



Universidade Federal de Santa Maria

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Curso de Especialização em Laboratório Clínico II

**LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: UMA BREVE REVISÃO**  
**CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A CONCISE REVISION**

Hellen Espindola Justino Fraga<sup>1</sup>, José Edson Paz da Silva<sup>2</sup>

1: Aluna do Curso de Especialização em Laboratório Clínico II do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFSM

2: Professor da disciplina de Hematologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFSM

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Av. Roraima, Prédio 26, 2º Andar, Sala 1216

Camobi, cep: 97105-900, Santa Maria – RS – Brasil

Tel: (55) 3220-8464

e-mail: [hellen.acl@hotmail.com](mailto:hellen.acl@hotmail.com)

## RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença neoplásica hematológica caracterizada pelo aumento de linfócitos monoclonais maduros, de aparência relativamente normal, que se acumulam no sangue, medula óssea, linfonodos, fígado, baço e em outros órgãos; na grande maioria das vezes pertencente ao imunofenótipo das células B e mais raramente ao imunofenótipo das células T. É a forma leucêmica mais comum na América do Norte e Europa, sendo rara no oriente. É uma doença que acomete pacientes com mais de 60 anos de idade, sendo incomum em indivíduos com menos de 30 anos de idade e crianças. A relação entre homens e mulheres é de cerca de 2:1. Neste trabalho, foi realizado uma breve revisão sobre a LLC, destacando inicialmente aspectos inerentes à etiologia e patogenia; avaliando pontos importantes referentes às manifestações clínicas, achados laboratoriais, diagnóstico diferencial e padronização diagnóstica; finalizando com a evolução e fatores prognóstico dos pacientes além das alternativas terapêuticas disponíveis.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leucemia Linfocítica Crônica, Diagnóstico Laboratorial e Tratamento.

## SUMMARY

The Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a disease hematologic neoplastic characterized by the accumulation of monoclonal mature-appearing lymphocytes, normal-appearing, in the blood, bone marrow, lymph nodes, liver, spleen and in other organs; in the large majority of times belong to B-cell phenotype and more unusually to T-cell phenotype. Is the most common form of leukemia in North America and Europe, but is rare in the Orient. The disease occurs in patients with > 60 years age, and is uncommon in individual with less 30 years age and childrens. The ration between men and women is almost 2:1. This work have to finality a revision about CLL, emphasizing initially aspects referring to etiology and pathogeny of disease; evaluating points significants referring to clinical findings, laboratory findings, differential diagnosis and standardize diagnosis; finishing with the evotution and prognostic factors of the patients beyond therapeutics alternatives availables.

**KEY-WORDS:** Chronic Lymphocytic Leukemia, Laboratory Findings and Treatment

## INTRODUÇÃO

As leucemias representam um grupo de doenças responsáveis por desenvolver uma série de anormalidades orgânicas nas pessoas acometidas. Ambas, leucemias agudas e leucemias crônicas, de origem linfóide ou mielóide, quando não diagnosticadas corretamente e tratadas a tempo levam ao sofrimento dos pacientes e em muitos casos à morte. As manifestações clínicas apresentadas são muito semelhantes, daí a necessidade de se conhecer as particularidades de cada uma das patologias que englobam - etiologia, diagnóstico laboratorial, diagnóstico diferencial com outras doenças, tratamentos e evolução do paciente. O conhecimento de todos estes aspectos auxiliará o clínico no diagnóstico correto da doença e conseqüentemente no uso de uma terapia adequada visando à cura dos pacientes ou ent e maior qualidade de vida.,

O presente trabalho abordou diferentes aspectos da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), já que esta representa aproximadamente 90% dos casos diagnosticados.

## LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

A Leucemia Linfocítica Crônica "é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação e acúmulo de linfócitos de aspecto relativamente maturo no sangue, medula óssea, linfonodos, baço, fígado e outros órgãos" [16].

Neste tipo de leucemia há o acúmulo de linfócitos monoclonais, geralmente do imunofenótipo de células B (em mais de 95% dos casos) e mais raramente do imunofenótipo de células T. É a leucemia mais comum no mundo ocidental, mais especificamente na América do Norte e Europa, correspondendo a um terço de todos os casos, e é muito dificilmente encontrada no oriente. A doença é rara em indivíduos com menos de 30 anos de idade, embora tenham sido relatados raros casos em crianças e a grande maioria dos pacientes portadores da LLC tem mais de 60 anos. A relação entre homens e mulheres é de cerca de 2:1

## ETIOLOGIA

Desconhece-se a causa da LLC. Contudo, alguns estudos sugerem alguns possíveis agentes responsáveis pelo desenvolvimento desta doença. GUIDELINES (2005) expõe que não existem boas evidências quanto à exposição a agentes químicos ou radiação, dieta, cigarro, infecções virais ou doenças auto-imunes que sejam fatores de risco para o desenvolvimento da LLC. KEATING (2001) relata que existe uma maior incidência de LLC em pessoas que trabalham em fazendas em relação às que possuem outras profissões, levando-se a possível hipótese do papel leucogênico dos herbicidas e pesticidas. Substâncias químicas, como o benzeno, ainda não possuem um papel leucogênico bem conhecido.

O fator genético na LLC é mais comum que nas demais leucemias. Segundo KEATING (2001) “parentes em primeiro grau dos pacientes correm um risco duas a quatro vezes maior e desenvolvem LLC numa idade mais jovem que a população geral” (p. 1054).

Em aproximadamente 50% dos pacientes, são detectadas anormalidades cromossômicas, sendo a mais comum a trissomia do cromossomo 12, isoladamente ou em associação com outras anormalidades citogenéticas. Outras anormalidades comuns são 14q+, 13q+ e 11q+. São comuns também as anormalidades estruturais do cromossomo 13, e deleções do cromossomo 6.

Existem poucas informações quanto ao papel dos proto-oncogenes em casos de LLC. Pelo menos três oncogenes putativos foram identificados –  $bcl_1$ ,  $bcl_2$  e  $bcl_3$  – sendo que o oncogene  $bcl_1$  foi identificado em células de LLC e localizado no ponto de ruptura da translocação t(11;14), contudo a frequência de expressão desse oncogene permanece por ser determinada [9]. As anormalidades cariotípicas comuns são a trissomia do 12, 14q+ e t(11;14)(q13; q32).

