



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

Mielóide Crônica



Introdução

Este livreto fornece informações para os pacientes e seus familiares sobre a Leucemia Mielóide Crônica. O glossário que se encontra no final do livreto pode ajudar o leitor a compreender os termos técnicos. Esperamos que estas informações auxiliem os leitores.

Cerca de 10 mil novos casos de Leucemia Mielóide Crônica são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. A Leucemia Mielóide Crônica é conhecida por vários nomes, inclusive leucemia mielocítica crônica, leucemia mieloblástica crônica, leucemia granulocítica crônica ou leucemia não-linfocítica crônica. Antes de melhor descrever a doença e seu controle, fornecemos uma breve descrição do sangue e da medula em condições normais para um melhor entendimento.

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

Revisão: Dr. Frederico Dulley e Dr. Nelson Hamerschlack

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 empregados 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 linfoma e leucemia.
- 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 linfoma e leucemia. 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 doação, 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 e Medula Óssea Normais	2
Leucemia	4
Leucemia Mielóide Crônica	5
Causas e Fatores de Risco	7
Sinais e Sintomas	11
Diagnóstico	11
Tratamento	13
Terapia Medicamentosa	13
Transplante de Células-Tronco	15
Infusão de Células-Tronco Autólogas	16
Leucaférese	17
Transformação Aguda da Fase Crônica da LMC	17
Outras Doenças Relacionadas	18
Aspectos Sociais e Emocionais	19
Acompanhamento	20
O Futuro	20
Glossário	22

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

Sangue e Medula Óssea Normais

O sangue é formado por uma parte líquida chamada de plasma e por células em suspensão neste plasma. O plasma é constituído em sua maior parte por água, onde muitas substâncias químicas se encontram dissolvidas. Entre essas substâncias químicas encontram-se proteínas (como a albumina), hormônios (como os da tireóide), minerais (como o ferro), vitaminas (como o ácido fólico) e *anticorpos*, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir de vacinações (como os anticorpos contra o vírus da poliomielite). As células compreendem *glóbulos vermelhos*, *plaquetas*, *neutrófilos*, *monócitos*, *eosinófilos*, *basófilos* e *linfócitos*.

Os glóbulos vermelhos constituem metade do volume do sangue e contêm a proteína hemoglobina, que capta oxigênio nos pulmões e o leva aos tecidos. As plaquetas são pequenas células (um décimo do tamanho dos glóbulos vermelhos) que auxiliam a interromper o sangramento após lesões. Por exemplo, quando alguém sofre um corte, os vasos que transportam o sangue são lacerados. As plaquetas se aderem à superfície lacerada do vaso, se agrupam e formam um tampão no local do sangramento. Em seguida um coágulo firme se forma. A parede do vaso é então cicatriza no local do coágulo e retorna ao seu estado normal.

Os neutrófilos e monócitos são *glóbulos sangüíneos brancos*. São denominados *fagócitos* (ou células comedoras) porque são capazes de ingerir bactérias ou fungos e matá-los.

Diferentemente dos glóbulos vermelhos e das plaquetas, os glóbulos brancos saem do sangue e vão até os tecidos, onde podem ingerir bactérias ou fungos e auxiliar a prevenir ou curar uma infecção. Os eosinófilos e os basófilos são dois outros tipos de glóbulos brancos que participam das respostas alérgicas.

A maioria dos linfócitos, outro tipo de glóbulo branco, se encontra nos *linfonodos*, no *baço*, na *medula óssea*, nos *intestinos* e nos *vasos linfáticos*; alguns penetram no sangue.

Há três tipos principais de linfócitos: células T, células B e células NK (Natural Killer).

A *medula óssea* é o tecido esponjoso onde ocorre o desenvolvimento de todos os tipos de células sanguíneas. Ela ocupa a cavidade central dos ossos. Todos os ossos apresentam uma medula ativa no nascimento. Quando um indivíduo atinge o início da vida adulta, a medula dos ossos das mãos, pés, braços e pernas deixa de ser ativa. A medula das vértebras, ossos do quadril e ombros, costelas, esterno e crânio continua a produzir ativamente células sanguíneas.

O processo de formação de células do sangue é denominado *hematopoese*. Um pequeno grupo de células, as *células-tronco*, é responsável pela produção de todas as células sanguíneas na medula óssea. As células-tronco eventualmente se transformam em células sanguíneas específicas através de um processo de *diferenciação* (veja Figura 1).

Quando as células formadas atingem um grau pleno de



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

desenvolvimento e função elas abandonam a medula e penetram no sangue. Em indivíduos sadios há células-tronco suficientes para a produção contínua de novas células sanguíneas.

Algumas células-tronco penetram no sangue e circulam. Elas se encontram presentes em números tão pequenos que não podem ser contadas ou identificadas nos exames de sangue convencionais. Sua presença no sangue é importante porque podem ser coletadas através de métodos especiais e transplantadas para um receptor, se um número suficiente for coletado de um doador compatível. Essa circulação das células-tronco da medula para o sangue e vice-versa também ocorre no feto. É por isso que, após o nascimento, o cordão umbilical e a placenta podem ser utilizados como fonte de células-tronco para transplantes.

Em resumo, células sanguíneas são produzidas na medula óssea e quando se encontram completamente formadas e em funcionamento abandonam a medula e penetram no sangue. Os glóbulos vermelhos e as plaquetas desempenham suas respectivas funções na circulação, de entrega de oxigênio e tamponamento de vasos sanguíneos lesados. Os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, que constituem os glóbulos brancos do sangue, vão até os tecidos e podem combater infecções, tais como a pneumonia, e desempenhar suas outras funções.

Leucemia

As primeiras observações feitas por médicos europeus no século XIX, de pacientes que apresentavam um aumento relevante de suas células sanguíneas brancas, levaram ao termo “weisses blut”, ou “sangue branco” para designar esse distúrbio. Mais tarde, o termo “leucemia”, derivado das palavras gregas “leukos”, que significa “branco”, e “haima”, que significa “sangue”, foi utilizado para descrever a doença.

