) ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos.
- 3. Diminuição na produção de glóbulos brancos:** aumentado o risco de infecção. Os linfoblastos leucêmicos podem acumular-se no sistema linfático, e, com isso, os linfonodos (gânglios) podem aumentar de tamanho. As células leucêmicas podem se alojar no líquido céfalo-raquiano causando dores de cabeça e vômitos. Os sinais e sintomas da leucemia são inespecíficos e podem mimetizar várias outras doenças tais como infecção, reumatismo, entre outras. O paciente deve procurar seu médico para que seja feito o diagnóstico.

Procure as informações sobre sua doença, para que possa sentir maior segurança ao longo de seu tratamento.

Diagnóstico:

Para diagnosticar a doença, as células sanguíneas e da medula devem ser examinadas. O exame por coloração das células sanguíneas e sua visualização através de um microscópio, normalmente irá mostrar a presença de linfoblastos. Isso será confirmado através do mielograma

(punção da medula óssea), que quase sempre mostra células leucêmicas .

As células sanguíneas e/ou da medula óssea também são utilizadas para determinar o sub-tipo de leucemia com a realização de exame citogenético (ou cariótipo) e imunofenotipagem e quando necessário, para outras investigações especiais.

Tratamento:

A quimioterapia é a utilização de um conjunto de medicamentos para combater a leucemia. A maioria dos pacientes portadores de leucemia linfóide aguda necessitam iniciar o tratamento após estabelecido o diagnóstico.

O primeiro objetivo do tratamento é alcançar o controle da doença, que denominamos remissão. Quando esse objetivo primário é alcançado, o paciente não apresenta mais sinais ou sintomas atribuídos a doença e não existe evidência de blastos leucêmicos no sangue ou na medula óssea. A hematopoese é restaurada e com isso a contagem das células sanguíneas retorna a níveis normais.

A maioria dos pacientes recebe inicialmente a administração de quimioterapia intensiva para se atingir remissão e várias medicações são associadas ao tratamento do paciente. A seqüência de medicações é denominada de protocolo e o paciente deve conhecer as medicações que está recebendo, sua seqüência e principalmente os efeitos colaterais que possam ocorrer ao longo do tratamento.

A idade do paciente, o número de glóbulos brancos no sangue periférico, o tipo de linfócitos leucêmicos, conforme considerados pela citologia, imunofenótipo ou composição cromossômica, são parâmetros utilizados para decisão da equipe médica do protocolo mais eficaz a ser utilizado para o paciente. É importante, no entanto, que os pacientes procurem centros onde os médicos tenham experiência no tratamento de pacientes com leucemia aguda. As fases do tratamento são denominadas: indução, intensificação e manutenção.

Terapia de Indução:

Essa é a fase inicial do tratamento. O objetivo desta fase é destruir o maior número de células doentes (blastos) e com isso a medula óssea recupera sua produção de células normais. Ao final desta primeira fase o paciente não demonstra qualquer sinal ou sintoma atribuído a leucemia e o mielograma apresenta menos de 5% de células doentes. Quando o paciente apresenta esse quadro, denominamos remissão clínica completa.

Os blastos nos casos de leucemia linfóide aguda freqüentemente se agrupam no revestimento da medula espinhal e cerebral, chamado de meninge. Essas áreas do corpo, que são menos acessíveis à quimioterapia quando administrada por via oral ou intravenosa, têm sido chamadas de locais de santuário.

Se a meninge não for tratada, as células leucêmicas podem se proliferar neste local, levando a recidiva (leucemia meníngea). O tratamento também deve ser direcionado para esses locais por meio da injeção de medicações diretamente no líquido céfalo raquiano (quimioterapia intratecal), ou por meio de radioterapia. Tal tratamento é chamado profilaxia no sistema nervoso central.