## PATOGENIA

As células leucêmicas da LLC são homogêneas, expressam imunoglobulina monoclonal de superfície de baixa intensidade (Smlg, geralmente imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina D (IgD)) de um único imunofenótipo das cadeias leves  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Essas células consistem em células B imaturas, que perderam a atividade da

desoxinucleotidil transferase terminal<sup>1</sup>. Apresentam também antígenos celulares PAN-B, CD19, CD20 e CD24 em quase todos os casos, bem como CD23 (em mais de 75% dos casos) e CD21 (receptor do EBV e componente C<sub>3</sub>B do complemento). Quase todas as células apresentam receptores para o fragmento Fc da IgG (antígeno Ia), e formam espontaneamente rosetas com eritrócitos de camundongos. Co-expressam, também, pan-antígenos das células B e CD5<sup>2</sup> (Leu 1, T<sub>1</sub> e T<sub>101</sub>) em 95% dos casos e um pan-antígeno das células T. O antígeno CD25 (TAC, receptor da IL-2) é positivo em mais de 20% das células em 20% dos casos [15, 17, 21].

Visto que as células da LLC apresentam um baixo índice proliferativo, a LLC é considerada uma doença mais cumulativa que proliferativa. As células da LLC no sangue periférico e na medula óssea, na grande maioria das vezes, encontram-se na fase Go do ciclo celular, sendo que apenas uma pequena quantidade de células maiores na medula óssea e linfonodos apresentam-se em outras fases do ciclo. As células leucêmicas exibem maior tempo de sobrevivência no sangue que as células B normais e apresentam dificuldade em sair do sangue periférico. O acúmulo de células na LLC está relacionada com a inibição da apoptose ou morte celular programada, que ocorre em células normais. Foi demonstrado que os linfócitos leucêmicos apresentam um aumento da expressão da proteína Bcl-2, responsável pela inibição da apoptose nas células [15, 17]. As células B apresentam respostas inadequadas a mitógenos e aos fatores de crescimento. Devido a um excesso da produção monoclonal das células B de cadeias leves em relação às de cadeias pesadas formam-se quantidades menores de imunoglobulinas completas, resultando em imunodeficiências.

A função das células T apresenta-se sempre anormal na LLC, aparecem em número aumentado no sangue periférico, medula óssea e linfonodos de pacientes acometidos pela doença, sendo policlonais. A relação CD4/CD8 (células T auxiliares / células T supressoras) apresenta-se próxima da unidade ou invertida, por haver um aumento relativamente maior das células CD8 positivas. As células T apresentam uma resposta atenuada a mitógenos e células T no sangue total, reação de

---

<sup>1</sup>Terminal desoxinucleotidil transferase (TdT) é uma DNA polimerase primer-dependente capaz de catalisar repetitivas adições de unidades mononucleotídicas a partir de desoxinucleotídeos trifosfatados para as terminações 3' OH de DNA fita única ou dupla-fita [7].

<sup>2</sup> O antígeno de superfície CD5 é tipicamente encontrado nos linfócitos do tipo T, contudo, estudos verificaram que este antígeno é encontrado nas células leucêmicas da LLC tipo B [9, 24].

hipersensibilidade tardia diminuídas a antígenos de memória. Quando a doença avança, agravam-se ainda mais as anormalidades das células T [13, 15, 17].

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Aproximadamente 25% dos pacientes não possuem sinais atribuíveis à LLC por ocasião do diagnóstico. Em sua maioria, os pacientes são assintomáticos, sendo que a doença é diagnosticada quando se detecta linfocitose absoluta no sangue periférico durante a avaliação de outras doenças, ou quando o paciente é submetido a exames físicos de rotina [9, 15].

Sinais e sintomas inespecíficos como letargia, fadiga, perda do apetite, perda de peso, e menor tolerância ao exercício podem estar presentes. Febre, suores noturnos e infecções são manifestações incomuns, que se tornam mais proeminentes à medida que a doença evolui [9-15, 23].

Podem ocorrer infecções pulmonares na fase inicial da doença, sendo que à medida que a doença evolui, aumenta a frequência de neutropenias, deficiência de células T e hipogamaglobulinemia, resultando infecções por bactérias gram negativas, fúngicas e infecções virais (herpes zoster, herpes simples e citomegalovirus) [11, 15].

Pacientes sintomáticos, em sua maioria, apresentam linfonodos aumentados e esplenomegalia, sendo a hepatomegalia detectada em metade dos pacientes. Os linfonodos são pequenos, móveis e indolores, sendo os nódulos cervicais e supraclaviculares os mais comumente aumentados, podendo-se identificar também nódulos axilares e inguinais. Comumente a esplenomegalia é leve [9, 11].

Numa fase mais tardia da doença pode ocorrer infiltração significativa da pele, pálpebras, coração, pulmões, pleura ou trato gastrointestinal, sugerindo MALT ou leucemia das células do manto. É raro haver infiltração do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo que na presença desta os sintomas são decorrentes de infecções oportunistas, como criptococose ou listeriose [15].

A magnitude do comprometimento varia de um único linfonodo ou grupo de linfonodos até aumento de praticamente todos os linfonodos. Em estágios mais avançados pode-se verificar adenopatia maciça, levando à obstrução luminal (icterícia, uropatia, disfagia ou obstrução intestinal parcial). Pode ocorrer edema uni ou bilateral das pernas devido à obstrução do sistema linfático e/ou venoso. Um prognóstico sombrio é decorrente da presença de derrames pleurais e ascite [15].

## ACHADOS LABORATORIAIS

### **Sangue**

#### Eritrócitos e Plaquetas

Freqüentemente não há anemia nem trombocitopenia no momento do diagnóstico. Estas manifestações aparecem à medida que a doença progride devido à produção deficiente de células normais pela medula que vão sendo substituídas por células leucêmicas. A anemia hemolítica auto-imune se desenvolve em aproximadamente 10% dos pacientes; e a trombocitopenia é leve inicialmente, tornando-se severa com a progressão da doença [5, 25, 27].