As principais formas de leucemia compreendem quatro categorias. As leucemias mielóide e linfóide apresentam formas agudas ou crônicas. Os termos mielocítica ou linfocítica denotam o tipo de célula envolvida. Sendo assim, os quatro

indivíduo para o outro. Essa técnica deveria ser conhecida como “infusão autóloga de medula”.

Transplante de Células-Tronco Alogênicas

Transferência de células-tronco de um indivíduo doador para um receptor que não é seu gêmeo idêntico. Na prática, procura-se encontrar um doador que apresente tipo tissular bastante similar ao do receptor, fazendo-se a comparação entre o HLA de ambos. Quanto maior a similaridade, maior a probabilidade que o transplante seja bem sucedido e que reações prejudiciais sejam minimizadas. Os irmãos apresentam as maiores probabilidades de serem compatíveis. No entanto, outros membros da família e também doadores compatíveis não relacionados podem ser suficientemente similares para que o transplante seja bem sucedido em casos onde não haja um doador perfeitamente compatível e onde a severidade da doença justifica o risco. No tratamento da leucemia, do linfoma e do mieloma as células a serem transplantadas são células-tronco pluripotenciais, que são, porém, misturadas com outras células sangüíneas ou da medula quando infundidas.

Transplante de Medula Óssea (veja Transplante de Células-Tronco).

Trombocitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de plaquetas do sangue.

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 denominadas 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 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 esses 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

tipos principais de leucemia são leucemia mielóide crônica ou aguda e leucemia linfóide crônica ou aguda.

A leucemia aguda é uma enfermidade de progressão rápida que afeta principalmente células não maduras ou primitivas (ainda não completamente desenvolvidas ou diferenciadas). Essas células imaturas são incapazes de desempenhar suas funções normais. A leucemia crônica progride lentamente e permite o crescimento de um maior número de células mais desenvolvidas. Em geral, essas células mais maduras podem desempenhar algumas de suas funções normais.

A possibilidade de medir características específicas das células levou em seguida à subclassificação das principais categorias de leucemia. Essa divisão em categorias e subcategorias permite que o médico decida qual tipo de tratamento funciona melhor para o tipo de célula envolvido e qual a rapidez com a qual a doença pode se desenvolver.

Leucemia Mielóide Crônica

A leucemia mielóide crônica (LMC) resulta de uma lesão adquirida (não hereditária) no DNA de uma célula-tronco da medula óssea. Essa lesão não é 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 das células-tronco proporciona uma vantagem às células-tronco malignas em termos de crescimento e sobrevivência. O resultado dessa lesão é o crescimento descontrolado dos glóbulos brancos, que leva a um aumento massivo de sua concentração no sangue, caso nada seja feito. Diferentemente da leucemia mielóide aguda, a leucemia mielóide crônica permite o desenvolvimento de plaquetas e glóbulos brancos maduros, que geralmente podem funcionar normalmente. Essa distinção importante da leucemia mielóide aguda explica a progressão menos severa da doença.

A maioria dos casos de leucemia mielóide crônica ocorre em adultos, porém, crianças também podem desenvolver a

doença. A leucemia mielóide crônica é responsável por aproximadamente 4% dos casos de leucemia em crianças.

Os casos da infância até os 20 anos de idade representam aproximadamente 2% de todos os pacientes que apresentam a leucemia mielóide crônica.

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 de 80 anos ou acima (veja Figura 2). O comportamento da doença em crianças é similar ao da mesma em adultos; no entanto, o resultado de um *transplante de células-tronco* é melhor em indivíduos mais jovens.

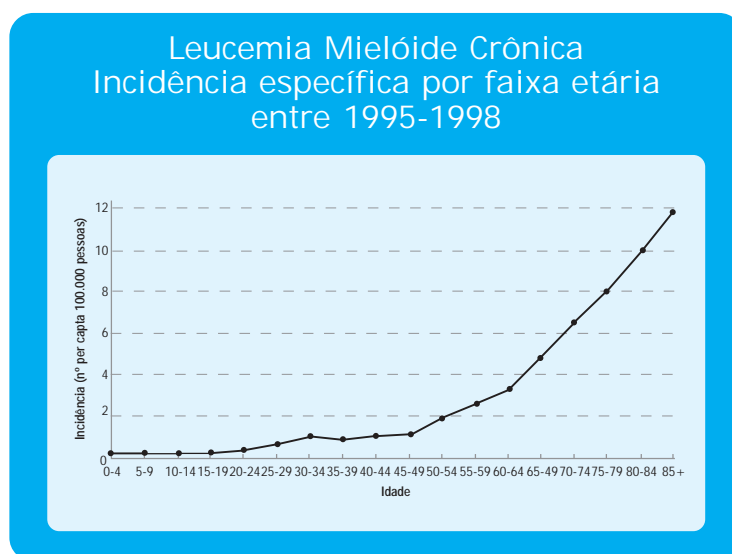


Figura 2: O eixo horizontal mostra intervalos de idade de 5 anos. O eixo vertical mostra a frequência de novos casos de leucemia mielóide crônica em cada 100.000 indivíduos de uma determinada faixa etária (Dados: Programa do National Cancer Institute SEER).

detalhadas através de um computador que sintetiza os dados dos raios-X. As imagens são exibidas em seção transversal de qualquer nível corporal da cabeça aos pés. Uma tomografia computadorizada do peito ou do abdômen permite a detecção de linfonodos, fígado ou baço aumentados. Uma tomografia pode ser utilizada para medir o tamanho destas e de outras estruturas durante e após o tratamento.

Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas é freqüentemente 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 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 cromossômica em células da medula ou dos linfonodos que ocorre quando uma porção de um cromossomo se solta e se prende à extremidade de outro cromossomo. Em uma translocação equilibrada, porções de dois cromossomos se rompem e se prendem à extremidade solta do outro. O gene localizado no ponto de ruptura é alterado. Essa é uma forma de mutação somática, que pode transformar um gene em um oncogene, gene causador de 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

resiste aos efeitos danosos de uma droga ou mais. As células possuem várias maneiras de desenvolver resistência a drogas.