Na maioria dos pacientes, após várias semanas, a produção normal de células sanguíneas se restabelecerá e as contagens das células sanguíneas gradualmente voltam ao normal, o paciente não apresenta mais os sintomas da doença e as células leucêmicas não são mais identificadas no sangue ou na medula óssea. Vários estudos demonstram que há células doentes residuais que não interferem no desenvolvimento normal das células sanguíneas, mas apresentam o potencial de crescerem novamente e causarem recidiva da leucemia. Está é a razão para a utilização de quimioterapia adicional que varia de 1 ano e meio a 2 anos sendo fundamental para que o paciente alcance a cura. Essa segunda fase do tratamento denominamos terapia pós remissão.

Terapia Pós-Remissão:

Uma vez obtida a remissão, os pacientes são submetidos a ciclos de quimioterapia denominados consolidação e posteriormente a manutenção, sendo que o tratamento tem duração aproximada de dois anos.

Da mesma forma que na fase de indução, fatores específicos, tais como a idade do paciente, a capacidade do paciente em tolerar o tratamento, a indicação de transplante de células tronco hematopoéticas, e outros, influenciam na terapêutica utilizada para o paciente. Na maioria dos casos, a quimioterapia pós-remissão também inclui medicações diferentes das que são utilizadas na fase indutória, ou em diferentes combinações.

Hoje, mais de 70% das crianças com LLA são curáveis e cerca de 50% dos adultos jovens podem se curar da doença. Os melhores resultados são alcançados com a escolha do melhor protocolo baseado na idade, quadro clínico, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial.

A decisão da realização de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) depende das características da leucemia, da idade do paciente e dos riscos e benefícios de um transplante.

A presença de fatores prognósticos desfavoráveis ou a recidiva (recaída) da doença habitualmente levam a uma abordagem terapêutica mais agressiva, podendo ser quimioterapia ou o TCTH. A alta taxa de cura de crianças com leucemia linfóide aguda, tratadas com quimioterapia, reduz a frequência em que se considera a realização de um transplante de células-tronco hematopoéticas. Uma criança com características que indiquem um bom prognóstico não seria um candidato a um transplante, a menos que a resposta a quimioterapia seja reduzida tratamento ou por recidiva da doença. O suporte adequado de dieta, colocação de catéter, transfusões, uso de antibióticos, antieméticos, assim como outras medicações devem ser utilizadas para melhor qualidade de vida do paciente e diminuição dos efeitos colaterais.

Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é um tipo de câncer sangüíneo. LLC é a forma mais comum de leucemia em adultos. A maioria das pessoas com LLC estão acima de 50 anos de idade

A leucemia linfóide crônica resulta de uma lesão adquirida (não hereditária) no DNA de uma única célula, um linfócito, na medula óssea. A doença não está presente ao nascimento. Cientistas ainda não sabem o que produz essa lesão no DNA de pacientes com LLC.

Ocorre geralmente em pacientes com idade acima dos 50 anos, aumentando a incidência à medida que avança a idade. Raramente ocorre antes dos 40 anos, sendo uma doença que não é descrita em crianças ou adolescentes.

Aparentemente há maior incidência da LLC em algumas famílias, sendo essa ocorrência não usual, porém, está sendo estudado e assim os médicos podem saber mais a respeito do fato de que algumas famílias apresentam maior chance de desenvolver a doença. Muitos pacientes com LLC fazem o diagnóstico após um check-up de rotina, quando, durante o exame físico, é encontrado um nódulo linfático ou um baço aumentado, ou quando um teste sangüíneo de rotina mostra um número de linfócitos mais alto que o normal. A partir do exame físico, o médico solicita alguns exames de laboratório para ter certeza do diagnóstico da LLC.

Alguns testes laboratoriais são realizados para diagnosticar a doença na medula óssea onde realiza-se a punção(mielograma) ou biópsia de medula óssea:

Sinais e Sintomas:

Os sintomas da Leucemia Linfóide Crônica desenvolvem-se gradualmente.

Pacientes apresentam mais cansaço e falta de ar durante as atividades físicas. Pode haver perda de peso e presença de infecções recorrentes na pele, na urina, nos pulmões e em outros locais. Muitos pacientes apresentam aumento dos gânglios (ínguas). Porém, geralmente o diagnóstico é feito por acaso em um exame médico regular.