A anemia (Hb < 11g/dL) foi observada em 15-20% dos pacientes na ocasião do diagnóstico, e trombocitopenia (plaquetas < 100.000/ $\mu$ L) em 10% dos casos. A anemia é normocítica normocrômica, a contagem de reticulócitos é normal, exceto se o paciente apresentar anemia hemolítica auto-imune (AHAI). O diagnóstico de AHAÍ é confirmado pelo teste de COOMBS direto positivo, reticulocitose e níveis séricos elevados de bilirrubina indireta. Pode-se verificar a trombocitopenia auto-imune através da positividade do teste para Anticorpos antiplaquetários [9, 14, 15, 27].

#### Linfócitos

A LLC caracteriza-se por linfocitose absoluta no sangue periférico, nível mínimo > 5.000/ $\mu$ L, porém mais comumente na faixa de 40.000 a 150.000/ $\mu$ L [15]. O diagnóstico deve ser considerado também em qualquer indivíduo com linfocitose persistente de causa desconhecida, que apresente uma ascendência gradual e contínua no número de linfócitos sanguíneos. O diagnóstico pode ser confirmado também através da positividade da natureza monoclonal da linfocitose.

Na maioria dos pacientes com LLC, as células leucêmicas têm um aspecto morfológico de linfócitos pequenos normais. Possuem citoplasma escasso, sem basofilia, núcleo pequeno com cromatina condensada e sem nucléolos [26].

Entre os linfócitos de aspecto normal, geralmente podem ser notados alguns um pouco maiores e nucleolados (pró-linfócitos) e restos nucleares de linfócitos amassados na distensão (*sombras* ou *manchas de Gumprecht*) um dado que não possui muita relevância para o diagnóstico [8].

### **Mielograma**

No desenvolvimento da LLC ocorre uma proliferação hiperplásica das células, na aspiração da medula óssea a proporção de linfócitos é superior a 30% e pode atingir até 100% em pacientes com LLC recém-diagnosticada.

São verificados quatro padrões de infiltração linfocítica no mielograma, estes resultam em valores prognósticos da doença:

- (1) – Nodulares: 15% dos casos;
- (2) – Intersticial: 30% dos casos;
- (3) – Nodular e Intersticial (misto): 30% dos casos e
- (4) – Difuso: 35% dos casos.

Nos estágios iniciais da doença, os pacientes apresentam os padrões 1, 2 ou 3; já o padrão difuso é geralmente verificado na doença mais avançada e determina um mau prognóstico, levando a uma menor sobrevida do paciente [9, 15, 27].

Não há necessidade de biópsia ou aspiração da medula óssea para a confirmação do diagnóstico de LLC, embora o padrão de infiltração proporcione prognósticos úteis [9, 15].

### **Reações Citoquímicas**

As células da LLC são PAS positivas. A PAS – Reação Periódico-Ácida de Schiff – é baseada no princípio de que o ácido periódico ( $\text{HIO}_4$ ) é um agente oxidante que converte hidroxigrupos de átomos de carbono adjacentes em aldeídos. Os dialdeídos resultantes são combinados com reagente de Schiff para dar um produto de coloração avermelhada. Ocorre uma reação positiva com polissacarídeos, mucopolissacarídeos e glicoproteínas. Nas células sangüíneas uma reação PAS positiva normalmente indica a presença de glicogênio [5].

Na LLC, LNHS, mononucleose infecciosa, os linfócitos podem apresentar número de grânulos PAS positivos aumentados

### **Citogenética**

Anormalidades citogenéticas na LLC incluem a trissomia do 12 (em 40% dos casos), anormalidades de 14q+ (em 25% dos casos) e no braço longo dos cromossomos 6, 11 e 13 [15]. Oitenta por cento dos casos apresenta deleção envolvendo a região 13q 1-4 (nesta região um gene pró-apoptótico, que determina a morte celular, é deletado). Quando há alteração no 17p 1-3 ocorre a deleção do



gene TP53 que exerce efeito onco supressor, interferindo na divisão celular [25, 26, 27].

### ***Marcadores Imunológicos***

Em aproximadamente 95% dos casos a LLC ocorre por transformação maligna de um único linfócito B e sua expansão clonal, e em aproximadamente 5% dos casos há envolvimento dos linfócitos T [9, 13].

Os linfócitos da LLC apresentam quantidades relativamente pequenas de imunoglobulinas de superfície e quantidades variáveis de imunoglobulinas citoplasmáticas. A maioria das células exibe uma única classe de cadeia pesada, comumente  $\mu$ . As imunoglobulinas de superfície e citoplasmática contêm cadeias leves  $\kappa$  ou  $\lambda$ , mas nunca ambas [9].

Os linfócitos B também apresentam uma série de marcadores, demonstrados através de marcadores monoclonais específicos: CD19, CD20, CD21 (receptor do EBV – C3d), CD23 e CD24, a maioria das células são também positivas para Ia (DR e DC), receptores Fc e receptores para eritrócitos murinos [9, 13, 17].

Uma característica única dos linfócitos B da LLC é a presença da molécula CD5. Esse antígeno está mais comumente associado aos linfócitos T maduros, expressando-se fracamente nos timócitos. Estudos recentes demonstraram pequenas subpopulações de linfócitos B normais carreando CD5 no baço fetal e periferia dos centros germinativos dos linfonodos adultos normais. Um maior número de linfócitos CD5 positivos foi identificado em camundongos padecendo de doenças auto-imunes, a partir daí, supõem-se que tais células sejam responsáveis pela produção de auto-anticorpos. As células CD5 positivas humanas podem ser estimuladas a secretar anticorpos anti-DNA e fatores reumatóides in vitro; e uma quantidade maior é detectada no sangue periférico de pacientes com artrite reumatóide e LES, por exemplo. Sendo assim sugere-se que as células CD5 positivas estejam envolvidas na patogênese dos fenômenos auto-imunes em casos de LLC [9].

### ***Anormalidades Funcionais***

As células da LLC apresentam anormalidades da motilidade da superfície celular devido aos baixos níveis de imunoglobulinas de superfície e deficiente cobertura pelas imunoglobulinas [9, 13].