Ressonância Magnética

Essa técnica proporciona imagens detalhadas das estruturas do corpo. É diferente de uma tomografia computadorizada no sentido que o paciente não é exposto a raios-X. Imagens computadorizadas de estruturas do corpo convertem os sinais gerados nos tecidos em resposta a um campo magnético produzido pelo instrumento. Assim, o tamanho e uma alteração de tamanho dos órgãos ou de massas tumorais, como gânglios, fígado e baço podem ser medidos.

Sarcoma Granulocítico

Tumor local composto por mieloblastos leucêmicos e algumas vezes, células mielóides relacionadas. Estes tumores ocorrem fora da medula e têm sido observados abaixo da pele e em muitos outros locais. Podem ser a primeira evidência de leucemia ou podem ocorrer depois da doença ter sido diagnosticada.

Terapia Molecular

Utilização de uma droga designada a atacar uma anormalidade específica considerada como causa do distúrbio celular que resulta em uma doença. Atualmente se refere geralmente a tratamentos em desenvolvimento para cânceres específicos (veja Inibidores da Tirosina Quinase).

Tirosina Quinase

Tipo de enzima que desempenha um papel-chave no funcionamento celular. Encontra-se normalmente presente nas células e tem sua produção direcionada pelo gene ABL normal no cromossomo número 9. Na leucemia mielóide crônica, a alteração do DNA resulta em um gene mutante fusionado, (BCR-ABL) que produz uma tirosina quinase anormal ou mutante. Essa enzima anormal provoca uma cascata de efeitos na célula, que a transformam em uma célula leucêmica.

Tomografia Computadorizada

Técnica para obtenção de imagens de tecidos e órgãos do corpo. Transmissões de raios-X são convertidas em imagens

Causas e Fatores de Risco

A leucemia mielóide crônica distingue-se de outras leucemias pela presença de uma anormalidade genética nas células sangüíneas, 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 (X Y em homens e XX em mulheres), num total de 46 cromossomos. Verificou-se que o cromossomo Philadelphia é um cromossomo anormal de número 22. O cromossomo Philadelphia é freqüentemente denominado cromossomo Ph (veja Figura 3).

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

A ruptura no cromossomo 9 altera um gene conhecido como “ABL” (devido a Abelson, o cientista que o descreveu pela primeira vez). A ruptura no cromossomo 22 altera um gene denominado “BCR”. O gene ABL humano sofre uma mutação quando ocorre a ruptura no cromossomo 9; o gene mutante é translocado para o cromossomo 22 e se funde com a porção

remanescente do gene BCR. A fusão entre os genes BCR e ABL gera um gene anormal, denominado BCR-ABL.

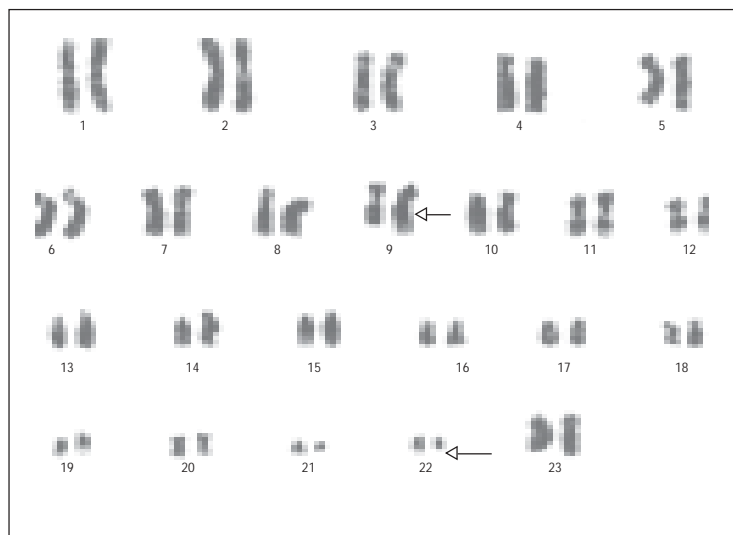


Figura 3: Arranjo de cromossomos de uma célula da medula óssea de uma paciente com leucemia mieloide crônica. O número de cromossomos (46) é normal e compreendem os 22 pares de cromossomos (conhecidos como autossomos) e os dois cromossomos sexuais (neste caso, dois cromossomos X). Quanto mais alto for o número do cromossomo, menor é o cromossomo. A seta inferior indica o encurtamento do braço do cromossomo 22 (o cromossomo Ph), uma característica das células da medula na leucemia mieloide crônica. A seta superior indica o cromossomo 9, que se apresenta alongado. Essas duas alterações refletem a translocação de material cromossômico entre os cromossomos 9 e 22.

Apesar dessas alterações, o gene BCR-ABL pode funcionar. A função desse gene é direcionar a produção de proteína no interior da célula. Na leucemia mieloide crônica, a proteína produzida pelo gene BCR-ABL é uma enzima anormal denominada *tirosina 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 enzimática alongada funciona de maneira anormal e leva a uma regulação não funcional do crescimento e da sobrevivência celular. Evidências consideram essa proteína

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 dessa técnica.

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 Múltiplas Drogas

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes diferentes de drogas. Há várias formas de resistência a múltiplas drogas, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a múltiplas drogas (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, em que uma porcentagem de células malignas

linfomas e mielomas são mais freqüentemente tratadas pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-hematologia que cuida dos cânceres do sangue.

Pancitopenia

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

Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele, resultantes de uma baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são freqüentemente 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 sangüíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sangüíneo 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

anormal, a causa da conversão leucêmica da célula-tronco hematopoética. O gene mutante resulta em uma proteína anormal ou mutante, que é responsável pelo aparecimento da doença (veja Figuras 4 e 5). Essa proteína mutante é o alvo de tratamentos medicamentosos específicos, que visam bloquear seus efeitos (veja Tratamento, página 13).

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.

