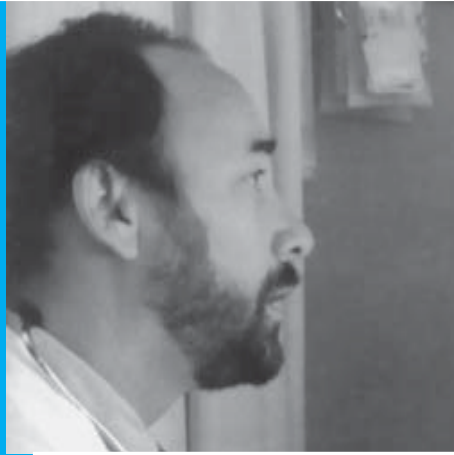




Rua Sérgio Tomás, 608
Bom Retiro - São Paulo - SP
CEP: 01131-010
Tel.: (11) 3361-9900
abrale@abrale.org.br
www.abrale.org.br





Leucemia

Linfóide Crônica



Introdução

Este livreto traz informações sobre leucemia linfóide crônica aos pacientes e suas famílias. O glossário no final do livreto poderá ajudar o leitor a entender os termos técnicos. Esperamos que as informações sejam úteis. Comentários sobre a clareza das informações ou sobre a falta de alguma informação importante serão sempre bem-vindas.

A cada ano, algo em torno de 8.100 pessoas nos Estados Unidos são diagnosticadas portadoras de leucemia linfóide crônica. A doença também pode ser chamada de leucemia linfocítica crônica ou LLC. Antes de descrever a doença e o procedimento dos médicos mais detalhadamente, forneceremos uma descrição sobre sangue normal e medula óssea que poderão ser úteis no entendimento deste assunto.

Esta publicação foi desenvolvida para fornecer informações precisas e confiáveis referentes ao assunto em questão. É distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALLE como parte de um serviço público, apenas com o propósito informativo, fazendo-se entender que a ABRALLE não está envolvida no fornecimento de serviços médicos ou de outros profissionais.

Revisão: Dr. Roberto Passeto e Dr. José Salvador

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Fundada em setembro de 2002 e dirigida por pacientes e familiares de todo o país, a ABRALE conta com a participação e o apoio de um Comitê Científico Nacional e possui atualmente vários núcleos regionais. Seu objetivo é multiplicar esforços e experiências para tornar os tratamentos de linfoma e leucemia disponibilizados no Brasil uma referência mundial.

Missão

Desenvolver e disseminar conhecimentos para que a terapêutica ideal das doenças onco-hematológicas esteja disponível em todas as cidades do país, buscando homogeneidade de tratamentos, disponibilização de medicamentos, informação e apoio aos pacientes, familiares, médicos e profissionais da saúde.

O que fazemos?

- Suporte aos pacientes e familiares, fornecendo informações, esclarecimentos e orientações sobre os tipos de linfomas e leucemias.
- Apoio psicológico, emocional e jurídico.
- Negociações em diversos níveis com o poder público para que o melhor tratamento seja padronizado em todo país e disponibilizado ininterruptamente para todos os pacientes de linfoma e leucemia.
- Realização de conferências para pacientes, familiares e profissionais da área da saúde, com participação dos melhores profissionais do país e do exterior, buscando valorizar e humanizar a relação médico-paciente e melhorar continuamente os tratamentos.
- Eleição e coordenação de "núcleos regionais" nas principais cidades brasileiras para que seja possível oferecer atendimentos e esclarecimentos a um maior número de pacientes, familiares e profissionais da saúde.
- Organização de palestras e encontros para pacientes e familiares.
- Incentivo para a criação e a atuação efetiva de sub-comitês formados por profissionais de saúde da onco-hematologia para projetos nacionais nas áreas de enfermagem, casas de apoio, nutrição, psicologia, recreação, terapia ocupacional, serviço social, entre outras. A ABRALE espera, assim, obter constante aprimoramento e padronização dos tratamentos oferecidos e multiplicar mais facilmente os muitos exemplos de sucesso.
- Contribuição para a atualização e educação de médicos e profissionais da saúde.
- Motivação, elaboração e coordenação de campanhas nacionais de conscientização para temas que possam gerar melhorias para os tratamentos de linfomas e leucemias. Ex.: doação de medula óssea, doação de sangue, diagnóstico etc.
- Participação em entidades internacionais para fortalecimento institucional e troca de experiência com países que estão mais avançados que o Brasil, quanto aos tratamentos empregados.
- Participação em eventos médicos para divulgar a associação, o trabalho realizado e as informações que a Associação disponibiliza a respeito de cada tratamento.
- Realização anual de inúmeros eventos beneficentes para captação de recursos.
- Elaboração de material didático a respeito de cada patologia em linguagem de fácil compreensão, como vídeos, CDs, manuais etc.

Contate a ABRALE e saiba qual o Núcleo Local mais próximo e como você pode participar.

A ABRALE, por ser uma organização não-governamental e sem fins lucrativos, depende única e exclusivamente de fundos angariados por doações voluntárias e rendas obtidas em eventos promovidos pela Associação, tais como leilões de objetos de arte recebidos como doações, chás e jantares beneficentes etc. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco para incrementarmos nossa capacidade de atendimento.

Contribuição
voluntária
R\$ 5,00
por exemplar

Colabore enviando-nos informações e/ou revisões, pois nosso intuito é o de cada vez mais aprimorar e atualizar o conteúdo de nossas publicações.

AGUARDAMOS SUA PARTICIPAÇÃO!

w w w . a b r a l e . o r g . b r

Índice

Sangue Normal e Medula Óssea	2
Leucemia	4
Leucemia Linfóide Crônica	5
Causas e Fatores de Risco	6
Sinais e Sintomas	7
Diagnóstico	7
Curso da Doença e Tratamento	10
Outros Tratamentos Auxiliares	15
Complicações e Seus Tratamentos	15
Leucemias Linfóides Relacionadas	17
Linfoma <i>versus</i> Leucemia Linfóide	20
Aspectos Sociais e Emocionais	20
O Futuro	21
Glossário*	23

* *Palavras no glossário estão em itálico na primeira vez em que aparecem no texto.*

Sangue Normal e Medula Óssea

O sangue é composto de plasma e células suspensas no plasma. O plasma é composto em grande parte por água, na qual há vários elementos químicos dissolvidos.

Esses elementos químicos incluem proteínas, hormônios, minerais, vitaminas e anticorpos, incluindo aqueles que desenvolvemos através da imunização. As células incluem *glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos*.

Os glóbulos vermelhos compõem metade do volume do sangue. Dentro deles está a hemoglobina, proteína que retira o oxigênio dos pulmões e o leva aos tecidos. As plaquetas são pequenos fragmentos de célula (um décimo do tamanho dos glóbulos vermelhos) que ajudam a estancar o sangue quando alguém se machuca. Por exemplo, se uma pessoa se corta, os vasos sanguíneos que carregam o sangue são lesados. As plaquetas na superfície lesada se agregam e interrompem o sangramento. A parede do vaso cicatriza junto ao coágulo e volta ao tamanho normal.

Os neutrófilos e monócitos são os *glóbulos brancos*. São *fagócitos* porque ingerem bactérias ou fungos e os matam. Diferentemente dos glóbulos vermelhos e das plaquetas, os glóbulos brancos podem sair da corrente sanguínea e penetrar nos tecidos, onde eles poderão ingerir bactérias ou fungos invasores e ajudar a curar uma infecção. Eosinófilos e basófilos são dois tipos adicionais de glóbulos brancos que participam da resposta alérgica.

A maioria dos linfócitos, que são outro tipo de glóbulo branco, está nos *nódulos linfáticos*, no *baço* e nos vasos linfáticos, mas alguns circulam no sangue. Existem três tipos principais de linfócitos: Células T, Células B e Células NK (Natural Killer).

Medula óssea é o tecido esponjoso onde acontece o desenvolvimento da célula. Ela ocupa a cavidade central dos

umbilical” proporcionam uma fonte alternativa de células-tronco para transplantes. Como tanto o sangue como a medula são ótimas fontes de células para transplante, o termo “transplante de medula óssea” tem sido substituído pelo termo “transplante de células-tronco” para estes procedimentos.

Se o doador é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “singênico”, termo médico que significa geneticamente idêntico. Se o doador não é um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e, na prática, quase sempre compatível com o tipo tissular. O termo “compatível não relacionado” é aplicado a doadores recrutados a partir de programas de triagem de grandes populações que buscam os raros indivíduos que apresentam tipo tissular muito semelhante ao do paciente.