A quantidade absoluta de linfócitos T pode estar significativamente aumentada na LLC tipo B não tratada e a relação entre linfócitos T helper e linfócitos T supressores poderá estar próximo da igualdade ou até invertida.

A citotoxicidade espontânea e dependente de anticorpos está reduzida, sugerindo anormalidade dos linfócitos, inclusive das células Natural Killer (NK). As funções dos linfócitos T e células NK podem estar suprimidas por fatores imunossupressores produzidos pelos linfócitos B da LLC [9].

Há hipogamaglobulinemia e agamaglobulinemia, principalmente em pacientes que possuem a doença por um período prolongado nos quais a doença está amplamente disseminada. A hipogamaglobulinemia em pacientes com LLC é pouco compreendida. O funcionamento prejudicado dos linfócitos B e anormalidades na relação entre linfócitos T auxiliares e linfócitos T supressores tem alguma participação. Foi demonstrado que as células NK derivadas da LLC suprimem a produção de imunoglobulinas por linfócitos B normais in vitro [9, 13].

## **PADRONIZAÇÃO DIAGNÓSTICA**

O Internacional Crônica Linfocit Leukemia (CLL) Workshop e o National Câncer Institute Working Group, grupos de trabalho em LLC, estipularam critérios para o diagnóstico da LLC.

Segundo o International CLL Workshop os critérios foram assim sumarizados:

1. Uma contagem absoluta sustentada de linfócitos no sangue periférico de  $10 \times 10^9/L$ ; sendo que a maioria das células são linfócitos de aspecto maturo;
2. Um aspirado de medula óssea que exhibe mais de 30% de linfócitos, entre todas as células nucleadas;
3. Uma maioria de linfócitos no sangue periférico com marcadores de linfócitos B.

O Internacional Workshop propôs que o diagnóstico de LLC deveria ser considerado como estabelecido se estivessem presentes os critérios 1 + 2 ou 3. Se a contagem de linfócitos no sangue periférico for inferior a  $10 \times 10^9/L$ , então tanto o critério 2 quanto o 3 deverão estar presentes, para o estabelecimento do diagnóstico [9].

Já o CLL Working Group, recomendou como diagnóstico para LLC, no mínimo, uma contagem de linfócitos no sangue periférico de  $5 \times 10^9/L$ , e que a maioria destas células expressem marcadores de linfócitos B, inclusive cadeias  $\kappa$  ou

$\lambda$ ; imunoglobulina de superfície de baixa densidade na superfície; presença de antígenos de diferenciação específicos para os linfócitos B (CD19, CD20 e CD24); ou CD5 na ausência de pan-marcadores de linfócitos T. A linfocitose deve ser persistente e 30% das células nucleadas da medula óssea devem ser linfócitos da LLC [9].

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Muitas patologias podem causar linfocitose, dentre elas podemos citar a coqueluche, linfocitose infecciosa, mononucleose (causadas por EBV e CMV), tuberculose, toxoplasmose, distúrbios inflamatórios crônicos e síndromes auto-imunes. Apesar dessas patologias apresentarem algumas semelhanças com a LLC, os quadros clínicos apresentam algumas diferenças que raramente são confundidas com os apresentados por pacientes com LLC. Muitos dos pacientes são mais jovens, apresentam febres e outros sintomas agudos, podem desenvolver outras manifestações clínicas (erupções cutâneas e sintomas articulares, por exemplo) raras na LLC. A linfocitose ( $<15.000/\mu\text{L}$ ) não é persistente. Estudos de imunofenotipagem estão auxiliando o clínico para o caso de haver qualquer dúvida quanto ao diagnóstico [9, 13, 15].

O diagnóstico diferencial mais difícil está relacionado com outros distúrbios linfoproliferativos como: leucemia pró-linfocítica (LPL), linfoma esplênico com linfócitos vilosos (LELV), fase leucêmica do linfoma das células do manto, macroglobulinemia de Waldenström e LLC das células T. Para que se realize o diagnóstico diferencial, muitos dependem em grande parte, dos aspectos histopatológicos e imunofenotípicos.

A LPL apresenta variantes de linfócitos B e T, caracterizada por células de aspecto menos maturo, com cromatina nuclear condensada e nucléolos proeminentes. Apesar de que os prolinfócitos possam ser encontrados no sangue periférico de pacientes com LLC, na LPL aproximadamente 30 a 50% dos linfócitos sangüíneos assumem características de prolinfócitos, o que não acontece na LLC. Leucometrias elevadíssimas  $>150 \times 10^9/\text{L}$  constituídas quase que inteiramente por prolinfócitos são achados comuns, as células expressam FMC7 e CD22 e não expressam CD5 [9]. A sobrevivência dos pacientes é menor que na LLC (média de 3 anos) e a resposta aos tratamentos habitualmente utilizados na LPL é baixa.

Observa-se que as imunoglobulinas de superfície das células são do tipo IgG e IgA ao contrário das encontradas nos linfócitos da LLC que são IgM e IgD.

A macroglobulinemia de Waldenström apresenta linfocitose geralmente moderadas, células com aspectos plasmocitóides e com citoplasma basofílico abundante. As células apresentam um pico monoclonal em IgM, o que não é verificado na LLC [9, 13, 15, 17].

O LLP (linfoma linfocítico pequeno) apresenta semelhanças entre os aspectos histopatológicos e imunofenotípicos com a LLC diferindo na ausência de linfocitose monoclonal absoluta no sangue periférico.

A tricoleucemia ou “Hairy Cell” assim denominadas por serem verificadas projeções citoplasmáticas pilosas na microscopia óptica de fase, ou microscopia eletrônica. Essa doença tem preponderância masculina, associação com pancitopenia e esplenomegalia evidente. É uma leucemia derivada de linfócitos B sendo raros os casos derivados de linfócitos T [9].