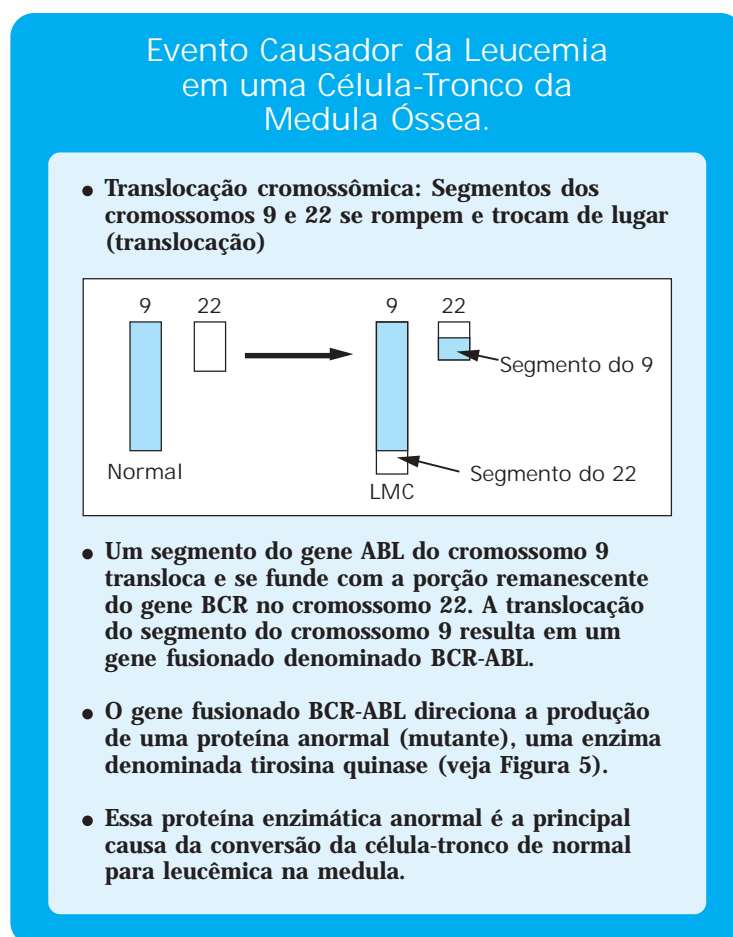


Figura 4

Evento Causador da Leucemia em uma Célula-Tronco da Medula Óssea.

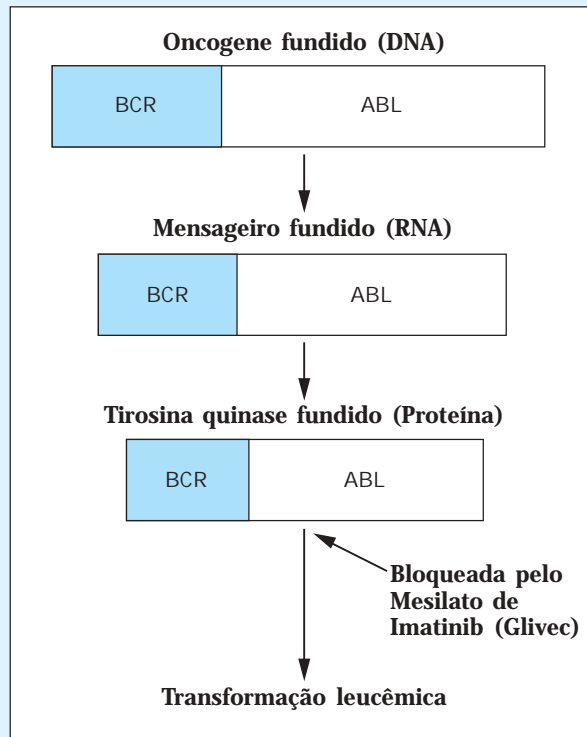


Figura 5: Um esquema do gene mutante (oncogene) causado pela translocação entre os genes do cromossomo 9 (ABL) e do cromossomo 22 (BCR) é mostrado na barra horizontal superior. O gene é transcrito no interior da célula em um RNA mensageiro complementar mutante, mostrado na barra do meio. O RNA mensageiro é o modelo para a formação da proteína mutante, a enzima tirosina quinase, mostrada na barra inferior. Essa enzima atua de maneira desordenada, desencadeando sinais celulares que fazem com que a célula-tronco se comporte de maneira desregulada (leucêmica), o que leva à formação de um número demasiado alto de glóbulos brancos de vida muito longa. Isso resulta nas manifestações clínicas da leucemia mielóide crônica, tais como altas contagens de glóbulos brancos e vermelhos. O mesilato de imatinib se liga à proteína mutante, bloqueando seus efeitos. Essa ação específica é conhecida como terapia molecular devido à ação específica da droga sobre a proteína que induz à leucemia (veja Tratamento, página 13).

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 provocada 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.

Neutrófilo

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.

Neutropenia

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

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

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) para os pacientes. Os oncologistas lidam com os tumores sólidos. As leucemias,

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 sangüíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos como coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continuam ativos na formação de células sangüíneas.

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.

Monócitos (Macrófagos)

Tipo de glóbulo branco que auxilia no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de microorganismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido eles transformam-se em macrófagos. O macrófago é o monócito em ação e pode combater infecções nos tecidos ou exercer 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(ões) que leva(m) 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”

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 raios-X para diagnóstico médico ou odontológico não está associada a risco aumentado de leucemia mielóide crônica.

Sinais e Sintomas

O estabelecimento da leucemia mielóide crônica é associado a sintomas que geralmente se desenvolvem gradualmente. A maioria dos pacientes apresenta certo mal-estar. Cansam-se mais facilmente e podem notar falta de fôlego durante atividades físicas. Podem apresentar palidez devido à *anemia*; desconforto no lado esquerdo do abdômen devido ao baço aumentado; suor excessivo, perda de peso e intolerância a temperaturas mais altas. A doença é freqüentemente descoberta durante exames médicos periódicos; como ela se agrava ao longo de semanas ou meses, a maioria dos pacientes pode apresentar desenvolvimento de sintomas pouco tempo após os exames médicos.

Diagnóstico

Para que o diagnóstico da doença seja estabelecido, o sangue e (na maioria dos casos) as células da medula, devem ser examinados. A contagem de glóbulos brancos aumenta invariavelmente, freqüentemente chegando até níveis muito altos. O exame em microscópio ótico das células sangüíneas 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). Blastos, promielócitos e mielócitos não se encontram presentes no sangue de indivíduos saudáveis.