Infelizmente a técnica de coleta da medula de um paciente, congelando-a e devolvendo-a ao mesmo após quimioterapia ou radioterapia intensiva, tem sido designada “transplante autólogo” ou “autotransplante”. O termo é inapropriado, pois o termo transplante significa a transferência de tecido de um indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula”.

Transplante de Medula Óssea

(veja Transplante de Células-Tronco)

Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal no número de plaquetas no sangue.

é menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido. As plaquetas são coletadas por aférese.

Translocação

Anormalidade de cromossomos na medula ou nódulos linfáticos, que ocorre quando um segmento de um cromossomo quebra e une-se em um outro cromossomo. Em uma translocação balanceada, dois cromossomos quebram-se e a parte perdida une-se com a parte quebrada do outro cromossomo. O gene onde ocorre a quebra é alterada. Essa é uma forma de mutação somática, que pode transformar o gene em um oncogene (gene causador do câncer).

Transplante de Células-Tronco

Técnica desenvolvida para restaurar a medula gravemente lesada de um paciente. Tais lesões podem ocorrer devido a uma falha primária da medula, à destruição da medula por doença ou à exposição intensiva a substâncias químicas ou radioativas. A fonte do transplante costumava ser a medula de um doador saudável que apresentava o mesmo tipo de HLA do paciente; geralmente um irmão ou uma irmã. Programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco, porém com um tipo de tecido compatível. Essa abordagem requer a triagem de milhares de indivíduos não relacionados de etnia similar.

Especificamente, o produto transplantado é uma fração muito pequena das células da medula denominada células-tronco. Essas células-tronco não somente se localizam na medula como também circulam no sangue. Elas podem ser coletadas do sangue de um doador através do uso de um agente ou agentes que provocam a liberação de um grande número das mesmas no sangue, onde são coletadas através de aférese. As células-tronco circulam em grandes números no sangue do feto e também podem ser obtidas do sangue, da placenta ou do cordão umbilical após o nascimento. A coleta, congelamento e armazenamento de “sangue do cordão

ossos. No nascimento, todos os ossos têm medula óssea ativa. Quando uma pessoa se torna adulta, os ossos das mãos, pés, braços e pernas não têm mais medula óssea ativa. Os ossos da espinha dorsal (vértebras), do quadril e dos ombros, as costelas, o esterno e o crânio contêm medula óssea produzindo ativamente células sangüíneas.

O processo de formação de células sangüíneas é chamado de *hematopoese*. Um pequeno grupo de células, as *células-tronco*, é responsável pela produção de todas as células sangüíneas na medula. As células-tronco desenvolvem-se em células sangüíneas específicas por um processo de *diferenciação* (veja figura 1).

Depois de totalmente desenvolvidas e funcionais, as células saem da medula óssea e vão para o sangue. Em indivíduos saudáveis há um número suficiente de células-tronco para produzirem continuamente novas células sangüíneas.

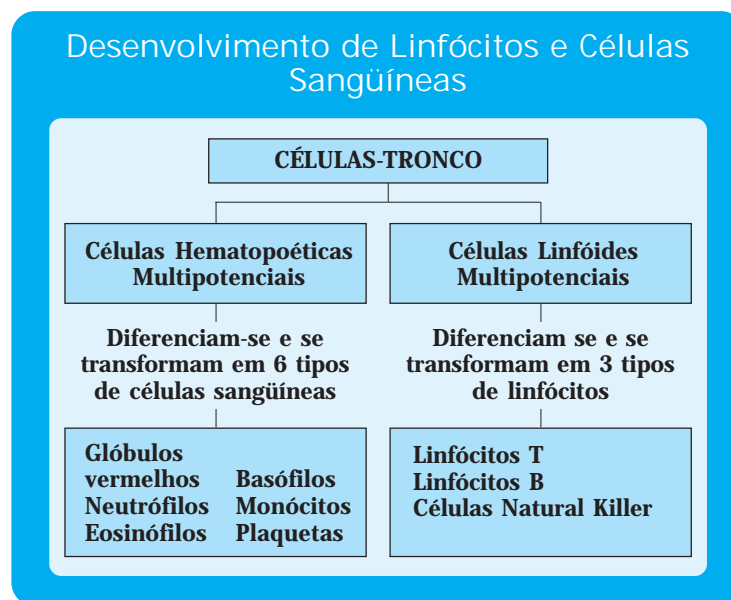


Figura 1. Esta figura mostra um diagrama resumido do processo de hematopoese. Esse processo é responsável pelo desenvolvimento de células sangüíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco.

Algumas células-tronco saem da medula, entram e circulam no sangue.

Algumas células-tronco vão para o sangue periférico e circulam. Elas estão presentes em um número tão pequeno no sangue que não podem ser contadas ou identificadas nas contagens sangüíneas regulares.

A presença de células-tronco no sangue é importante porque elas podem ser coletadas através de técnicas especiais e transplantadas em um paciente receptor. Isso pode acontecer se um número suficiente de células-tronco for colhido de um doador compatível. Essa circulação de células-tronco da medula até o sangue e de volta para o sangue ocorre também no feto. É por isso que depois do parto, a placenta e o cordão umbilical podem ser utilizados como fonte de células-tronco para transplante.

Em resumo, as células sangüíneas são feitas na medula, e quando elas estão totalmente formadas e capazes de funcionar, saem da medula e entram no sangue. Os glóbulos vermelhos desempenham a função de transportar oxigênio, e as plaquetas de interromper o sangramento de pequenos vasos que sofreram lesão. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, que juntos formam os glóbulos brancos, movem-se até os tecidos dos pulmões, por exemplo, e podem combater infecções como a pneumonia e desenvolver suas outras funções.

Leucemia

A leucemia é uma doença maligna (câncer) da medula óssea e do sangue. Observações feitas por médicos europeus no século IX, em pacientes com nível elevado de glóbulos brancos, levaram-nos a usar o termo “Weisses blut”, ou “sangue branco”, para designar essa doença. Mais tarde, o termo leucemia, derivado do grego “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”, foi usado para designar essa doença.

As principais formas de leucemia são divididas em quatro categorias. As leucemias Mielóides e Linfóides podem ser tanto

células sangüíneas normais. Tratamento de consolidação refere-se ao tratamento adicional depois da indução à remissão. Frequentemente, altas doses de drogas são utilizadas em vários períodos curtos de tratamento. O objetivo é diminuir a concentração de células leucêmicas residuais. Quanto maior a redução de células leucêmicas, maior é a probabilidade das defesas naturais vencerem a doença e resultarem em remissão de longo termo. Tratamento de manutenção ou de continuação refere-se à administração de medicamentos por longos períodos de tempo, meses ou anos, normalmente em doses mais baixas que na terapia de consolidação. Junto com a quimioterapia, o tratamento de leucemia ou linfoma também inclui a radioterapia e terapias auxiliares como o uso de antibióticos, produtos do sangue e citocinas.

Teste da Antiglobulina

É um procedimento laboratorial que pode identificar anticorpos na superfície dos glóbulos vermelhos ou plaquetas. Pacientes com leucemia linfóide crônica e outras malignidades linfóides podem produzir anticorpos para seus próprios glóbulos vermelhos ou plaquetas (auto-anticorpos). Esses auto-anticorpos podem levar à anemia ou diminuição na contagem de plaquetas. O teste de antiglobulina pode ser utilizado para reconhecer a presença de auto anticorpos nas células do sangue.

Teste de Coombs

(veja teste da Antiglobulina)

Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas é frequentemente utilizada para o tratamento de suporte para o tratamento das leucemias ou linfomas. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como “plaquetas coletadas de doadores aleatórios”. Plaquetas por aférese utilizam um único doador. Essa técnica remove um grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas de um único doador é que o paciente não é exposto a diferentes antígenos de plaquetas de indivíduos diferentes e

Recidiva

Retorno da doença depois de um período de remissão pós-tratamento.

Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, geralmente como resultado do tratamento. Os termos “completa” ou “parcial” são utilizados para modificar o termo remissão. Remissão completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém ainda há evidências residuais da doença.

Resistência a Drogas Múltiplas

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes diferentes de drogas. Há várias formas de resistência a drogas múltiplas, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a drogas múltiplas (MDR) relaciona-se à capacidade de bombeamento de várias drogas para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta rapidamente as drogas para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a drogas pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína que impede as drogas de exercer efeito nas células malignas.