A LLC tipo T representa menos de 5% de todos os casos de LLC. Na Síndrome de Sezary<sup>3</sup>, as manifestações clínicas predominantes são eritrodermia esfoliativa crônica, com baixo número de células T monoclonais circulantes [15]. Outros distúrbios envolvendo as células T comprometendo o sangue periférico são leucemia-linfoma das células T do adulto e a linfocitose granular grande, a primeira está relacionada ao HTLV-1<sup>4</sup>, comum no Japão e Caribe, em que os pacientes apresentam lesões ósseas líticas e hipercalcemia. Na segunda, a contagem de linfócitos é geralmente baixa (< 5.000/μL), com fenótipos CD2+, CD3+, CD8+ e CD16+, seus pacientes apresentam esplenomegalia, neutropenia, sintomas e sorologia semelhantes à artrite reumatóide [9, 15]. Morfologicamente os linfócitos da LLC tipo T são praticamente indiferenciáveis dos encontrados na LLC tipo B. Um único aspecto clínico que os difere é que na LLC tipo T há um aumento da frequência do envolvimento cutâneo.

## **SISTEMAS DE ESTADIAMENTO**

Os sistemas de estadiamento de Rai e Binet são atualmente os mais utilizados na LLC [14]. Estes têm a finalidade de estimar a gravidade da doença e seu prognóstico, têm a vantagem de sua simplicidade, baixo custo e

---

<sup>3</sup> Distúrbio maligno das células T CD4 positivas relacionada com micose fungóide.

<sup>4</sup> Vírus da leucemia-linfoma das células T humanas

reprodutibilidade. Dentro dos estágios os resultados mostram-se variáveis, sendo que outros fatores prognósticos como o padrão histológico da medula óssea, proporcionam mais informações quanto ao prognóstico. Alguns estudos também sugerem que níveis séricos de  $\beta_2$ -microglobulina e de CD23 solúvel são mais fortemente preditivos do prognóstico que os estágios [15].

O sistema de estadiamento de Rai (1975), mais utilizado nos EUA, define cinco estágios, dividindo os pacientes em cinco grupos (0, I, II, III, IV), e toma por base a quantidade de tecido linfóide anormal e outras complicações hematológicas. Contudo, hoje em dia, o sistema de Rai apresenta uma versão modificada, que o divide em três estágios (Baixo, Intermediário e Alto). A tabela 01, apresentada a seguir, mostra o sistema de divisão por estágios de Rai e o sistema de Rai modificado.

**TABELA 01: Sistema de Divisão por Estágios de Rai**

Sistema Original	Aspectos Clínicos e Laboratoriais*	Sobrevida (meses)	Sistema de Rai Modificado Grupo de Risco
0	Linfocitose apenas no sangue e medula	>120	Baixo
I	Linfocitose + nódulos aumentados	95	Intermediário
II	Linfocitose + esplenomegalia e/ou hepatomegalia	72	Intermediário
III	Linfocitose + anemia (Hb<110g/L)	30	Alto
IV	Linfocitose + trombocitopenia (Plaquetas<100x10 <sup>9</sup> /L)	30	Alto

\*Nos estágios II a IV, o aumento dos linfonodos poderá estar presente ou ausente; nos estágios III e IV, a esplenomegalia e hepatomegalia não são aspectos essenciais.

Fonte: FOERSTER (1998, p.2249).

O sistema de estadiamento de Binet (1981), utilizado com mais frequência na Europa, define três estágios (A, B, C), sua classificação baseia-se no número de áreas envolvidas, nível de hemoglobina e contagem plaquetária. Para esta classificação são consideradas cinco áreas de envolvimento e estão assim distribuídas: três áreas de linfonodos (cervicais, axilares e inguinais uni ou bilaterais), baço e fígado. Os três estágios de Binet (A, B, C) são similares aos grupos constituídos pelo sistema modificado de Rai, tendo implicações prognósticas similares. O sistema de estadiamento de Binet está apresentado na tabela 02, que será explanado a seguir.

**TABELA 02: Sistema de Classificação em Estágios de Binet**

Estágio	Aspectos Clínicos	Sobrevida (meses)
A	Hb, $\geq$ 100g/L; Plaquetas, $\geq$ 100x10 <sup>9</sup> /L; e <três áreas envolvidas	>120
B	Hb, $\geq$ 100g/L; plaquetas, $\geq$ 100x10 <sup>9</sup> /L; e $\geq$ três áreas envolvidas	61
C	Hb, $\geq$ 100g/L; plaquetas, <100x10 <sup>9</sup> /L, ou ambos (independentemente das áreas envolvidas)	32

Fonte: FOERSTER (1998, p.2249)

O Internacional Workshop on CLL recomendou a integração dos dois sistemas, desta forma a junção dos dois sistemas ficou assim distribuída: Categoria A(0); A(I); B(I); B(II); C(III) e C(IV). Apesar desta recomendação, a maioria dos hematologistas dá preferência a um ou outro sistema separadamente.

Os pacientes com anemia e trombocitopenia (estágios III e IV de Rai; estágio C de Binet), apresentam mau prognóstico. Os que possuem apenas linfocitose (estágio 0 de Rai, alguns pacientes no estágio A de Binet) tem excelente prognóstico. Já o dos demais pacientes é heterogêneo, sendo que os que apresentam maior carga tumoral têm um mais grave. Quando os resultados dos estágios apresentam-se heterogêneos, os sistemas de estadiamento não se mostram úteis. Para tanto se criou uma forma “indolente” de LLC, um grupo de pacientes que apresentaram contagem de linfócitos < 30.000/ $\mu$ L; Hb > 11g/dL; plaquetas > 100.000/  $\mu$ L, menos de três áreas ganglionares afetadas e tempo de duplicação de linfócitos > 12 meses. Esses pacientes apresentam sobrevida igual a uma população de idade e sexo semelhantes [9, 13, 14, 15].

## **EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO**

Frequentemente o curso clínico dos pacientes com LLC é benigno e muitos pacientes permanecem assintomáticos durante anos, e isto é evidenciado pela sobrevida prolongada que estes pacientes apresentam. Devido a LLC afetar mais pacientes idosos, é comum que a causa morte destes seja atribuída a uma doença que coexiste com a LLC e não devido à LLC propriamente. Comumente a morte atribuível a LLC é causada por uma infecção descontrolada, resultante de quimioterapia mielotóxica, granulocitopenia ou à hipogamaglobulinemia [9].