Além disso, uma amostra de medula deve ser examinada para confirmar os achados sangüíneos e para determinar se anormalidades cromossômicas estão presentes. O teste que

mede o número e a normalidade dos cromossomos é denominado *análise 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 de células sangüíneas ou medulares, pode acentuar quantidades muito pequenas de DNA ou RNA fazendo com que elas sejam mais facilmente detectadas. A alteração do DNA causada pela ruptura cromossômica na leucemia mielóide crônica pode ser detectada através desse método preciso e sensível. 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. Esse método é ilustrado na Figura 6. Ele utiliza agentes que se ligam ao DNA, em segmentos específicos. O cromossomo a ser estudado, ou seqüência-alvo, é colocado num recipiente com

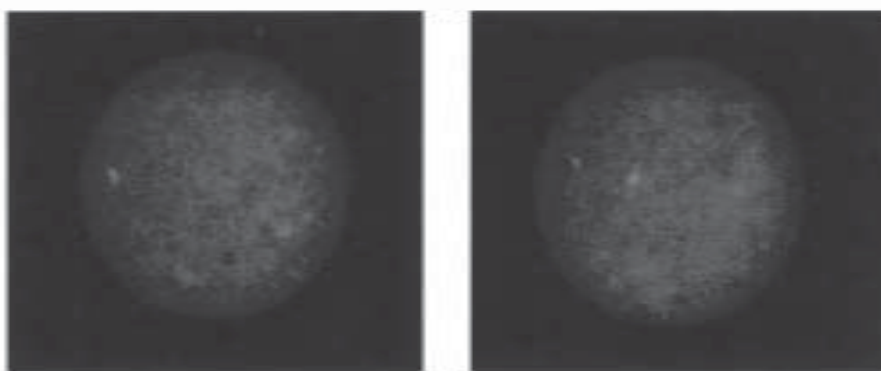


Figura 6. Hibridização *in situ* por *fluorescência*, ou FISH, para identificar o gene fundido BCR-ABL na leucemia mielóide crônica. Esta figura ilustra os núcleos de duas células coradas com uma sonda específica para os genes ABL (fluorescência em vermelho) e BCR (fluorescência em verde). A) Na figura à esquerda, o núcleo de uma

crônica. Essa abordagem específica é conhecida como terapia molecular, já que a droga é designada para bloquear o efeito de uma proteína específica que é a causa essencial da transformação leucêmica.

Interleucinas

(veja **Citocinas**).

Leucócitos

Sinônimo de glóbulos brancos (veja Glóbulos Brancos).

Leucocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos do sangue, dos granulócitos, monócitos, linfócitos e de outros leucócitos anormais caso presentes.

Leucopenia

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

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.

Linfonodos (Gânglios Linfáticos)

Pequenas estruturas, do tamanho de grãos de feijão, que contêm grandes números de linfócitos e se conectam uns aos outros através de pequenos canais denominados canais linfáticos. Os gânglios se encontram distribuídos ao longo do corpo. Em pacientes com linfoma, linfoma de Hodgkin e alguns tipos de leucemia linfóide, os linfócitos malignos crescem e se expandem nos gânglios, que podem se apresentar aumentados. Esse aumento dos gânglios pode ser visualizado, sentido ou medido através de *tomografia computadorizada* ou *ressonância magnética*, dependendo do grau do aumento e da localização.

serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto *versus* hospedeiro).

Imunofenotipagem

Método que utiliza as reações dos anticorpos com os antígenos para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue, da medula ou de gânglios (linfonodos). Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado através de um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas através do marcador; por exemplo, células da leucemia mielóide podem ser distinguidas das células da leucemia linfóide. Esse método auxilia a subclassificar os tipos de células que podem, por sua vez, auxiliar a decidir qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de leucemia ou linfoma.

Infusão de Células-Tronco Autólogas

Essa técnica, frequentemente denominada transplante, compreende a coleta de células da medula ou do sangue de um paciente. Tais 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.

Inibidores da Tirosina Quinase

Um novo tipo de categoria de drogas, entre as quais a mais notável é o mesilato de imatinib, que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante verificados na leucemia mielóide

célula sangüínea normal contém dois pontos vermelhos e dois pontos verdes. Os pontos vermelhos identificam os dois genes ABL em dois cromossomos normais número 9 e os dois pontos verdes identificam o gene BCR em dois cromossomos normais número 22. B) Na figura à direita, o núcleo de uma célula sangüínea de um paciente com leucemia mielóide crônica apresenta um ponto vermelho e um verde nos cromossomos normais números 9 e 22, respectivamente. O ponto alaranjado é o resultado da fusão do ABL com o BCR no cromossomo 22. A superposição do vermelho e do verde transmite a cor laranja. Este teste é muito útil no acompanhamento do aparecimento e do desaparecimento das células da leucemia mielóide crônica após o tratamento.

sondas, que são cromossomos complementares, sintetizados em laboratório, marcados em verde ou vermelho por uma substância fluorescente. A cor permite identificar o cromossomo onde elas se encontram. Assim, os segmentos translocados dos cromossomos 19 e 22 podem ser visualizados em sua posição anormal nos cromossomos 22, como ilustrado na Figura 6.

Tratamento

Terapia Medicamentosa

As células da maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica contêm o cromossomo Ph (veja página 9) 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. O transplante de células-tronco, quando possível, é a terapia com maiores possibilidades de proporcionar uma remissão completa em longo prazo aos pacientes com leucemia mielóide crônica (veja página 15).

A fase crônica da doença geralmente pode ser controlada com a utilização de certas drogas. A tabela 1 lista algumas das drogas utilizadas pela *quimioterapia* no tratamento da fase crônica da doença. O Interferon- α foi uma incorporação importante ao tratamento da leucemia mielóide crônica. Em 2.000, o FDA (Food and Drugs Administration) aprovou o mesilato de imatinib (GleevecTM nos EUA e GlivecTM nos outros locais, como no Brasil) para utilização em pacientes resistentes ou sem tolerância ao Interferon. Essa droga tem se mostrado bastante efetiva nesses casos e hoje pode ser droga de

primeira escolha no tratamento. Estudos indicam que pacientes em tratamento com o mesilato de imatinib apresentam maiores possibilidades de alcançar uma remissão completa. Como essa terapia é recente, ainda não se sabe se a remissão completa alcançada com o uso do mesilato de imatinib é tão duradoura quanto a alcançada após transplantes de células-tronco bem sucedidos. O mesilato de imatinib tem sido eficaz no tratamento de pacientes resistentes ou intolerantes ao Interferon e para novos pacientes diagnosticados com leucemia mielóide crônica. Comparações em termos de toxicidade indicam sua utilização nos casos de leucemia mielóide crônica, principalmente em pacientes idosos. Estudos indicam que ele prolonga a fase da doença de maneira equivalente ou superior ao interferon. O mesilato de imatinib apresenta algumas

Tabela 1. Algumas drogas utilizadas no tratamento da fase crônica da leucemia mielóide crônica.