Resistência ao Tratamento

Capacidade de uma célula viver e se dividir apesar de ter sido exposta a uma droga que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, onde uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de uma droga ou drogas. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas.

Terapias

O tratamento curativo da leucemia, linfoma ou mieloma tem fases distintas. A terapia de indução refere-se aos métodos usados para destruir células leucêmicas visíveis no sangue e medula, para favorecer a remissão, o que resulta no retorno de

agudas como crônicas. Os termos mielóide ou linfóide denotam o tipo de célula envolvida.

Assim, os quatro tipos principais são: leucemia mielóide crônica ou aguda e leucemia linfóide crônica ou aguda.

A leucemia aguda é uma doença de progressão rápida que afeta a maioria das células ainda em amadurecimento ou precursoras (não desenvolvidas ou diferenciadas totalmente). Essas células imaturas não podem desenvolver suas funções normais. A leucemia crônica progride devagar e permite o crescimento de um grande número de células desenvolvidas. Em geral, essas células mais maduras conseguem desenvolver algumas de suas funções normais.

A habilidade de medir características específicas adicionais das células levou a uma subclassificação das grandes categorias da leucemia. As categorias e subcategorias permitem ao médico decidir qual tratamento funciona melhor para cada tipo de célula e quão rápido a doença pode se desenvolver.

Leucemia Linfóide Crônica

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 no nascimento. Cientistas ainda não sabem o que produz essa lesão no DNA de pacientes com LLC.

A lesão no DNA da célula confere uma maior capacidade de crescimento e de sobrevivência à célula, o que a torna anormal e maligna (leucêmica). O resultado desse dano é o crescimento descontrolado de células linfóides na medula, levando invariavelmente ao aumento no número de linfócitos no sangue. As células leucêmicas acumuladas na medula nos casos de leucemia linfóide crônica não impedem a formação de células normais, como ocorre no caso da leucemia linfóide aguda. Essa diferença importante da leucemia aguda explica a evolução menos grave da leucemia linfóide crônica.

Causas e Fatores de Risco

Diferentemente dos outros principais tipos de leucemia, a leucemia linfóide crônica não é associada a altas doses de radiação ou à exposição ao benzeno. Parentes de primeiro grau de pacientes com a doença têm cerca de 3 vezes mais chance de terem a doença do que outras pessoas. Mas isso deve ser interpretado com cuidado. Por exemplo, uma pessoa com 60 anos, filho ou irmão de paciente com leucemia linfóide crônica, teria 3 chances em dez mil, de desenvolver a doença, comparado com uma chance em dez, pessoas com 60 anos sem um histórico familiar de leucemia linfóide crônica. A doença é incomum em indivíduos com menos de 45 anos de idade. Por ocasião do diagnóstico, 95% dos pacientes têm mais de 50 anos e a incidência da doença aumenta dramaticamente depois dessa idade (veja figura 2).

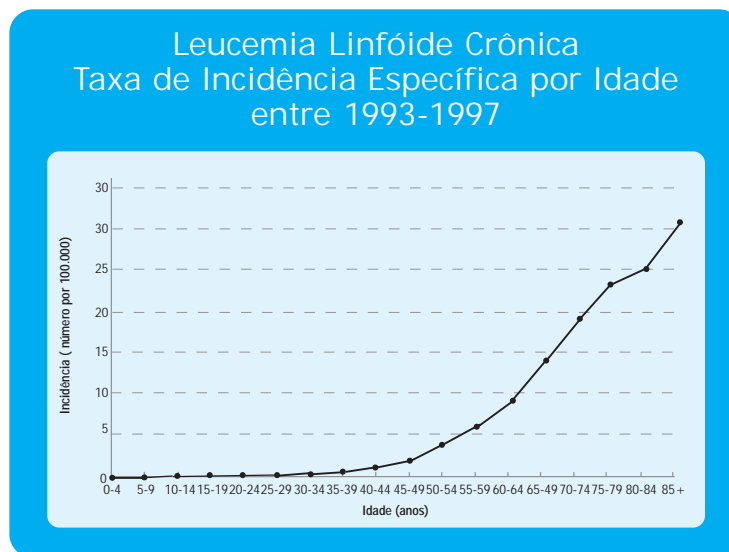


Figura 2. O eixo horizontal mostra a idade dos norte-americanos que desenvolveram leucemia linfóide crônica. As idades estão agrupadas em períodos de cinco anos. O eixo vertical representa o número de casos novos de leucemia linfóide crônica por 100.000 pessoas em faixas etárias de cinco anos. O risco da leucemia linfóide crônica começa a poder ser medido depois dos 40 anos e aumenta de forma dramática nas décadas seguintes.

Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele. Esse tipo de sangramento resulta de uma baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços. Desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que se aderem ao local onde houve injúria a um vaso sanguíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sanguíneo lesado e interrompendo o sangramento.

Quimioterapia

Uso de substância química (drogas ou medicamentos) para eliminar células malignas. Inúmeras drogas foram desenvolvidas com esse objetivo; a maioria atua causando danos ao DNA das células. Quando o DNA é lesado, as células não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem sucedida, as células malignas devem ser pelo menos ligeiramente mais sensíveis às drogas que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a essas drogas, efeitos colaterais nesses órgãos são comuns na quimioterapia; por exemplo, feridas na boca e perda de cabelo.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Técnica para expandir quantidades de traços de DNA ou RNA, de forma que o tipo específico de um ou outro possa ser determinado. Essa técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células de leucemia ou linfoma residuais, em número muito pequeno para que sejam detectadas ao microscópio. A técnica pode detectar a presença de uma célula da leucemia no meio de quinhentas mil a um milhão de células não leucêmicas. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de leucemia ou linfoma, para que ela possa ser identificada através desta técnica.

Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos do sangue (um tipo de glóbulo branco).

Nódulos Linfáticos

Pequenas estruturas do tamanho de um feijão que contêm grande número de linfócitos, que são conectados por pequenos canais chamados linfáticos.

Esses nódulos são distribuídos pelo corpo. Em pacientes com linfoma, doença de Hodgkin, e outros tipos de leucemias linfóides, os linfócitos malignos crescem e expandem os nódulos linfáticos, que podem aumentar de tamanho. Esse aumento dos nódulos linfáticos pode ser sentido, visto ou medido por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, dependendo do grau e local do aumento.

Oncogene

Gene mutante que é a causa de um câncer. Vários subtipos de leucemia mielóide aguda leucemia linfóide aguda e linfoma e praticamente todos os casos de leucemia mielóide apresentam consistentemente um gene que sofre uma mutação (oncogene).

Oncologista

O médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São normalmente especializados em medicina interna no caso de adultos, e quando tratam crianças, são oncopediatras. Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncologistas especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Oncologistas lidam com os tumores sólidos. As leucemias, linfomas e mielomas são mais freqüentemente tratadas pelos hematologistas. Há também uma especialidade chamada onco-hematologia que cuida dos cânceres do sangue.

Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos três principais tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Sinais e Sintomas

Os sintomas da leucemia linfóide crônica normalmente aparecem gradualmente. Os pacientes se cansam mais facilmente e podem sentir falta de ar quando fisicamente ativos. Podem perder peso, apresentar infecções recorrentes de pele, pulmões, rins e em outros órgãos. O aumento dos gânglios linfáticos do pescoço, regiões inguinais, aumento do fígado e baço são freqüentes. Esse aumento é bastante lento e pode passar despercebido ao paciente, porém, é freqüentemente observado no exame físico. Após a divulgação da prática do hemograma nos exames de check-up, a LLC passou a ser diagnosticada precocemente numa fase totalmente assintomática. Hoje em dia, 50 a 60% dos casos de LLC são diagnosticados sem nenhum sintoma.

No estágio inicial da doença, a leucemia linfóide crônica tem pouco efeito no bem-estar da pessoa. A doença pode ser descoberta devido a anormalidade detectadas no hemograma, realizado por ocasião de exames periódicos ou quando o paciente está em tratamento de outra doença.

O número elevado de glóbulos brancos é a pista mais comum que leva o médico a considerar o diagnóstico de leucemia linfóide crônica. Esse grande número de linfócitos leucêmicos (glóbulos brancos) se acumula no sistema linfático e os linfonodos (gânglios) podem aumentar.

Diagnóstico

Para se confirmar o diagnóstico da leucemia linfóide crônica é necessário que sejam realizados exames nas células do sangue e, em muitos casos, da medula óssea. A contagem de glóbulos brancos invariavelmente aumenta no sangue. Esse aumento é o resultado de um aumento nos linfócitos do sangue. Um exame da medula óssea também mostrará um aumento na proporção de linfócitos na medula, freqüentemente acompanhado por uma diminuição nas células normais da medula.