Células LLC vivem mais do que linfócitos normais. Com o passar do tempo, as células LLC estão em maior número do que as células sanguíneas saudáveis no sangue, nos nódulos linfáticos e na medula. À medida que o número das células LLC aumentam, alguns pacientes podem apresentar aumento dos nódulos linfáticos, do baço ou ambos, causado pela invasão das células doentes nesses órgãos. Os pacientes com LLC podem começar a sentir menos energia quando apresentam menos células sanguíneas vermelhas saudáveis e mais células LLC

Alguns pacientes mantêm, no decorrer do tempo, as suas contagens de glóbulos brancos com pequenas alterações e com aumento modesto. Esses pacientes usualmente não são tratados e são denominados de baixo risco..

É interessante notar que quando a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico de que possuem leucemia, eles ficam preocupados por não serem tratados.

Cabe ao médico tranquilizá-los de que esta doença pode ficar estável por muitos anos e que o acompanhamento com exames clínico e laboratorial deve ser feito regularmente.

Raros pacientes (menos de 3% dos casos) podem evoluir para uma fase aguda, tendo seu prognóstico piorado e necessidade de um tratamento mais agressivo.

Diagnóstico:

O diagnóstico da Leucemia Linfóide Crônica é feito por meio do exame de sangue (hemograma). Para confirmação do diagnóstico é necessária avaliação medula óssea (realização de mielograma), ou biópsia de medula óssea com os seguintes exames:

Imunofenótipos (imunofenotipagem): Fenótipos são as características físicas das células. Os subtipos principais são T e B, assim chamados porque suas células apresentam características semelhantes a dos linfócitos T ou B normais.

A **imunofenotipagem** pode mostrar se a LLC começou com um dos subtipos de linfócito: célula B ou célula T. A célula B é mais comum.

Anormalidades Cromossômicas (citogenética): Alterações nos cromossomos das células blásticas podem ser avaliados por exame denominado citogenética.

Uma alteração específica nos cromossomos, também auxilia na classificação da doença e no planejamento do tratamento.

Uma análise citogenética pode detectar se há alterações nos cromossomos nas células da LLC.

Um outro exame utilizado para verificar mudanças cromossômicas é denominado FISH (Hibridização por Fluorescência in Situ) exame que realiza a contagem de células com cromossomos anormais. Esse exame também é realizado após o início do tratamento, para checar a efetividade dos medicamentos oferecidos ao paciente.

A biópsia de medula óssea pode ser útil na determinação da taxa provável de progressão da doença. Junto a isso, a mostra de células da medula é examinada para determinar se há anormalidades nos cromossomos (análise citogenética), exame não obrigatório para o diagnóstico, pode também ajudar na avaliação da progressão da doença.

Os exames de sangue para o diagnóstico são: Dosagem de imunoglobulinas (gamaglobulinas). As imunoglobulinas são proteínas que ajudam o corpo a combater infecções. Os pacientes com LLC não apresentam um número suficiente destas proteínas. Quando a doença está em fase avançada, os níveis baixos de imunoglobulinas podem ser uma causa das infecções

Tratamento:

Muitas pessoas com LLC possuem uma LLC de baixo-risco. Os pacientes com LLC de baixo-risco geralmente não apresentam sintomas nos estágios iniciais da LLC. Por muitos anos, os pacientes com LLC de baixo-risco apresentam pequena ou nenhuma mudança em suas rotinas diárias.

Para pacientes portadores de LLC de baixo-risco necessita fazer visitas regulares ao médico. Alguns médicos e pacientes chamam de "OBSERVE E AGUARDE". Isso é algo difícil para muitas pessoas se acostumarem. O médico irá verificar qualquer mudança na saúde.

A cada visita ao consultório, o médico irá:

- Conversar com o paciente a respeito de como ele ou ela se sente. Examinar o paciente. Solicitar testes laboratoriais.

- Determinar a necessidade de tratamento

À medida que o tempo passa, os resultados dos exames e dos testes laboratoriais irão ajudar o médico a decidir sobre quando iniciar o tratamento.

Para os pacientes com LLC de baixo-risco é melhor não começar o tratamento enquanto o paciente sentir-se bem.