Imatinib mesilato (Gleevec™ , Glivec™)
Interferon-alfa (Roferon™-A, Intron™ A)
Interferon-alfa- peguilado *
Hidroxiuréia (Hydrea™)
Citarabina (Cytosar-U™)
Busulfan (Myleran™)
Homoharringtonina*

**droga em pesquisa*

características diferentes das do Interferon, que fazem com que ele possa ser considerado a droga de escolha. É administrado via oral, é mais 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 uma droga única. Estudos estão sendo feitos para analisar a efetividade de combinações de drogas, mostradas na Tabela 1.

as anormalidades cromossômicas a serem estudadas. As sondas são sintetizadas em laboratório e marcadas em verde ou vermelho por uma substância fluorescente. A cor permite identificar o cromossomo onde elas se encontram. Por exemplo, em pacientes com suspeita de leucemia mielóide crônica, uma sonda é visualizada com fluorescência em vermelho no segmento do gene ABL que se transloca do cromossomo 9 para o cromossomo 22; uma segunda sonda é visualizada com fluorescência em verde no gene BCR no cromossomo 22 ao qual o gene ABL se fundiona. Essa técnica pode ser utilizada para diagnosticar a leucemia mielóide crônica e para acompanhar os efeitos da terapia.

Hiperleucocitose

Esse termo se aplica aos pacientes de leucemia que apresentam contagens extremamente elevadas de glóbulos brancos no momento do diagnóstico. Isso se verifica mais freqüentemente em pacientes com leucemia mielóide crônica. Se a contagem for extremamente alta, o fluxo sanguíneo pode ser prejudicado pela concentração muito alta de leucócitos. Nesses casos, um tratamento urgente com terapia de aférese e quimioterapia geralmente é necessário.

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 maiores possibilidades de sobreviver no receptor. Além disso, as células do corpo do receptor terão menos possibilidades de

células mais primitivas da medula são as células-tronco, que o processo de desenvolvimento das células do sangue. As células-tronco se transformam em células sanguíneas 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 esta 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 de dois a 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.

Hibridização *In Situ* por Fluorescência

Essa técnica, freqüentemente conhecida como FISH, é um meio para detecção de anormalidades cromossômicas. “*In situ*” se refere a algo que ocorre em seu local natural ou original. Essa técnica examina genes em cromossomos em sua posição natural. A vantagem desta abordagem é que ela pode ser utilizada tanto em células do sangue como da medula e não é necessário que a célula esteja em uma fase específica do processo de divisão celular, como é necessário nos testes clássicos para detecção de anormalidades cromossômicas. Como as células sanguíneas podem ser obtidas através de procedimentos rotineiros, o procedimento de amostragem fica grandemente simplificado para o paciente. A técnica utiliza agentes que se ligam ao DNA, em segmentos específicos. O cromossomo a ser estudado, é colocado num recipiente com sondas, que são cromossomos complementares específicos para

Na fase crônica da leucemia mielóide crônica o tratamento geralmente 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 suas atividades diárias normais. No entanto, controles de saúde periódicos, contagens de células sanguíneas, análises citogenéticas do sangue e/ou da medula (veja página 12) e análise da tolerância a drogas (com possíveis ajustes das dosagens) são necessários. Exames da medula óssea são necessários com frequência muito menor.

O uso do Interferon está associado com efeitos colaterais semelhantes aos da gripe: febre, dor muscular e fraqueza. Em alguns pacientes, 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. Pode ocorrer intolerância às dosagens ótimas da droga. Uma nova fórmula, chamada Interferon peguilado, está sendo estudada para determinação de sua eficácia e efeitos colaterais.

O mesilato de imatinib provoca uma série de efeitos colaterais, a maioria dos quais pode ser controlada sem necessidade de interrupção da terapia. Esses efeitos incluem retenção de líquidos, náusea e vômitos, câimbras musculares, diarreia e erupções da pele, entre outros.

Transplante de Células-Tronco

O transplante de células-tronco é uma forma de *terapia* importante para pacientes com leucemia mielóide crônica que possuam um doador com HLA compatível. Essa terapia costumava ser conhecida como *transplante de medula óssea*. Hoje já é possível a coleta de células-tronco do sangue ou da medula. Atualmente, o transplante de células-tronco é a única terapia reconhecida definitivamente como curativa para a leucemia mielóide crônica.

No transplante de células-tronco, tanto o sangue como a medula são fontes de células-tronco. Essa abordagem requer um doador com tipo tissular (HLA) compatível (relacionado ou não-relacionado) e é mais bem sucedida em pacientes mais jovens. A disponibilidade de um doador relacionado com tipo tissular (HLA) compatível, geralmente um irmão ou uma irmã, ou de um doador não-relacionado, pode ser verificada através de uma busca no banco de dados do REDOME (Programa Nacional do Doador de Medula), que inclui também uma busca internacional.

As decisões a serem tomadas quanto à utilização do transplante e ao momento em que ele deve ser feito são complexas. Uma razão para isso é que os tratamentos agora 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 para que se decida a respeito de um transplante.

Infusão de Células-Tronco Autólogas

Apenas uma pequena proporção de pacientes apresenta a combinação chave – possuir um doador de HLA compatível e ser jovem – que viabiliza o transplante alogênico. Portanto, os médicos estão estudando a utilização da própria medula ou sangue do paciente como uma fonte de células-tronco para transplantes. Esse tratamento é conhecido como infusão autóloga de células-tronco. As células-tronco do sangue ou da medula são congeladas durante a fase crônica da doença e utilizadas posteriormente para tratar os pacientes que entram na fase aguda. Espera-se, com esse procedimento, que a restauração da fase crônica prolongue a vida e diminua os sintomas do paciente.