O período médio de sobrevida a partir do diagnóstico de LLC é de cerca de 4 a 6 anos.

Vários dados contribuem para a avaliação prognostica de pacientes com LLC; além do impacto da carga tumoral e da função da medula óssea, outros fatores podem ser associados [9, 10, 15].

1. Padrão difuso de infiltração linfocítica, verificado na biópsia da medula óssea;
2. Cariotipagem anormal (trissomia do 12 ou múltiplas anormalidades cromossômicas);
3. Idade avançada;
4. Sexo masculino;
5. Níveis séricos elevados de timidino-quinase,  $\beta_2$ -microglobulina, ácido úrico, fosfatase alcalina ou LDH;
6. Tempo de duplicação dos linfócitos (< 12 meses);
7. Maior proporção de linfócitos grandes ou atípicos no sangue periférico;
8. Baixa resposta à terapia.

À medida que a patologia evolui, ocorre o agravamento do estágio e o paciente pode vir a desenvolver quadros mais graves, como leucemia pró-linfocítica (em aproximadamente 10% dos pacientes), linfoma das células grandes, ou leucemia mielomatosa ou linfocítica (raramente) que se constituem em fatores prognósticos graves. Múltiplas anormalidades cromossômicas estão relacionadas aos pacientes com LLC que passaram a desenvolver transformação linfomatosa das células grandes, conhecida também como “Síndrome de Richter<sup>5</sup>”, evento terminal em 5 – 10% dos pacientes [15]. Segundo KALIL AND CHESON (1999) aproximadamente 15% dos pacientes com LLC sofrem uma transformação para desordens mais agressivas, sendo na maior parte das vezes para LPL e Síndrome de Richter. Pacientes que desenvolvem infecções de repetição têm uma evolução menos satisfatória que outros.

Pacientes com linfocitose no sangue e medula, níveis normais de hemoglobina e plaquetas e linfadenopatia significativa (grupo de baixo risco) tendem a sobreviver quase tanto quanto indivíduos com as mesmas características sem a presença da LLC; aqueles com carga tumoral maior, que se enquadram no grupo de risco intermediário, tem uma média de sobrevida de aproximadamente 7 anos; já os

---

<sup>5</sup> Deve-se suspeitar de Síndrome de Richter sempre que houver uma única área de linfonodos ou aumento do baço na LLC, ou quando for observada uma deterioração clínica inexplicável [15]



que pertencem ao grupo de alto risco (anemia e trombocitopenia) tem uma sobrevida média de menos de 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>–anos [9].

Quanto às características funcionais, verificou-se que baixas relações CD4/CD8 e baixas percentagens de células NK indicaram o avanço da doença e mau prognóstico [9].

## TRATAMENTO

As metas da terapia para pacientes com LLC podem ser pré-determinadas através da formulação de planos de tratamento. Essas metas visam à cura, a melhora da sobrevida e qualidade de vida desses pacientes, também medidas de conforto e medidas paliativas da doença [23].

Frequentemente pacientes com LLC não requerem tratamento inicial. A terapia é indicada aos pacientes que desenvolveram sintomas sistêmicos (fadiga extrema, febre, suores noturnos, perda de peso); pioras nos quadros de anemia ou trombocitopenia, envolvimento progressivo da medula óssea ou uma etiologia auto-imune (não responsiva aos corticóides); esplenomegalia e linfadenopatia progressiva e maciça, ou um rápido tempo de duplicação dos linfócitos (< 6 meses, por exemplo) [9, 18, 23]. A linfocitose sem outros sintomas não é uma indicação para terapia, a menos que seja extrema [9].

De um modo geral, o tratamento fica reservado aos pacientes que se encontram nos estágios II e IV de Rai (alto risco) ou estágio C e, por vezes, no estágio B, segundo o sistema de Binet. Contudo, ainda não foram identificados programas terapêuticos ótimos para os pacientes com LLC e as remissões permanentes são raras.

Os agentes terapêuticos utilizados no tratamento da LLC têm incluído:

- Ø *Agentes Quimioterápicos: Agentes Alquilantes*: Clorambucil (com ou sem um agente corticóide); ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (terapia COP); ciclofosfamida, dexorrubicina, vincristina e prednisolona (terapia CHOP);
- Análogos das Purinas*: Fludarabina, Cladribina e pentostatina;
- Ø *Agentes Corticosteróides*: prednisolona e prednisona, principalmente;
- Ø *Radioterapia*
- Ø *Esplenectomia*
- Ø *Anticorpos monoclonais*: Rituximab e Alemtuzumab;
- Ø *Transplante de Medula Óssea (TMO)*: TMO autólogo e TMO alogênico.



A seguir, serão explanados pormenorizadamente cada forma de terapia utilizada para o tratamento da LLC.

### ***Agentes Quimioterápicos (Quimioterapia)***

Fazem parte desta forma de terapia os agentes alquilantes, análogos das purinas e agentes corticosteróides.

Os agentes alquilantes e análogos das purinas são os agentes mais importantes avaliados para o tratamento da LLC.

#### **Agentes Alquilantes**

Clorambucil e ciclofosfamida são os principais representantes deste grupo de drogas. Esses dois agentes, associados ou não a corticosteróides, têm sido efetivos no controle da doença na maioria dos pacientes; em alguns estudos a terapia foi associada a um aumento da sobrevida [9]. O Clorambucil tem sido o agente alquilante mais comumente usado na LLC, sendo que a ciclofosfamida tem sido a droga de escolha para os pacientes não responsivos ou intolerantes ao clorambucil [14].