Cerca de 6 meses a um ano após a descoberta da LLC, o médico tem uma idéia melhor sobre a evolução da LLC do paciente e com essa informação poderá planejar o tratamento

Cada paciente deve conversar com seu médico sobre a LLC e os planos futuros de tratamento. A LLC de um paciente pode não ser igual a de outro paciente.

Algumas pessoas têm uma forma de LLC de crescimento mais rápido. Estas pessoas irão precisar de tratamento mais cedo.

O médico irá decidir sobre o início do tratamento, baseando-se em informações sobre a evolução do paciente: história do paciente (como o paciente se sente), exame clínico (procurar por mudanças no corpo, especialmente os nódulos linfáticos e o baço, comparação dos exames (testes laboratoriais de uma consulta para a outra). O médico pode decidir sobre o início do tratamento quando o paciente apresentar um ou mais destes sinais:

O número de células LLC está mais alto do que estava o exame anterior

O número de células normais está mais baixo do que estava o exame anterior

Os nódulos linfáticos aumentaram desde a última consulta

O baço aumentou desde a última consulta

Um paciente com qualquer destes sinais ou todos eles pode começar a sentir-se muito cansado para as atividades diárias normais.

As metas do tratamento são:

Reduzir a invasão das células LLC nos órgãos, manter os pacientes sentindo-se bem o suficiente para continuarem com suas atividades do dia-a-dia e proteger os pacientes de infecções.

Muitos médicos usam um sistema de estadiamento para ajudar a planejar o tratamento do paciente com LLC. Para estadiar a LLC de um paciente, o médico considera:

O número de células LLC do paciente.

Se os nódulos linfáticos, o baço ou o fígado do paciente estão aumentados.

Se o paciente está anêmico (menos células vermelhas do que o normal).

Se o paciente apresenta uma contagem muito baixa de plaquetas.

As opções de tratamento para LLC incluem:

Quimioterapia: é um tratamento com drogas que danificam as células cancerígenas.

Algumas drogas são ministradas via oral, outras drogas são ministradas através da veia. Duas ou mais drogas podem ser usadas juntas (combinação de quimioterapia)

Imunoterapia: é um tratamento que usa as próprias defesas do organismo para combater a LLC e outras doenças. A terapia de anticorpo monoclonal é um tipo de imunoterapia.

Anticorpos monoclonais podem ser usados como um primeiro tratamento. Ou eles podem ser usados para tratar células residuais da LLC que restam após a quimioterapia.

Isso dá aos pacientes uma chance melhor de ficar livre das células LLC por um maior período de tempo. Alemtuzumab (Campath®) é um anticorpo monoclonal aprovado para tratar LLC.

Os médicos estão pesquisando novas drogas e novas combinações de drogas para tratar LLC. Os médicos também estão continuamente testando novos métodos para usar as drogas que já foram aprovadas. Por exemplo, mudando a dose ou administrando a droga com um outro tipo de tratamento. A meta da pesquisa é encontrar métodos melhores para tratar LLC e outras doenças.

Para saber mais sobre pesquisas clínicas, pergunte ao seu médico se você pode se beneficiar delas ou você também pode contatar a ABRALE para informações gerais.

Transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) - é um tratamento para restituir a medula de um paciente. Poucos pacientes com LLC são tratados com TCTH. O tratamento não é usado para pacientes idosos ou para pacientes de baixo-risco. Um paciente que possa ser tratado com TCTH geralmente:

Possui uma forma de LLC de rápido crescimento.

Tem menos de 50 anos de idade.

Possui um parente que "combina" para doar as células primárias: HLA compatível.

Os médicos estão trabalhando para tornar o TCTH mais seguro.

No futuro, um maior número de pacientes com LLC poderá receber este tratamento.

Radioterapia: é um tratamento com raios de alta-energia. A radioterapia não é um tratamento comum para LLC. Pode ser usada se o paciente com LLC tiver o baço, algum nódulo linfático ou outro órgão aumentado e que esteja bloqueando a função normal do organismo.