Uma contagem baixa de plaquetas e diminuição de glóbulos vermelhos (*anemia*) pode aparecer, mas essas alterações são leves no estágio inicial da doença.

O padrão dos linfócitos na biópsia da medula pode ser fator útil na determinação da taxa provável de progressão da doença. Junto a isso, uma amostra de células da medula é examinada para determinar se há anormalidade nos cromossomos, exame não obrigatório para o diagnóstico, pode, porém, ajudar na avaliação da progressão da doença. O exame das células para determinar se há anormalidade nos cromossomos é chamado de *análise citogenética*.

Determinar o *imunofenótipo* dos linfócitos no sangue ou medula é importante. Isso distingue se os linfócitos que se acumulam são derivados de uma transformação maligna de um linfócito de linhagem de células B ou de células T, no processo de diferenciação. Esse exame é hoje fundamental para o diagnóstico correto e para diferenciar a LLC de outras doenças parecidas (veja figura 3). Apesar da chamada leucemia linfóide crônica de células T ser pouco freqüente, ela afeta a pele, o sistema nervoso e os gânglios linfáticos com maior freqüência e pode progredir mais rapidamente do que a leucemia linfóide crônica de células B.

A imunofenotipagem também permite avaliar se os linfócitos do sangue são derivados de uma única célula maligna, em outras palavras, se são ou não *monoclonais*.

A monoclonalidade é importante porque distingue a leucemia de outros casos raros que cursam com aumento de linfócitos no sangue de indivíduos adultos e que não são resultado das transformações malignas características do câncer. Esse teste é especialmente importante se os linfócitos no sangue estiverem discretamente elevados.

Outro teste muito importante é a medida da concentração de imunoglobulinas no sangue. Imunoglobulinas são proteínas chamadas de anticorpos, que as células B dos indivíduos saudáveis produzem para se proteger de infecções. Elas estão freqüentemente diminuídas em pessoas com leucemia linfóide crônica. Os linfócitos B leucêmicos não são efetivos na produção de anticorpos. Ao mesmo tempo, a leucemia impede que os linfócitos normais o façam. Essa inabilidade em produzir anticorpos eficientemente deixa os pacientes

O monócito, junto com o neutrófilo são os maiores destruidores de células no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e entram no tecido, eles se convertem em macrófagos. Macrófago é o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos ou ter outras funções como ingerir células mortas.

Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão ao DNA de uma célula. Mutações de células germinativas ocorrem no óvulo ou no esperma, e são transmitidas de pai para filho. Mutações de células somáticas ocorrem em um tecido específico e podem resultar no crescimento da célula do tecido específico, transformando-se em um tumor. Na leucemia, linfoma ou mieloma, uma célula primitiva da medula ou de um linfonodo sofre uma mutação(s) que leva à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados; geralmente envolvem a medula ou os gânglios em muitos locais.

Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia é causada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula (formadora de sangue). Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada através de exame citogenético. Frequentemente a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

Neutrófilos

Principal célula fagocitária (comedora de micróbios) do sangue. Essa célula sangüínea é a principal célula no combate às infecções. Frequentemente tem seu número diminuído em pacientes com leucemia aguda ou após quimioterapia, o que aumenta a suscetibilidade dos mesmos à infecção. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

Interleucina

(veja Citocina)

Leucócitos

Sinônimo de glóbulos brancos.

Leucopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos leucócitos do sangue (glóbulos brancos).

Linfadenopatia

Termo usado para indicar aumento dos nódulos linfáticos.

Linfocina

(veja Citocina)

Linfócitos

Tipo de glóbulo branco que participa do sistema imunológico do corpo. Há três tipos principais de linfócitos: linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar a combater agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos; linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacar células infectadas por vírus; e células NK (Natural Killer), que atacam células tumorais.

Medula Óssea

Os ossos são ocos e sua cavidade central é ocupada pela medula, um tecido esponjoso que desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sanguíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos como coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continuam ativos na formação de células sanguíneas.

Mitose

Processo pelo qual uma célula única se divide em duas células. Esse processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

Monoclonal

(veja Clonal)

Monócitos

Um tipo de glóbulo branco que ajuda a combater infecções.

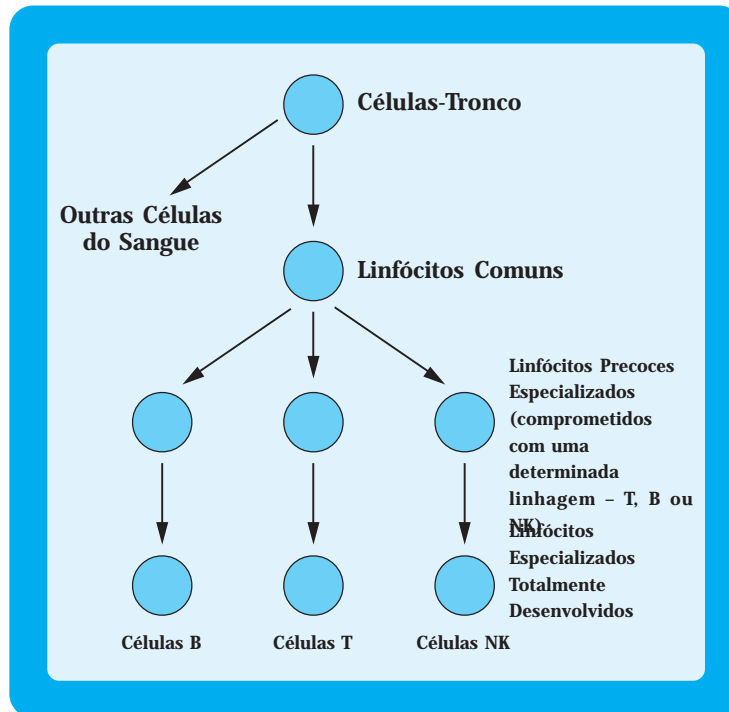


Figura 3. Dependendo do estágio de diferenciação do linfócito em que a transformação maligna ocorre, as células leucêmicas podem ser principalmente células B, T ou NK. Essas diferenças podem ser atribuídas ao fato de que a transformação maligna tenha ocorrido depois que o linfócito comum se diferenciou em um dos três tipos diferentes de linfócitos. A maioria dos pacientes tem a leucemia de células B. Uma minoria, de células T ou NK. O evento maligno (mutação no DNA) poderia ocorrer no momento, ou depois da diferenciação nos três tipos especializados de linfócitos.

portadores de LLC susceptíveis às infecções. Esse exame é importante principalmente quando houver infecções de repetição.

Frisamos que a descoberta da doença é relativamente simples. Deve ser feita por exame médico cauteloso com a apalpação dos gânglios linfáticos (ínguas), do baço e do fígado. Devem ser avaliados sintomas de cansaço, fraqueza, infecções e, eventualmente, de hemorragias. A LLC diferencia das leucemias agudas, cujo aparecimento é brusco (geralmente de semanas) e as alterações do sangue são de curto período de instalação.

O hemograma é obrigatório. A imunofenotipagem associada a criteriosa avaliação dos glóbulos brancos pelo médico hematologista confirmam a doença. A biópsia da medula e o exame da cinética das células sangüíneas colaboram na decisão do tratamento.

Curso da Doença e Tratamento

Alguns pacientes com leucemia linfóide crônica têm mínimas mudanças nas contagens sangüíneas: um discreto aumento nos linfócitos e pouca ou nenhuma diminuição nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas normais. Esses pacientes podem permanecer estáveis por relativamente longos períodos (anos). Pacientes com mínimas alterações no sangue podem ter alguns problemas relacionados, como infecções. Esses pacientes normalmente não recebem tratamento, inicialmente tratamento. Cerca de 50% dos pacientes não precisam de tratamento por longo período de tempo e muitas vezes nunca precisarão de tratamento devido ao curso clínico benigno. É importantíssimo definir os pacientes que se beneficiarão ou não do tratamento. Mesmo aqueles que, por ventura, não necessitarem de medicações, deverão se submeter a avaliações médicas periódicas para observar mudanças no curso da doença que impliquem na necessidade de tratá-los.