*Clorambucil:* É administrado numa dose diária de 0,1mg/Kg ou 0,4mg/Kg a cada duas semanas. A terapia com grandes doses intermitentes de clorambucil foi considerada tão efetiva quanto às doses diárias, e está associada ainda a uma menor hematotoxicidade. Para pacientes de alto risco, a dose é aumentada em incrementos de 0,1mg/Kg a cada curso terapêutico, até que se verifique a mielossupressão induzida pelo medicamento. A associação do clorambucil (6mg/dia) à prednisona (30mg/dia) durante seis semanas representou um aumento da frequência da resposta e o número de pacientes vivos após dois anos de tratamento em comparação com a terapia de clorambucil administrado isoladamente. A administração mensal de clorambucil com pulsos de prednisona levou a um prolongamento da sobrevida dos pacientes, quando comparada à administração diária de clorambucil juntamente com a prednisona. A adição de agentes corticóides aos alquilantes é benéfica no tratamento de pacientes com trombocitopenia ou hemólise imune [6, 9]. Estudos têm avaliado o papel de altas doses de clorambucil na LLC. Um total de 279 pacientes foi escolhido aleatoriamente para serem submetidos a altas doses de clorambucil (15mg diariamente) ou doses intermitentes de clorambucil (75mg a cada quatro semanas) com prednisolona. Pacientes

recebendo tratamento com doses altas contínuas alcançaram uma alta taxa de remissão (70% versus 30%) e longa média na sobrevida (6 anos versus 3 anos)[10].

*Ciclofosfamida*: é administrada em doses diárias de 1 a 2mg/Kg, devendo ser monitorado os níveis de eritrócitos, plaquetas e neutrófilos, sendo necessário descontinuar o tratamento caso se verifique um declínio significativo nos níveis destas células. Esta droga tem sido utilizada amplamente no tratamento da LLC, diferindo muito pouco do clorambucil em termos de eficácia.

Outras terapias mais agressivas baseadas na combinação de drogas também foram testadas para o tratamento da LLC, sendo que sempre se leva em consideração a melhora na sobrevida dos pacientes e o grau de toxicidade do tratamento. Estas combinações foram comparadas ao uso de clorambucil e prednisona, ou clorambucil isoladamente.

A comparação da terapia intermitente COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) em relação à terapia apenas com clorambucil não detectou diferenças na sobrevida ou progressão da doença. A comparação da terapia COP à terapia de clorambucil e prednisona apresentou os mesmos resultados em relação à resposta e às percentagens de sobrevida, contudo observou-se que os pacientes submetidos à terapia COP apresentaram maior toxicidade, sendo relatadas mortes de pacientes devido a infecções [9, 10].

CHOP (ciclofosfamida, dexorubicina, vincristina e prednisona) é outro regime terapêutico formulado em que se adiciona a dexorubicina ao regime COP. Segundo alguns autores, a adição dessa droga ao regime COP pode proporcionar outros benefícios aos pacientes com a doença grave ou refratária. O French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia realizou a comparação dos regimes COP e CHOP em 59 pacientes previamente não tratados, com a doença no estágio C de Binet. Comparando-se os regimes, verificou-se que após dois anos de tratamento o regime CHOP apresentou um percentual de melhor sobrevida se comparado com o regime COP. Contudo esses dados não são considerados reais, pois se chegou à conclusão de que as doses do regime COP administrada nessa pesquisa foi relativamente baixa. Apesar desses resultados, o regime CHOP continua em estudo [9, 10, 14].

Outros regimes terapêuticos citotóxicos intensivos foram expostos, contudo não apresentaram resultados promissores. Dentre estes regimes terapêuticos pode-se citar:

- Ø Programa M2: ciclofosfamida, BCNU, melfalan e prednisona;
- Ø POACH: prednisona, vincristina, ara-C, ciclofosfamida e dexorrubicina.

### Análogos das Purinas

*Fludarabina*: é um nucleosídeo análogo resistente da adenosina deaminase (ADA) derivado do 5'-fosfato da ara-A. A fludarabina administrada intravenosamente é um agente quimioterápico relativamente novo, e está sendo utilizado por pacientes com LLC que não tem respondido adequadamente aos agentes alquilantes ou que tem apresentado progressão da doença [12]. Administrada em doses de 25 a 30mg/m<sup>2</sup>/dia durante cinco dias, repetidas em intervalos de quatro semanas. Um regime alternativo é a administração de uma dose de ataque de 20mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia, seguida por infusão após 48 horas de 30mg/m<sup>2</sup>/dia, repetido após quatro semanas. Sua toxicidade está relacionada à mielossupressão e infecções como pneumonia e septicemia, particularmente quando os pacientes têm sido tratados previamente com agentes alquilantes, e raramente náuseas, vômitos ou neuropatia [9, 13]. Devido aos bons resultados apresentados frente à melhoria da sobrevida, a fludarabina é considerado o agente mais ativo para o tratamento da LLC dentre os utilizados na primeira linha de tratamento da LLC [14].

Segundo algumas pesquisas, a fludarabina produziu remissão completa em 30% dos pacientes não tratados e em 10% dos tratados anteriormente com agentes alquilantes. Constatou-se também que o tratamento com a fludarabina proporcionou uma maior taxa de remissão completa, e um maior tempo de progressão da doença quando comparado com terapias com clorambucil ou com o esquema COP, contudo os pacientes tratados com clorambucil apresentam menores riscos de infecção [10, 15, 19].

Pesquisas realizadas com fludarabina concluíram que a adição de Rituxan® (anticorpo monoclonal) à terapia de fludarabina parece aumentar a sobrevida dos pacientes quando usados como terapia inicial para LLC. Entretanto triagens adicionais são necessárias para avaliar a associação de fludarabina com Rituxan® para que se possam determinar fielmente os benefícios clínicos da associação [2].

*Cladribina (2'clorodesoxiadenosina; 2-CdA)*: Usa-se frequentemente a dose de 0,05-0,2mg/Kg (2-8mg/m<sup>2</sup>) intravenosamente durante cinco dias, também se utilizam terapias de sete dias com perfusão contínua. O uso de cladribina em pacientes não tratados resultou uma taxa de remissão global (remissão completa + remissão parcial = TRG) de aproximadamente 75%, com remissão completa (RC) de 38%, e

duração de resposta de 2 anos. Um estudo realizado comparando a associação de cladribina + prednisolona vs. Clorambucil + prednisolona, mostrou que a primeira associação apresentou uma maior TRG, taxa de RC e sobrevida livre de progressão, mas não apresentou vantagens na sobrevida geral. Sessenta e sete por cento dos pacientes resistentes ao clorambucil apresentaram resposta para o uso da cladribina [10, 19]. A toxicidade mais importante relatada devido ao uso desta droga é a mielossupressão, sendo freqüentes o desencadeamento de infecções [9, 22]. O efeito imunossupressor do 2-CdA é intenso e prolongado, ocorrendo queda no número de linfócitos totais, especialmente dos linfócitos T CD4+. A recuperação média dos níveis de linfócitos T CD4+ pode ocorrer em até 24 meses, e dos CD8+ por volta dos três meses, resultando na queda da relação CD4/CD8 [20].