Esplenectomia: é a retirada cirúrgica do baço, tipo de cirurgia usado em um pequeno número de pacientes com LLC. O baço é um órgão que se localiza do lado esquerdo do corpo, perto do estômago, cuja função é destruir as células velhas do sangue. Se o baço estiver com muitas células doentes, pode causar desconforto ou pressão. Também um baço aumentado pode baixar as contagens de células sanguíneas a níveis perigosos. Sendo assim, ele pode ser retirado cirurgicamente, mas apenas alguns pacientes se beneficiam com a retirada do baço, pois esta pode causar complicações. Por esta razão, esta cirurgia só será feita se não houver outras opções de tratamento. Os pacientes com LLC devem conversar com seu médico a respeito dos efeitos colaterais, antes de começar o tratamento.

Alguns efeitos colaterais:

-Baixa contagem de células vermelhas (anemia)

-Cansaço extremo

-Infecção

-Indisposição estomacal

-Perda de cabelo

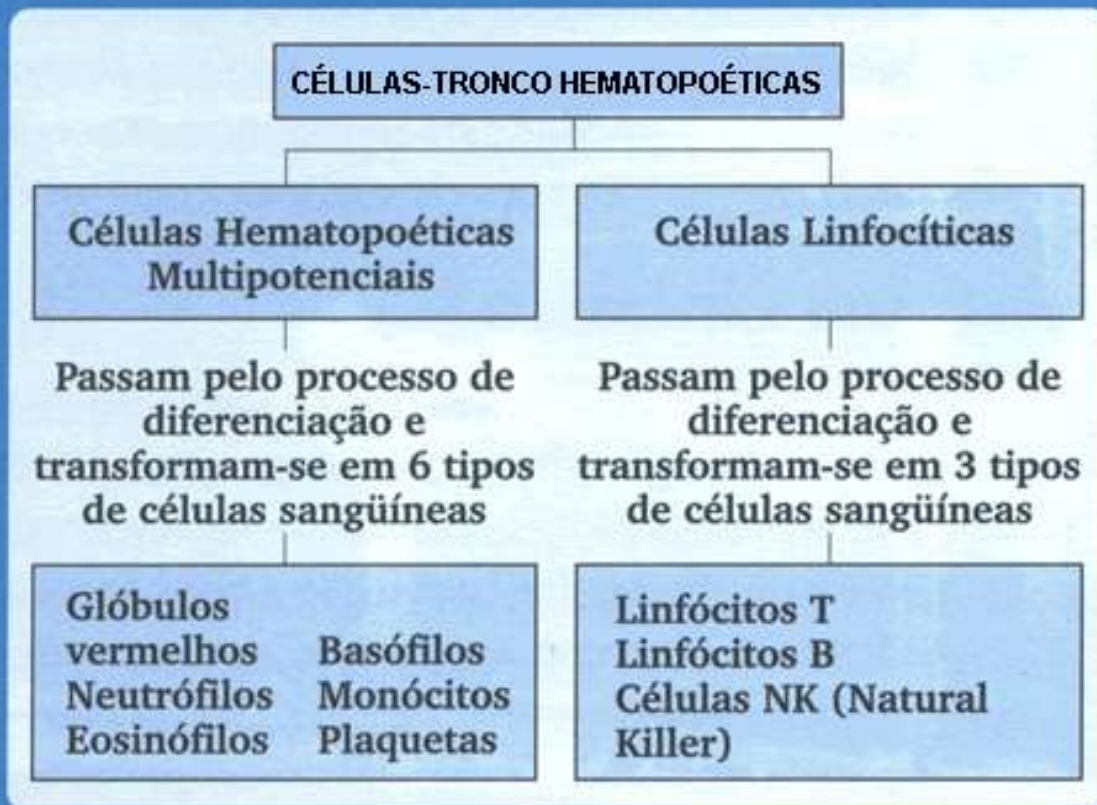
Os pacientes reagem ao tratamento da LLC de maneiras diferentes. Às vezes, não há efeitos colaterais. Às vezes, os efeitos colaterais são brandos e duram somente um curto espaço de tempo. Outros efeitos colaterais podem ser sérios e durar muito tempo. A maioria dos efeitos colaterais some quando os pacientes completam o tratamento..