Quando o paciente fica sabendo que tem leucemia e que não receberá tratamento, ele pode ficar preocupado. A decisão de retardar o tratamento não deve ser motivo de preocupação. A leucemia linfóide crônica (e suas variantes mais próximas) é o principal tipo de leucemia que pode se manter estável sem afetar o bem-estar do paciente por um período prolongado, mesmo sem tratamento. Pacientes sem tratamento são periodicamente monitorados para se ter certeza de que não há progressão. Eles são orientados a procurar o médico caso tenham febre ou outro sinal de infecção ou doença.

A classificação usada no tratamento de pacientes com LLC é chamada estadiamento. Os pacientes são classificados em estágios específicos da doença para que possam ser avaliadas a progressão da doença e o tratamento indicado. Diversos

Identificação de Bandas de Cromossomos

É a colorização de cromossomos com tinta que destaca bandas ou regiões no cromossomo. As bandas dão aos cromossomos características mais específicas, permitindo que se faça distinções individuais entre eles. Essa técnica permite uma identificação mais precisa de cada um dos 23 pares de cromossomos.

Imunofenótipo

Método que usa a reação de anticorpos com antígenos para determinar células específicas em uma amostra de células do sangue, da medula ou dos nódulos linfáticos.

Um marcador é colocado nos anticorpos que reagem com antígenos específicos na célula. O equipamento de laboratório usado para o teste pode identificar o marcador, o anticorpo específico e conseqüentemente o antígeno. Por exemplo, células de leucemia mielógena podem ser diferenciadas das células de leucemia linfóide. Esse método ajuda a subclassificar os tipos de células, que podem ajudar a decidir qual o melhor tratamento a ser aplicado nos determinados tipos de leucemia ou linfoma.

Infusão de Células-Tronco Autólogas

Essa técnica, freqüentemente denominada transplante, compreende a coleta de células da medula ou do sangue de um paciente. Essas células contêm células-tronco que são congeladas para uso posterior. Após terapia intensiva, o paciente recebe as células-tronco, reinfundidas através de um catéter implantado. As células-tronco da medula ou do sangue podem ser obtidas de pacientes com doença da medula em período de remissão (por exemplo, leucemia mielóide aguda), ou quando a medula não estiver extremamente afetada (por exemplo, linfoma que requer terapia intensiva). Tecnicamente, esse procedimento não é um transplante, o qual significa a remoção de tecido de um indivíduo (doador) para outro indivíduo (receptor). O objetivo desse procedimento é restaurar a produção de células sanguíneas a partir das células-tronco preservadas e reinfundidas, depois que a terapia intensiva tiver danificado seriamente a medula remanescente do paciente.

jovens ou imaturas, como os glóbulos brancos ou vermelhos, de vários tipos. Esse processo é denominado “diferenciação”. As células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células sanguíneas totalmente funcionais. Esse processo é chamado “maturação”. As células saem então da medula e penetram no sangue e na circulação (veja Figura 1, pág. 3). A hematopoese é um processo contínuo normalmente ativo ao longo da vida. A razão para essa atividade é o fato que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Aproximadamente quinhentos bilhões de células sanguíneas são produzidas a cada dia. Os glóbulos vermelhos vivem aproximadamente quatro meses; as plaquetas em torno de dez dias e a maioria dos neutrófilos, dois ou três dias. Essa necessidade de reposição muito rápida explica a deficiência severa no número de células sanguíneas que se verifica quando a medula é lesada por tratamento citotóxico intensivo ou pela substituição de suas células por células da leucemia, do linfoma ou do mieloma.

Hepatomegalia

Termo usado para indicar aumento do fígado.

HLA

Acrônimo para antígeno de leucócitos humanos. Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células dos tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos (A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Essas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, o receptor das células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível) o transplante (células doadas) terá mais possibilidade de sobreviver no receptor. Além disso, as células do corpo do receptor terão menos possibilidades de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

estágios de classificação já foram propostos. Os sistemas de estadiamento de Rai e Binet são freqüentemente utilizados. Esses sistemas levam em consideração a elevação do número de linfócitos no sangue e na medula, o tamanho e a distribuição de gânglios, o tamanho do baço, o grau de anemia e a extensão da diminuição na contagem de plaquetas sangüíneas. Os pacientes que têm progressão da doença (estágios mais avançados) são normalmente tratados com *quimioterapia*.

Alguns sinais de progressão da doença são mostrados na tabela 1.

Quimioterapia

As drogas mais comumente usadas no tratamento da progressão da leucemia linfóide crônica são mostradas na tabela 2. Combinações de drogas são utilizadas em alguns casos, dependendo do quadro geral de saúde do paciente, idade e a rapidez aparente da progressão da doença. O tratamento da LLC não objetiva curar a doença. A LLC é como diabetes, uma doença incurável! As pessoas convivem muito bem com a doença por longos períodos de tempo.

Tabela 1. Alguns sinais que influenciam na decisão de iniciar tratamento de pacientes com LLC

Rápido aumento na contagem de linfócitos no sangue
Aumento no tamanho dos glânglios linfáticos
Aumento no tamanho do baço
Piora da anemia
Diminuição nas contagens das plaquetas
Outros sinais ou sintomas resultantes da progressão da leucemia.

O mais importante é adaptar-se a essa condição e convencer-se de que não há necessidade de quimioterapia diante de um curso benigno. Há, entretanto, 30 a 40% de pacientes que precisam de quimioterapia no início ou durante o acompanhamento médico.

O clorambucil (Leukeran) é ainda o medicamento mais utilizado mundialmente. Seu uso é recomendado em pacientes com altas contagens de linfócitos, que dobram a contagem de linfócitos em tempo inferior a um ano, quando houver anemia, baixa das plaquetas ou crescimento rápido dos gânglios linfáticos. É um medicamento de fácil uso e manuseio. É administrado via oral em doses pequenas diariamente ou em doses mais elevadas durante 5 a 7 dias consecutivos no mês. O tempo de tratamento é definido pelo seguimento mensal do exame físico, hemograma e se necessário, do exame da medula óssea. No Brasil, é o medicamento mais disponibilizado. A taxa de resposta é bastante elevada, mais de 80% dos pacientes apresentam resposta clínica e laboratorial favorável. É um tratamento de baixo custo, praticamente sem risco. Apesar de ser um quimioterápico, não leva à queda de cabelo, vômitos e náuseas corriqueiras, como a maioria dos esquemas mais agressivos de quimioterapia. Seu uso pode ser repetido na evolução da doença.

A fludarabina (Fludara) é o segundo tratamento mais utilizado mundialmente. Tem a vantagem de induzir uma taxa de resposta maior do que o Leukeran e praticamente normalizar o exame de sangue na maioria dos pacientes. Apesar da taxa de resposta ser mais expressiva, o tempo de vida dos pacientes que trataram com a fludarabina, não foi superior ao tempo de vida dos pacientes que empregaram o Leukeran. Não há, porém, dúvidas de que a fludarabina deva ser empregada nos pacientes que se tornarem não respondedores ao Leukeran. O maior inconveniente da fludarabina, é a indução de estado de baixa das defesas que geralmente não é intenso. Pelo fato da LLC ser doença de idoso, devemos sempre considerar este aspecto. Uma vigilância maior da imunossupressão induzida pela droga é importante nos casos que se indicam a fludarabina. As doses para pacientes mais idosos devem ser menores do que nos mais jovens. Se necessário, deve-se utilizar antibióticos preventivamente. A cladribina é uma droga alternativa à fludarabina, as taxas de resposta são

Fatores de Crescimento

(veja Citocinas)

Gene Supressor de Tumor (Antioncogene)

Gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene o indivíduo pode se tornar mais susceptível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

Glóbulos Brancos

Sinônimo de leucócitos. Existem cinco tipos de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

Glóbulos Vermelhos

Células sanguíneas que carregam hemoglobina, a qual se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Granulócitos

Tipo de glóbulo branco que apresenta um grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sanguíneas apresentam um menor número de grânulos (como os linfócitos). Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas. Esse médico pode ser um internista (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças).

Hematologistas podem atuar na área clínica ou são médicos especializados no diagnóstico de doenças do sangue e que realizam testes laboratoriais especializados, que são frequentemente necessários para um diagnóstico preciso.

Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula. As células mais primitivas- da medula são as células-tronco. Elas iniciam o processo de desenvolvimento das células do sangue. As células-tronco se transformam em células sanguíneas

local e o microorganismo envolvido, amostras de fluidos corporais, como escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocados em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados em temperatura corporal (37OC) por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de bactérias, fungos ou, em alguns casos, outros organismos, em números significativos. Caso estejam presentes esses microorganismos podem ser testados com vários antibióticos, para que aquele com maior capacidade de matá-los possa ser detectado. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” de um organismo.