O sangue e a medula de pacientes com leucemia mielóide crônica apresentam pequenas proporções de células-tronco normais. Células leucêmicas residuais também podem estar presentes no sangue ou medula e serem coletadas e reinfundidas durante o transplante. Para tentar eliminar essas células leucêmicas e coletar somente as células normais para utilizá-las

Gene Supressor de Tumores (Antioncogene)

Gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene o indivíduo pode se tornar mais suscetível 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 sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual liga-se 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 sangüíneas apresentam um menor número de grânulos, como linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Granulocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos no sangue (glóbulos brancos) que se enquadram na categoria de granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos). Esse nome exclui os linfócitos e os monócitos.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sangüíneas, 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, freqüentemente necessários para um diagnóstico preciso.

Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula. As

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 a partir de uma célula-tronco através desse processo (veja Figura 1, pág. 3).

Eosinófilo

Um dos tipos de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas e auxilia a combater certas 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)

Fatores de Crescimento

(veja Citocinas)

Fosfatase Alcalina dos Leucócitos (FAL)

Esta enzima dos glóbulos brancos tem sua atividade diminuída de maneira marcante em pacientes com leucemia mielóide crônica. Tem sido utilizada em testes laboratoriais para distinguir a causa do aumento da contagem dos glóbulos brancos: se esse aumento está associado à leucemia mielóide crônica ou a outras causas. Quando a causa é a leucemia mielóide crônica a atividade dessa enzima se mostra diminuída; no caso de outras causas sua atividade pode estar normal ou elevada.

no tratamento com células-tronco autólogas, muitos centros passaram a utilizar uma técnica conhecida como “purificação”. Foram desenvolvidas substâncias químicas que retiram as células leucêmicas da medula de maneira seletiva, enriquecendo as células-tronco normais. Em pacientes que apresentam uma diminuição dramática das células leucêmicas (cromossomo Ph-positivas), ou até mesmo remissão citogenética e/ou molecular durante o tratamento da fase crônica, o sangue e a medula podem ser coletados e armazenados para uso futuro, se necessário. Outras técnicas também estão sendo estudadas para fazer com que pacientes possam ser tratados de maneira intensiva e possam ter sua função de medula posteriormente restaurada através das células-tronco previamente coletadas.

Leucaférese

Alguns pacientes podem apresentar aumentos extraordinários na contagem de seus glóbulos brancos. Isso pode comprometer o fluxo sanguíneo para o cérebro, pulmões, olhos e outros locais. Os pacientes podem ser inicialmente tratados através da remoção de glóbulos brancos, feita em um aparelho similar ao aparelho de diálise. Esse processo é chamado de “leucaférese” (“*leuco*” é a palavra grega que significa branco, de glóbulos brancos e “*aférese*” é a palavra grega que significa “remoção”). A hidroxiuréia, uma droga que pode diminuir o número de glóbulos brancos, também é freqüentemente utilizada. Após a diminuição do número de glóbulos brancos a terapia medicamentosa pode ser iniciada.

A leucaférese pode ser utilizada quando a doença ocorre durante os primeiros meses de gravidez, pois a quimioterapia pode ser prejudicial ao desenvolvimento do feto.

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 sangüínea aumenta. Essa transformação pode se assemelhar muito à leucemia aguda. Essa fase é conhecida como “fase de blastos”. Durante ela, os blastos imaturos ou leucêmicos dominam a medula e o sangue. Essa fase é geralmente resistente à quimioterapia, deve ser aplicado então um tratamento mais agressivo, com drogas utilizadas no tratamento da leucemia aguda. Em aproximadamente um quarto dos pacientes essa transformação toma a aparência de uma leucemia linfóide aguda, ao invés de uma leucemia mielóide aguda. Drogas um pouco diferentes são utilizadas no tratamento dessa transformação em leucemia linfóide aguda. O mesilato de imatinib tem sido bem sucedido na indução de remissões em pacientes na fase acelerada e de blastos da leucemia mielóide crônica. No entanto, remissões prolongadas são muito incomuns e estudos estão sendo feitos para verificar se a combinação do mesilato de imatinib com outras drogas pode melhorar os resultados.

Em alguns casos, o transplante de células-tronco pode ser utilizado nessa fase mais avançada da doença. O transplante de células-tronco é menos bem sucedido na fase acelerada ou leucêmica, porém, pode levar à remissão em alguns pacientes. Alguns pacientes podem alcançar uma remissão com o uso do mesilato de imatinib, tendo tempo então para fazer um transplante de células-tronco em condições mais favoráveis e, segundo se espera, com melhores resultados.

Outras Doenças Relacionadas

A leucemia mielomonocítica crônica e a leucemia mielomonocítica juvenil são distúrbios similares à leucemia mielóide crônica. No geral, causam distúrbios mais severos nas contagens de células sangüíneas no início da doença, e esses distúrbios não são bem controlados com as terapias medicamentosas atuais. Essas doenças não apresentam o cromossomo Ph ou a *mutação* BCR-ABL, e essa diferença é uma das várias características distintivas utilizadas no diagnóstico. A leucemia neutrofílica crônica é outra doença muito incomum,

longo braço do cromossomo 22. O fato foi observado na Universidade da Pensilvânia, daí o nome de cromossomo Philadelphia (Ph). Desde a sua descoberta, verificou-se que o segmento rompido do cromossomo se fixa (transloca) ao cromossomo 9 na maioria dos casos. Na verdade, parte do cromossomo 9 também se adere (transloca) ao cromossomo 22. Isso é conhecido como translocação balanceada, porque comprimentos praticamente iguais de segmentos dos braços dos cromossomos trocam de posição.

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 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 (37°C) 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 que possui maior capacidade de matá-los possa ser detectado. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” de um organismo.

destas 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 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 ao 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.