Pode ser útil escrever as respostas das suas perguntas e revê-las depois.

Você pode querer levar algum membro de sua família ou um amigo para acompanhá-lo ao médico. Essa pessoa pode ouvir, fazer anotações e oferecer apoio.

Os pacientes com LLC devem conversar com seus familiares e amigos a respeito de como se sentem. Eles podem partilhar o que sabem sobre a doença. Quando a família e os amigos conhecem o assunto referente a LLC, eles podem se preocupar menos.

Desenvolvimento de Células Sangüíneas e de Linfócitos



Leucemia Mielóide Crônica (LMC):

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença adquirida (não hereditária) envolvendo o DNA na medula óssea, portanto não está presente no momento do nascimento. Os cientistas ainda não compreendem o que produz essa alteração no DNA de pacientes com esse tipo de leucemia.

Essa alteração no DNA, proporciona uma vantagem às células malignas em termos de crescimento e sobrevivência, isto é, devido a mudança no DNA, as células doentes passam a ter maior sobrevivência que os glóbulos brancos normais, que leva a um acúmulo no sangue. Diferente da leucemia mielóide aguda, a leucemia mielóide crônica permite o desenvolvimento de outras células normais na medula óssea, sendo essa distinção importante da leucemia mielóide aguda, pois explica a progressão menos severa da doença.

A frequência da doença aumenta com a idade, passando de aproximadamente um caso a cada 1 milhão de crianças nos primeiros dez anos de vida, a um caso em cada 100 mil indivíduos aos 50 anos e a um caso em cada 10 mil indivíduos acima de 80 anos. O comportamento da doença em crianças e adultos é similar, no entanto, o resultado de um transplante de células-tronco hematopoéticas é melhor em indivíduos mais jovens.

Causas e Fatores de Risco:

A leucemia mielóide crônica distingue-se de outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética nas células doentes, denominada cromossomo Philadelphia. As alterações que fazem com que esse cromossomo venha a "causar" a leucemia mielóide crônica têm sido estudadas intensivamente. Em 1960, dois médicos que estudavam cromossomos em células cancerígenas notaram que um dos cromossomos em pacientes com leucemia mielóide crônica era mais curto que o mesmo cromossomo em células normais.

Eles o denominaram cromossomo Philadelphia, porque o fato foi observado na faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia.

Os cromossomos das células humanas normais compreendem 22 pares de cromossomos, numerados de 1 a 22, e dois cromossomos sexuais), num total de 46 cromossomos. O cromossomo Philadelphia é freqüentemente denominado cromossomo Ph.

Estudos estabeleceram que dois cromossomos, os de número 9 e 22, são anormais, isto é, os segmentos rompidos dos cromossomos das células sanguíneas de pacientes com leucemia mielóide crônica se intercambiam e a porção destacada do cromossomo 9 se prende à extremidade do cromossomo 22, e a porção destacada do cromossomo 22 se prende à extremidade do cromossomo 9. Esse intercâmbio anormal de partes dos cromossomos é denominado translocação. Essa translocação ocorre somente nas células sanguíneas derivadas dessa célula doente. Os cromossomos das células nos outros tecidos são normais

Na leucemia mielóide crônica, a proteína produzida pelo gene BCR-ABL (gen translocado) é uma enzima anormal denominada tirosino quinase. Quando o gene ABL se funde com o gene BCR, o resultado é uma proteína mais alongada que a proteína produzida pelo gene ABL normal. Essa proteína funciona de maneira anormal e leva a uma regulação não funcional do crescimento e da sobrevivência celular. Evidências consideram essa proteína anormal, a causa da conversão leucêmica da célula-tronco hematopoética. Essa proteína mutante é o alvo de tratamentos medicamentosos específicos (terapia alvo), que visam bloquear seus efeitos.

A causa da ruptura cromossômica não é conhecida em praticamente nenhum dos pacientes com leucemia mielóide crônica. Em uma pequena proporção dos pacientes, essa ruptura é causada por exposição a doses muito altas de radiação.