Diferenciação

Processo através do qual células-tronco passam de células sem uma função específica a células funcionais de uma única linhagem de células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos são formados através desse processo, a partir de uma célula-tronco. (veja Figura 1, pág. 3).

Eosinófilo

Um dos tipos de glóbulos brancos que participa de certas reações alérgicas e auxilia a combater algumas infecções parasitárias.

Eritrócitos

Sinônimo de glóbulos vermelhos (veja Glóbulos Vermelhos).

Fagócitos

Células (tipos de glóbulos brancos) que “comem” (ingerem) microorganismos como bactérias ou fungos e os matam, como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os basófilos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com leucemia ou naqueles tratados com radioterapia- e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula.

Fator “Estimulador de Colônias”

(veja Citocinas)

próximas. A curto prazo a imunossupressão da cladribina é ligeiramente superior à fludarabina.

A associação de ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP) ou a associação de ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona (CHOP) são recomendadas para casos de doença progressiva após o Leukeran. O emprego do COP é indicado principalmente nos idosos que percebam alterações da função do coração que impossibilite o uso da doxorubicina. Nos pacientes resistentes à fludarabina ou ao Leukeran, há chances de resposta por tempo geralmente limitado entre 6 a 12 meses com estas associações.

A prednisona é indicada quando houver anemia hemolítica que geralmente aparece entre 10 a 20% dos casos no diagnóstico ou durante o seguimento e nos pacientes com número de plaquetas baixo. Comumente a anemia hemolítica e a plaquetopenia têm fundo auto-imune na LLC, a prednisona resulta em controle dessas complicações.

O alemtuzumab (Campath 1-H) é um anticorpo monoclonal que tem uso já divulgado principalmente na Europa e recentemente aprovado nos EUA. Sua indicação mais consagrada é nos casos em que há resistência a quaisquer dos tratamentos anteriores. É um anticorpo humanizado (metade humano e metade de animal), portanto, com possibilidades menores de indução de alergias e de produção de anti-anticorpo. Tem o inconveniente de poder diminuir as defesas de forma até mais intensas do que os análogos de purina (Fludara, cladribina e pentostatina). Quando de seu emprego, a antibioticoterapia preventiva é obrigatória. Atualmente, em pacientes com faixa etária abaixo de 60 anos e portadores de doença agressiva, indica-se o transplante de medula óssea (TMO). Nessa condição, o uso de tratamentos mais intensivos que propiciam diminuição significativa da taxa de células leucêmicas no organismo, é importante para a realização do TMO, em especial o tipo denominado de autólogo. Em situações bastante raras, indica-se o TMO alogênico em pacientes com doença agressiva de faixa etária abaixo de 55 anos. No momento, as técnicas denominadas de não-mieloablativas (com uso de doses menores de quimio ou radioterapia e infusão de doses maiores de células do doador)

estão sendo avaliadas nesta situação, porém, essa forma de tratamento ainda é experimental.

Terapia com Anticorpos Monoclonais

Vários anticorpos monoclonais introduzidos no tratamento dos linfomas podem ser úteis no tratamento da LLC (tabela 2). Esses anticorpos são feitos por métodos de biotecnologia e visam os linfócitos leucêmicos, causando a sua morte quando se ligam a eles. Os anticorpos podem afetar linfócitos normais, mas poupam outros tecidos, limitando seus efeitos indesejáveis.

Transplante de Células-Tronco

Essa é uma opção de tratamento para pacientes jovens e cuidadosamente selecionados que tenham um doador de medula. Uma forma especial de transplante de células-tronco que usa baixas doses de radiação no pré-tratamento/ou quimioterapia para preparar o paciente para receber a medula transplantada está sendo estudada. Esse tratamento é chamado de “não-ablativo” ou “mini-transplante” porque não leva totalmente a diminuição muito acentuada nas contagens sanguíneas e pode ser usada em pessoas mais velhas. Ele não destrói a função da medula óssea.

Tabela 2. Algumas drogas e anticorpos monoclonais usados no tratamento da leucemia linfóide crônica.

alemtuzumab (Campath)
clorambucil (Leukeran)
cladribina (Leustatin)
ciclofosfamida (Enduxam, Genuxal)
doxorubicina (Adriamicina)
fludarabina (Fludara)
prednisona (Meticorten)
vincristina (Oncovin)

identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de leucemia e linfoma, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Clonal (Monoclonal)

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente, todas as neoplasias benignas e malignas (cânceres) são derivadas de uma única célula cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA; essa lesão no DNA pode se manifestar através do aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores; isso a transforma em uma célula causadora de câncer. O câncer é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. A leucemia, o linfoma e o mieloma são exemplo de cânceres clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

Crista Ilíaca

Borda do quadril, local de onde normalmente é retirada a amostra de medula óssea para o diagnóstico de doenças nas células sanguíneas.

Cromossomos

Todas as células humanas normais nucleadas contêm 46 estruturas denominadas cromossomos. Os genes, segmentos específicos de DNA, são as principais estruturas que formam os cromossomos. Um cromossomo de tamanho médio possui DNA suficiente para conter 2 mil genes. Os cromossomos X e Y são os determinantes do nosso sexo e são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X em mulheres e um X e um Y em homens. O número ou formato dos cromossomos pode estar alterado nas células das leucemias, linfomas e mieloma.

Culturas

No caso de suspeita de infecção é útil conhecer o principal local envolvido e o tipo de bactérias, fungos ou outros microorganismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser selecionados para o tratamento. Para determinar o

Células-Tronco

Células primitivas da medula, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (veja Hematopoese). Geralmente as células-tronco são encontradas abundantemente na medula, porém algumas saem da mesma e circulam no sangue. Através de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento.

Ciclo do Tratamento

O termo designa um período intenso e concentrado de quimioterapia (e/ ou radioterapia). Esse tratamento, administrado por vários dias ou semanas, representa um ciclo de tratamento. O plano de tratamento pode demandar dois, três ou mais ciclos de tratamento e podem utilizar o mesmo tipo de tratamento, tratamentos ligeiramente modificados ou alternar diferentes ciclos.

Citocinas

São substâncias químicas derivadas de células (cito) que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função. Substâncias químicas derivadas dos linfócitos são denominadas “*linfocinas*” e substâncias químicas derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas “*interleucinas*”, porque interagem entre dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem ser agora fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G CSE) é uma dessas citocinas. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta o período de baixa contagem dos mesmos após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas “*fatores de crescimento*”.

Citogenética

Processo de análise do número e do formato dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista. Além de identificar alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados podem ser

Os efeitos benéficos se desenvolvem gradualmente por meses e parecem ser resultantes de um ataque imune dos linfócitos do doador contra as células da LLC. Conseqüentemente a medula doada e as células imunes tornam-se dominantes. Essa metodologia é experimental.

Outros Tratamentos Auxiliares

Tratamentos com radiação podem ser utilizados ocasionalmente para diminuir massas grandes de gânglios em lugares que interferem com o funcionamento de alguma estrutura vizinha (como o ureter ou o intestino). É indicada a irradiação esplênica em pacientes com esplenomegalia volumosa e de resposta difícil com a quimioterapia convencional e com contra-indicação à esplenectomia.

Em alguns pacientes com LLC, a remoção cirúrgica do baço muito aumentado (esplenectomia) pode melhorar as contagens sanguíneas. Linfócitos leucêmicos podem se acumular no baço, tornando-se um problema para o paciente, podendo ser necessária a cirurgia de retirada do baço.

Tratamentos auxiliares incluem fatores de crescimento de células sanguíneas (*citocinas*) que podem ajudar a melhorar as baixas contagens de células. O uso de agentes como esses pode também permitir que sejam ministradas doses maiores de quimioterapia.

Complicações e Seus Tratamentos

Infecções recorrentes são uma complicação freqüente em pacientes com leucemia linfóide crônica. Há um maior risco de infecções quando a quimioterapia diminui alguns glóbulos brancos no sangue que lutam contra infecções, mais especificamente os glóbulos brancos fagócitos, que ingerem micróbios. A deficiência dos fagócitos permite que bactérias e fungos provoquem infecções. Antibióticos são ministrados para tratar infecções bacterianas ou por fungos durante o curso da doença. Baixas contagens de neutrófilos e monócitos (fagócitos), somados à inabilidade dos linfócitos leucêmicos dos pacientes em produzirem anticorpos (imunoglobulinas), é uma combinação que aumenta muito o risco de infecções. Pacientes com infecções recorrentes podem também receber

injeções de gama globulina com frequência regular com o objetivo de corrigir a deficiência imunológica do paciente (veja na pág. 9).