Cromossomo Ph (Philadelphia)

Nome dado à anormalidade do cromossomo do par número 22 nas células medulares de pacientes com leucemia mielóide crônica. Essa anormalidade resulta no encurtamento de um

diferente da leucemia mielóide crônica em termos de manifestação, comportamento e resposta à terapia.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico de linfoma pode provocar uma resposta emocional profunda nos pacientes, membros de sua família e amigos. Negação, depressão, desespero e medo são reações normais e comuns. Não há reações esperadas ou inesperadas.

O não entendimento do que está acontecendo, o desconhecido, o que acontecerá a seguir, são temas que os pacientes devem discutir a fundo e freqüentemente com suas famílias, médicos e enfermeiras. O estresse emocional pode ser agravado por dificuldades no trabalho, nos negócios ou na interação com a família e os amigos. Explicações abrangentes, abordando inclusive perspectivas de remissão e planos de tratamento, podem trazer alívio em termos emocionais, auxiliando o paciente a focar-se no tratamento que tem pela frente e nas perspectivas de recuperação.

Crianças podem se sentir amedrontadas e desamparadas; talvez sejam demasiadamente jovens para compreender a natureza do problema. Elas têm que conciliar perdas escolares, a separação dos amigos e a incapacidade de participar de atividades diárias, tais como esportes, pelo menos por certo tempo. É possível que direcionem seu medo e sua raiva à equipe médica. O reengajamento ao máximo possível de atividades é uma das melhores maneiras de confortar e tranquilizar a criança, minimizando os danos ao seu desenvolvimento.

Pais de crianças com leucemia podem ficar confusos, irritados e atemorizados. O tempo demandado e os encargos financeiros da doença podem causar desarmonias dentro da família. Os irmãos dos pacientes também podem ser afetados. Eles podem ter medo de serem acometidos pela doença. Podem se sentir culpados, pensar que algo que disseram ou fizeram possa ter causado a doença do irmão ou da irmã. Podem se sentir culpados por terem saúde e verem o irmão ou irmã doente. Podem se sentir negligenciados pelos pais, que precisam dedicar tempo extra ao filho doente.

Membros da família ou entes queridos podem ter perguntas a respeito da quimioterapia e de métodos alternativos de tratamento. É melhor conversar diretamente com os médicos a respeito das dúvidas relacionadas. Os problemas e reações devem ser discutidos com os profissionais de saúde, que compreendem a complexidade das emoções e as necessidades especiais daqueles que convivem com a doença. Enfermeiras e profissionais de saúde passam muito tempo com os pacientes, tornam-se seus confidentes e podem ser muito úteis em termos de apoio emocional.

Acompanhamento

Pacientes em remissão devem ser examinados continuamente pelo médico. É necessário que seja feita uma avaliação cuidadosa do estado de saúde do paciente, incluindo exames das células sanguíneas e, se necessário, da medula. À medida que o tempo passa, o intervalo entre as avaliações pode ser aumentado, porém, elas devem ser feitas indefinidamente.

O Futuro

Estudos de combinações de drogas como o mesilato de imatinib, o Interferon- α , a citarabina e outras estão sendo conduzidos para verificar se esse tipo de terapia pode levar a uma remissão prolongada, em comparação com uma terapia com uma droga única.

Estudos dos mecanismos de resistência aos *inibidores da tirosina quinase* estão sendo feitos para determinar se eles podem ser superados. Em parte, isso pode requerer o desenvolvimento de inibidores da tirosina quinase que são estruturalmente diferentes do mesilato de imatinib. Estudos sobre imunoterapia nas leucemias mielóides crônicas esperam encontrar uma vacina para a doença. Esse tipo de vacina para câncer não previne o aparecimento da doença como o fazem as vacinas para doenças infecciosas. Em vez disso, essas vacinas estimulam um ataque imunológico às células leucêmicas residuais para manter a doença em remissão por períodos mais longos do que seria possível.

Alguns pacientes que receberam transplante de medula e

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.

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 de 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. Os ciclos 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 agora ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSE) é uma

linfonodos e o fígado, podem realizar a maioria de suas funções.

Bandeamento de Cromossomos

Marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam bandas ou regiões dos mesmos. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que eles sejam distinguidos individualmente.

Basófilos

Tipo de glóbulo branco que participa de certas reações alérgicas.

Blastos

Este 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

apresentam *reincidência* da doença estão sendo tratados em estudos clínicos com infusões de glóbulos brancos doados que suprimem o crescimento das células leucêmicas. O objetivo dessas pesquisas é o desenvolvimento de novas maneiras de utilização de células imunológicas normais no ataque às células leucêmicas.

A descoberta do *oncogene* e da oncoproteína, produto do gene anormal que inicia a leucemia mielóide crônica, pode fazer com que seja possível interferir com o processo de causa da leucemia, através de substâncias químicas denominadas agentes “antisense”. Teoricamente, estes agentes interferem especificamente com o oncogene (BCR-ABL) que direciona a formação da oncoproteína, a tirosina quinase mutante. A oncoproteína causa o desenvolvimento da leucemia mielóide crônica. Os agentes antisense podem, conseqüentemente, induzir as células leucêmicas à morte. Estas abordagens são muito promissoras no sentido de aumentar a taxa de remissão e cura da leucemia.

Glossário

ABL

Nome dado ao proto-oncogene humano, localizado no cromossomo 9, que sofre uma mutação através de uma translocação ocorrida nesse cromossomo e é a base da causa da leucemia mielóide crônica. Esse gene normalmente codifica uma proteína, uma enzima denominada tirosina quinase. Nas células dos pacientes com leucemia mielóide crônica o gene ABL sofre uma mutação como resultado da translocação e fusão com o gene BCR no cromossomo 22. O gene fusionado codifica uma proteína tirosina quinase extremamente longa, que causa uma disfunção severa no controle do crescimento e na sobrevivência das células leucêmicas afetadas. O nome desse gene se baseia no sobrenome (Abelson) do cientista que o descreveu em ratos (veja também cromossomo Ph).

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, ao invés 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 de 13 a 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

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 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.

Autossômico

Termo que se refere a qualquer dos cromossomos que não sejam os dois cromossomos sexuais X e Y.

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 sangüíneas velhas ou gastas. Ele é freqüentemente 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