Esse efeito foi especialmente bem estudado em sobreviventes japoneses da bomba atômica, que tiveram seu risco de leucemia aumentado de maneira significativa. Um ligeiro aumento desse risco também se verifica em alguns indivíduos submetidos a altas doses de radioterapia durante o tratamento para outros cânceres, como o linfoma. A exposição a raio-X para diagnóstico médico ou odontológico não está associada a risco aumentado de leucemia mielóide crônica

Sinais e Sintomas:

A leucemia mielóide crônica está associada a sintomas que se desenvolvem, em geral gradualmente, o paciente apresenta certo mal-estar, cansaço fácil e podem notar falta de fôlego durante atividade física. Podem apresentar palidez devido à anemia; desconforto no lado esquerdo do abdômen devido ao baço aumentado (esplenomegalia); suor excessivo, perda de peso e intolerância a temperaturas mais altas. A doença é freqüentemente descoberta durante exames médicos periódicos.

Diagnóstico:

Para que o diagnóstico da doença seja estabelecido, o sangue e as células da medula, devem ser examinados. A contagem de glóbulos brancos aumenta, freqüentemente chegando a níveis muito altos. O exame em microscópio ótico das células sanguíneas coradas mostra um padrão característico dos glóbulos brancos: uma pequena proporção de células muito imaturas (blastos leucêmicos e promielócitos), e uma grande proporção de glóbulos brancos em processo de maturação e já totalmente maduros (mielócitos e neutrófilos).

Uma amostra de medula (mielograma) deve ser examinada para confirmar os achados sanguíneos e para determinar se anormalidades cromossômicas estão presentes. O exame que determina o número e a anormalidade cromossômica é denominado citogenética. A presença do cromossomo Philadelphia nas células da medula, um cromossomo 22 encurtado, altas contagens de glóbulos brancos e outros achados característicos na medula e no sangue confirmam o diagnóstico de leucemia mielóide crônica.

As anormalidades cromossômicas que caracterizam a leucemia mielóide crônica também podem ser detectadas por outras técnicas.

A reação em cadeia da polimerase (PCR), um exame muito sensível pode detectar quantidades muito pequenas da alteração do DNA causada pela ruptura cromossômica na leucemia mielóide crônica. A hibridização in situ por fluorescência, freqüentemente conhecida como FISH, é um outro método de identificação da translocação 9:22, típica da leucemia mielóide crônica.

Tratamento Terapia Medicamentosa

As células da maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica contêm o cromossomo Ph e praticamente todos os pacientes com leucemia mielóide crônica são diagnosticados durante a fase crônica da doença. O objetivo do tratamento da leucemia mielóide crônica cromossomo Ph-positiva é a eliminação das células que contêm o cromossomo Ph e uma remissão completa.

A fase crônica da doença geralmente pode ser controlada com a utilização de certas medicações. O Interferon-alfa foi a primeira medicação utilizada no tratamento da leucemia mielóide crônica.

A fase crônica da doença geralmente pode ser controlada com a utilização de certas medicações. O Interferon-alfa foi a primeira medicação utilizada no tratamento da leucemia mielóide crônica.

Em 2.000, o FDA (Food and Drugs Administration) aprovou o mesilato de imatinibe (Glivec) para utilização em pacientes portadores de LMC.

Essa droga tem se mostrado bastante efetiva nesses casos e hoje é droga de primeira escolha no tratamento. Estudos indicam que pacientes em tratamento com o mesilato de imatinibe apresentam 80% de possibilidade de alcançar remissão completa, sendo seu uso indicado por pelo menos 5 anos.

É administrado via oral bem tolerado por indivíduos mais idosos com leucemia mielóide crônica e apresenta uma menor incidência de efeitos colaterais graves. A leucemia mielóide crônica tem sido tradicionalmente tratada com medicação única. Na fase crônica da LMC o tratamento faz com que as contagens de células sanguíneas retornem ao normal, mantendo-as nesse nível, ou próximas a ele, por períodos prolongados. O baço volta ao tamanho normal, infecções e sangramentos anormais são pouco comuns. Os pacientes podem retomar as suas atividades diárias normais. No entanto, controles periódicos de contagem de células sanguíneas, análises citogenéticas do sangue e/ou da medula são necessários.