Alguns pacientes com LLC produzem um tipo restrito de anticorpos contra suas próprias células. Esses “auto-anticorpos” são normalmente direcionados contra os próprios glóbulos vermelhos do paciente, ou menos frequentemente, contra as próprias plaquetas e causam a remoção dessas células do corpo rapidamente. Esse efeito pode piorar a anemia ou diminuir acentuadamente as plaquetas. Um exame chamado teste da antiglobulina, ou Teste de Coombs, é utilizado para identificar os auto-anticorpos.

O tratamento com prednisona é muitas vezes necessário para melhorar esse tipo de anemia, que pode ser chamado de “anemia hemolítica auto-imune”, ou para melhorar a baixa contagem de plaquetas, que pode ser chamada de “trombocitopenia imune”.

Em uma pequena proporção de pacientes com LLC, acontece uma transformação e a doença se comporta como um linfoma rapidamente progressivo. Esse modelo tem sido chamado de “transformação de Richter”, pois esse foi o nome do médico que pela primeira vez notou essa condição médica. O aumento dos gânglios pode ser mais aparente, a febre e a perda de peso ocorrem e tumores de linfócitos podem surgir em outros lugares que não nos nódulos linfáticos.

Em outros pacientes a mudança na doença pode lembrar mais uma leucemia prolinfocítica. As células no corpo podem mudar e serem compostas predominantemente por outro tipo de glóbulo branco chamado prolinfócitos (veja figura 4, Painel D). O baço pode aumentar ainda mais e a resposta ao tratamento pode diminuir. A leucemia prolinfocítica progride com mais rapidez do que a leucemia linfóide crônica. Em raríssimos casos, pode parecer com o modelo da doença que mimetiza o da leucemia linfóide aguda. As mudanças para um padrão mais agressivo da doença afetam uma pequena proporção de pacientes com LLC.

Blastos

Esse termo, quando aplicado a uma medula normal, se refere às células mais jovens da medula identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam aproximadamente 1% das células de desenvolvimento normal da medula. São em sua maioria mieloblastos, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento dos linfócitos. Nas leucemias agudas, as células blásticas leucêmicas, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grandes números, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula. Na leucemia mielóide aguda verifica-se um acúmulo de mieloblastos; já na leucemia linfóide aguda ou em certos linfomas, de linfoblastos. A distinção entre mieloblastos e linfoblastos leucêmicos pode ser feita através da análise microscópica de células coradas da medula e pela imunofenotipagem das células.

Cariótipo

Arranjo sistemático, através do uso de fotografias, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23 pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características. Os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY)

Catéter

Vários tipos de catéteres (Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional. Um catéter implantado é um tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O catéter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha firmemente posicionado. A extremidade exposta do mesmo pode ser utilizada para injeção de medicamentos, fluidos ou produtos do sangue, ou para retirar amostras sanguíneas. Com cuidados adequados os catéteres podem permanecer posicionados por longos períodos de tempo (muitos meses), se necessário.

anticorpos contra os mesmos. Em alguns casos (por exemplo, no caso do vírus do sarampo) os anticorpos têm função protetora e impedem uma segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação da leucemia ou do linfoma. (veja *Imunofenotipagem*). Anticorpos direcionados contra antígenos nas células da leucemia ou do linfoma podem ser utilizados para matá-las diretamente ou através da ação de toxinas aderidas aos mesmos.

Apoptose

Morte Celular Programada. Normalmente os genes da célula determinam a duração da vida da célula. Esses genes codificam as proteínas que determinam esse processo. Em algumas células sanguíneas cancerígenas, a morte rápida da célula pode impedir o desenvolvimento normal da célula e a morte muito lenta pode levar ao acúmulo de grande número de células anormais. O termo apoptose deriva do termo grego usado para folhas que caem, traçando uma analogia à morte das folhas em árvores caducas, que são repostas por novas folhas. Assim, as células mortas são repostas por células novas em um processo normal. Esse processo é cuidadosamente controlado para que se mantenha o número adequado de células em cada tecido em uma pessoa saudável.

Baço

Órgão do corpo que se encontra na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do lado esquerdo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos) e também filtra células sanguíneas velhas ou gastas. Ele é frequentemente afetado pela leucemia, principalmente pelas leucemias e linfomas. O aumento do baço é denominado “esplenomegalia”. A remoção do baço através de cirurgia é denominada “esplenectomia”. A remoção do baço pode ser feita sem efeitos prejudiciais já que outros órgãos, como os linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.

Basófilos

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas.

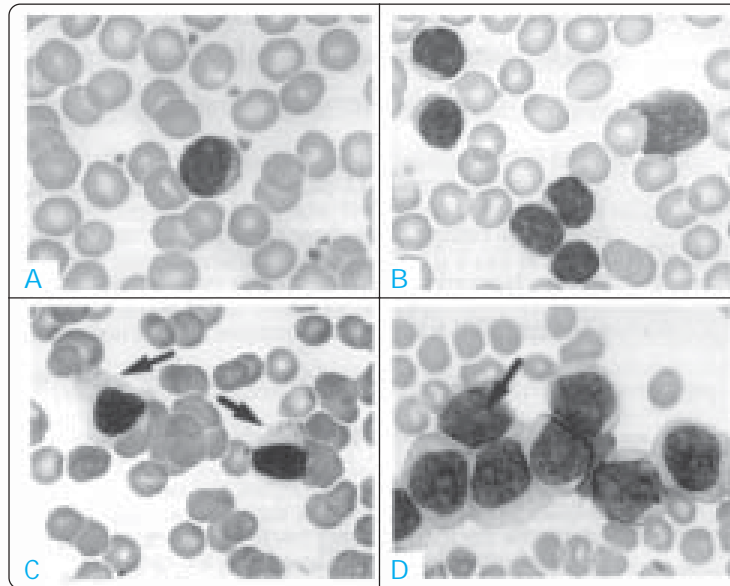


Figura 4: A figura A mostra o linfócito normal no sangue de uma pessoa saudável. A figura B mostra a frequência aumentada de linfócitos no sangue de um paciente com leucemia linfóide crônica. A figura C mostra a aparência de grandes linfócitos granulares em paciente com esse tipo de leucemia linfóide crônica (as setas apontam para o grupo de grânulos nas células). A figura D mostra as células de leucemia prolinfocítica, que são maiores do que as das figuras A ou B e têm uma área mais clara no seu núcleo, chamado **de nucléolo** (veja seta). Essa estrutura no núcleo é um sinal de célula mais imatura ou primitiva.

Leucemias Linfóides Relacionadas

Várias doenças imitam a leucemia linfóide crônica (veja tabela 3). Em 95% dos casos, o tipo de célula que representa a célula maligna na leucemia linfóide crônica é o linfócito B. Nas restantes, a célula se transforma de normal em leucêmica e tem as características de um linfócito T, ou de uma célula NK (Natural Killer). Assim, os três principais tipos de linfócitos (Células T, B e NK) podem sofrer uma transformação maligna que causará doenças similares à leucemia linfóide crônica (veja figura 3).

Leucemia linfóide de grandes linfócitos granulares (LGL) é outro tipo de leucemia crônica. Ela é caracterizada por

linfócitos maiores com granulações que aparecem quando examinados no microscópio (veja figura 4, painel C). O imunofenótipo das células na leucemia LGL pode ter o tipo de célula T ou NK.

Outros tipos de doenças proliferativas crônicas dos linfócitos podem imitar a leucemia linfóide crônica. Como exemplo, citamos a leucemia de células pilosas “Hairy Cell Leukemia”, a leucemia prolinfocítica, a macroglobulinemia de Waldenström, leucemização dos linfomas não-Hodgkin de baixo grau e a variante “smoldering” do linfoma/leucemia de células T do adulto. As distinções da LLC com essas condições se fazem com o histórico do aparecimento da doença, exame físico, exame do hemograma pelo médico hematologista, exame da medula óssea por aspiração ou biópsia, imunofenotipagem das células leucêmicas e, se necessário, pelo estudo citogenético das células leucêmicas.

Leucemia das Células Pilosas é outro tipo de leucemia crônica dos linfócitos.

Macroglobulinemia é uma doença que tem diversas características em comum com a leucemia linfóide crônica. É sempre um tumor das células B que ocorre em indivíduos mais velhos e envolve principalmente a medula. Como na leucemia linfóide crônica, a habilidade de produzir células normais é debilitada e uma complicação comum costuma ser a anemia. Diferentemente da leucemia linfóide crônica, os linfócitos leucêmicos não entram normalmente no sangue em grande número.