O uso do Interferon está associado a efeitos colaterais semelhantes aos da gripe: febre, dor muscular e fraqueza. Em alguns pacientes, a fadiga prolongada e perda de peso podem requerer a redução das doses administradas. Perda de cabelo, diarreia, depressão, ulceração da mucosa bucal e problemas cardíacos são efeitos colaterais ocasionais e podem requerer alterações da abordagem terapêutica.

O mesilato de imatinibe provoca alguns efeitos colaterais, a maioria dos quais pode ser controlada sem necessidade de interrupção da terapia. Esses efeitos incluem retenção de líquidos, náusea e vômitos, dores musculares, diarreia e erupções da pele. Vários outros inibidores da tirosina quinase vêm sendo desenvolvidos (desatinibe) e estão indicados àqueles pacientes que não respondem ao Glivec ou quando ocorre recidiva citogenética da doença. Tais medicamentos ainda não estão aprovados para uso no Brasil, mas em outros países sua utilização têm sido rotineira.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) :

O transplante de células-tronco hematopoéticas está indicado nos pacientes que não respondem ao mesilato de imatinibe e possuam um doador HLA compatível. Essa terapia costumava ser conhecida como transplante de medula óssea. Hoje já é possível a coleta de células-tronco hematopoéticas do sangue ou da medula.

No transplante de células-tronco hematopoéticas, tanto o sangue como a medula são fontes de células-tronco. Essa abordagem requer um doador HLA compatível parente (relacionado) ou não parente (não-relacionado) e é mais sucedida em pacientes mais jovens. A disponibilidade de um doador relacionado HLA compatível, geralmente é um irmão ou uma irmã com mesmo pai e mãe sendo a chance de compatibilidade de 25%. O doador não-relacionado pode ser verificado através de busca no banco de dados do REDOME (Registro Nacional de Doadores de Medula), que inclui também uma busca internacional.

As decisões a serem tomadas quanto a indicação do transplante e o momento em que ele deve ser realizado são complexas. A razão para isso é que os tratamentos hoje disponíveis são mais bem sucedidos, resultando em remissão citogenética e até molecular. A idade do paciente, a compatibilidade genética do futuro doador e o grau de resposta à terapia medicamentosa nos primeiros meses do tratamento devem ser

analisados cuidadosamente pela equipe que trata o paciente decida a respeito de um transplante.

Transformação Aguda da Fase Crônica da LMC

Na maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica, a fase crônica da doença se transforma depois de algum tempo em uma fase mais difícil de ser controlada e mais problemática para o paciente. Essa segunda fase é denominada "fase acelerada". Durante essa fase acelerada, o número de glóbulos brancos e de células imaturas, ou blastos, na corrente sanguínea aumenta.

Após a fase acelerada ocorre a fase "blástica", transformação semelhante à leucemia aguda onde os blastos imaturos ou leucêmicos dominam a medula óssea e o sangue. Essa fase é geralmente resistente à quimioterapia, por essa razão o tratamento deve ser mais agressivo, com medicações semelhantes às utilizadas no tratamento da leucemia aguda.

Em alguns casos, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) pode ser utilizado nessa fase mais avançada da doença, mesmo com menos sucesso, pode levar à remissão em alguns pacientes. Alguns pacientes podem alcançar remissão com o uso do mesilato de imatinibe, permitindo fazer um transplante de células-tronco hematopoéticas em condições mais favoráveis e, segundo se espera, com melhores resultados.

Acompanhamento

Os pacientes em remissão (ausência de Ph) devem ser examinados continuamente pelo médico. É necessário uma avaliação cuidadosa do estado de saúde do paciente, incluindo exames das células sanguíneas e, se necessário, da medula óssea. Com o passar do tempo, o intervalo entre as avaliações pode ser aumentado, porém, elas devem ser realizadas regularmente.