A Macroglobulinemia também é relacionada ao mieloma, pois, em ambas as doenças, as células malignas produzem proteínas chamadas de imunoglobinas monoclonais de forma anormal.

A doença é algumas vezes chamada de Macroglobulinemia de Waldenström, por causa do médico sueco que foi o primeiro a descrever os casos reconhecidos dessa doença.

Leucemia Prolinfocítica é uma doença que apresenta grande número de linfócitos no sangue, mas que é uma mistura de pequenos linfócitos parecidos com a leucemia linfóide crônica e linfócitos mais imaturos que se parecem com

Glossário

Aférese (Hemaférese)

Processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Funciona através da circulação contínua de sangue de um doador através de um aparelho, retornando-o em seguida ao doador. Esse processo faz com que seja possível a remoção dos elementos desejados de grandes volumes de sangue. Plaquetas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plasma podem ser removidos separadamente. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (ao invés de seis ou oito doadores diferentes); assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, em vez de células-tronco da medula óssea, para um transplante. A aférese pode ser utilizada para tratar pacientes com leucemia mielógena crônica através da remoção de glóbulos brancos em pacientes com altíssimas contagens dos mesmos (*hiperleucocitose*) e em pacientes no primeiro trimestre de gravidez, quando a quimioterapia pode causar danos ao feto.

Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, o normal é 13-14%). Como resultado, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

Anticorpos

São proteínas produzidas por células plasmáticas (derivadas dos linfócitos B) como resposta a corpos estranhos denominados antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos como vírus ou bactérias fazem com que os linfócitos produzam

célula pode não ocorrer ou ser retardada. Drogas que estimulam a morte das células estão sendo estudadas na tentativa de beneficiar pacientes com LLC.

Melhorias no Transplante de Células-Tronco

Novos procedimentos para transplante de células-tronco alogênicas, estão sendo estudados.

Equipes de pesquisadores estão buscando novas maneiras de reduzir a toxicidade do transplante e fazer com que esse seja um tratamento possível para mais pacientes com LLC. Existe um método que permite um tratamento com drogas menos tóxicas que pode anteceder o transplante, disponibilizando este tratamento a pacientes idosos.

Imunoterapia

Pesquisas estão sendo conduzidas em diversos métodos que podem permitir o uso de células imunes ou seus produtos para combater a doença. Um método é o uso de um anticorpo que identifica os linfócitos leucêmicos e que pode bloquear uma função crítica da célula, causando a sua morte. Às vezes, o anticorpo tem uma toxina da célula, uma droga ou uma molécula radioativa anexada a ela que causa a morte das células leucêmicas e limita os efeitos nos outros tecidos. Esses métodos têm sido introduzidos no tratamento do linfoma e podem ser úteis em alguns casos de leucemia linfóide. O transplante de células-tronco pode ser uma forma de imunoterapia em que linfócitos do doador atacam e matam os linfócitos do paciente.

Citocinas

Esses hormônios de crescimento que existem naturalmente podem ser produzidos comercialmente através da técnica da biotecnologia. Esses hormônios de crescimento podem ser usados para ajudar a restaurar as células normais do sangue durante o tratamento ou aumentar o sistema imune para atacar as células leucêmicas.

Esses e outros métodos têm o objetivo futuro de aumentar a taxa de remissão e encontrar a cura da leucemia linfóide crônica.

os da leucemia linfóide aguda. A doença progride com mais rapidez do que a forma crônica, mas mais devagar do que a forma aguda e muitas vezes é chamada de leucemia linfóide sub-aguda. Ela é tratada com as mesmas drogas usadas para as outras leucemias linfóides.

Em cada uma das doenças mencionadas acima, existem características distintas que permitem que o *hematologista* ou o *oncologista* as rotule.

Todas elas resultam da transformação maligna de um tipo de linfócito e da acumulação dessas células, principalmente na medula e baço. O aumento do nódulo linfático pode também ocorrer.

Tabela 3. Tipos de Leucemias Linfóides

Progressão menos rápida:
Leucemia Linfóide Crônica
Leucemia das Células Pilosas
Leucemia de Grandes Linfócitos Granulares
Macroglobulinemia
Progressão mais rápida:
Leucemia Prolinfocítica
Leucemia Linfoma de Células T do Adulto

Existem características especiais que as distinguem (aparência e imunofenótipo) das células malignas, como os efeitos variados no desenvolvimento normal das células sanguíneas e da medula e seus efeitos variados nos órgãos (como fígado, intestino e sistema nervoso).

A maioria também tem uma vasta variação de severidade clínica. Em um extremo, a doença pode estar estável, sem avanço em sua severidade e trazer poucas conseqüências por anos ou meses. Em alguns casos, indefinidamente. Em um outro extremo, dificuldades associadas podem estar presentes na hora do diagnóstico e progredirem de uma ou outra forma,

requerendo tratamento imediato, observação freqüente e prontidão para lidar com problemas novos e inesperados.

Linfoma *versus* Leucemia Linfóide

Os linfomas e as leucemias linfóides são, ambos, o resultado de uma transformação maligna da célula que deveria ter sido um linfócito. A distinção no nome é feita baseado se a doença começou num linfócito em um nódulo linfático ou em outro tecido linfático como na pele, no intestino ou em outro órgão. Nesse caso, a doença é chamada de linfoma. Se a doença foi originada num linfócito no tecido linfático presente na medula, a doença é chamada de leucemia. Em alguns casos de leucemia linfóide, os nódulos linfáticos podem estar predominantemente envolvidos também, como em alguns casos de linfoma, a medula e o sangue contêm linfócitos anormais.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico da leucemia linfóide crônica pode provocar uma profunda reação emocional em pacientes, membros da família e amigos. A negação, depressão, falta de esperança e medo são reações normais e comuns. Não há reação esperada ou inesperada.

Falta de entendimento do que está acontecendo, o desconhecido e o que está por vir devem ser encarados com discussões pensadas, diretas e freqüentes entre o médico, enfermeira, paciente e família. A dificuldade no trabalho e a alteração no relacionamento com a família e amigos podem contribuir para o sofrimento. Explicações detalhadas, incluindo as prospecções para remissão e planos para o tratamento podem trazer alívio emocional, enquanto o paciente se concentra no tratamento diante de si e na perspectiva de restabelecimento.

Os membros da família e os entes amados devem ter perguntas sobre a quimioterapia e os métodos alternativos de tratamento. O melhor é fazer diretamente aos médicos, perguntas específicas que se possam ter. Os membros da família e as pessoas mais próximas devem somente discutir sobre problemas ou reações com os profissionais da saúde, que entendam a complexidade das emoções e as

necessidades dos que vivem com leucemia.

Enfermeiras e outros profissionais da saúde estarão bastante tempo ao lado do paciente e se tornarão seus confidentes, podendo ser muito úteis. Isso pode ser de muita ajuda para o conforto emocional do paciente.

Existem programas que ajudam a aliviar a tensão emocional criada pela leucemia. A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) oferece assistência e dá a oportunidade de o paciente se juntar a um grupo de apoio ou de falar com algum paciente que obteve sucesso no tratamento do mesmo diagnóstico.

Para pedir outras publicações ou para obter informações, telefone para a ABRALE no número (11) 3361.9900.

Você pode acessar o website ABRALE (www.abrale.org.br), para ver as publicações e obter mais informações sobre os programas e serviços que a Associação oferece aos pacientes.

O Futuro

Novas Drogas para Tratamento

As novas drogas e suas combinações estão sendo testadas visando tratamentos mais efetivos para os pacientes com LLC. Esse processo está em andamento, uma vez que as indústrias farmacêuticas estão trabalhando em conjunto, cooperando com as instituições de saúde e seus pesquisadores para introduzirem novas drogas nos testes clínicos. Em alguns casos, drogas já existentes estão se mostrando mais eficientes se utilizadas em doses diferentes das conhecidas e administradas em diferentes intervalos.

Acredita-se que a leucemia linfóide crônica é o resultado, em parte, de uma mudança na célula que evita sua morte natural, por isso as células se acumulam em grande número.

Drogas estão sendo desenvolvidas para que as células leucêmicas sejam levadas à morte. O termo que se refere ao processo natural de morte das células é *apoptose*.

Os genes no núcleo das células normalmente governam esse processo. Se houver um dano nesse mecanismo, a morte da