*Pentostatina (2'desoxicoformicina, dCF)*: é uma agente inibidor da adenosina desaminase, utilizada em transtornos linfoproliferativos como a tricoleucemia; tem também apresentado eficácia no tratamento da LLC, pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outras drogas. Geralmente são administradas doses de 4mg/m<sup>2</sup> em semanas alternadas [9].

Segundo KALIL AND CHESON (1999), em uma triagem realizada com 13 pacientes não tratados anteriormente, seis destes apresentaram remissão parcial, nenhum apresentou remissão completa e obteve-se um critério de resposta de 46%. Acredita-se que o padrão de resposta da pentostatina em pacientes com LLC parece ser menor se comparado ao padrão de resposta dos pacientes tratados com fludarabina.

O tratamento associado da pentostatina a outros fármacos tem se mostrado menos agressivo aos pacientes, como por exemplo, o efeito mielossupressor é menor que a mielossupressão desenvolvida através do tratamento com a fludarabina. A associação da pentostatina com ciclofosfamida apresentou resposta em mais de 70% dos pacientes previamente tratados, com toxicidade aceitável [4]. Dentre os efeitos a esse agente estão infecções, mielossupressão, náuseas, vômito e prurido [1, 9, 13].

### **Corticóides**

O uso de agentes corticóides tem sido reservado aos pacientes com LLC e concorrente dos fenômenos de auto-imunidade. Os corticóides têm limitado

ativamente esses agentes e são associados à toxicidade substancial, incluindo infecções oportunistas e osteopenia [14].

O desenvolvimento de anemia, trombocitopenia ou neutropenia, juntamente com infecções, são fatores que constituem indicação para terapia antileucêmica sistêmica, a não ser que seja detectada uma causa auto-imune da citopenia (COOMBS direto positivo, Anticorpos plaquetários ou antineutrofílicos). Para as infecções, procura-se iniciar primeiramente o uso de corticóides, como a prednisona e prednisolona, por exemplo, antes de se iniciar a terapia citotóxica.

Segundo KEATING (2001), a dose de administração é de 60 a 100 mg/dia; se não houver resposta em três a quatro semanas indica falha do tratamento devendo-se reduzir as doses gradualmente no decorrer de uma a duas semanas. Quando há resposta, a dose deve ser reduzida em 25% a cada semana durante quatro semanas. Pacientes que não apresentam sucesso com a terapia corticóide, geralmente respondem bem à esplenectomia, e em algumas vezes, à terapia intravenosa com altas doses de imunoglobulinas ou de ciclosporinas.

### ***Radioterapia***

Na LLC, a radioterapia está restrita à irradiação externa das massas localizadas dos linfonodos ou da esplenomegalia decorrente da quimioterapia utilizada. O uso da leucoferese e irradiação extracorpórea do sangue podem diminuir a carga tumoral, e em algumas vezes, aumentar os níveis de hemoglobina e a contagem de plaquetas em pacientes com LLC [15]. Esta modalidade de terapia também reduz o número de linfócitos sangüíneos e as dimensões dos linfonodos, baço e fígado na maioria dos pacientes [9].

#### **Irradiação Esplênica**

Esta forma de radioterapia foi a primeira apresentada no tratamento da LLC em 1903 [10]. Por muitos anos, ela permaneceu como avaliação única na terapia antineoplásica para leucemias. Com o advento da quimioterapia, ela tem sido restrita ao tratamento de pacientes com esplenomegalia sintomática não responsivos à quimioterapia, e quando a esplenectomia é contra-indicada. A duração da resposta corresponde ao período de 7 a 18 meses, aproximadamente [19].

Segundo FOERSTER (1998), em uma avaliação, a irradiação esplênica produziu percentagens de sobrevida comparáveis às obtidas com o clorambucil ou regime COP em pacientes nos estágios III e IV de Rai. Dentre os efeitos adversos

estão presentes cansaço, náuseas, neutropenia e trombocitopenia transitórias [10, 19].

### **Irradiação Extracorpórea:**

Esta modalidade de radioterapia está destinada, na grande maioria das vezes, aos casos de grandes massas ganglionares, com baixas doses de radiação [10, 19]. Doses espaçadas de irradiação extracorpórea parece ser uma forma promissora de terapia. Isso ficou demonstrado através de um estudo realizado em pacientes com evidências de progressão da doença, os quais foram submetidos a frações diárias de 5 a 10 radiações três a cinco vezes por semana. Dos 48 pacientes, 80% apresentaram uma resposta favorável ao tratamento, 1/3 apresentou remissão completa da doença, sendo que alguns destes últimos pacientes apresentaram anemia branda e trombocitopenia. Essa forma de terapia também proporcionou que os níveis de imunoglobulina retornassem ao normal na maioria dos pacientes com remissão completa [9].

### ***Esplenectomia***

Esse procedimento é utilizado principalmente no tratamento da trombocitopenia ou anemia hemolítica auto-imune, também para os casos de esplenomegalia maciça sintomática e citopenias refratárias (citopenias auto-imunes e hiperesplenismo) [9, 10, 19].

São poucos os estudos realizados fazendo a comparação da esplenectomia com outras formas de tratamento da LLC. Um estudo de caso controle foi realizado e comparou 55 pacientes submetidos à esplenectomia com 55 pacientes tratados com fludarabina, os resultados obtidos não apresentaram melhora da sobrevida dos pacientes em nenhum dos casos [10].

Outro estudo foi realizado, compreendendo mais de 40 pacientes, a mortalidade operatória foi de 1,5 a 9%, com uma morbidade (principalmente infecções) de 26 a 54%. Muitos dos pacientes submetidos à esplenectomia (sendo que muitos apresentaram resistência ao uso de drogas) apresentaram uma amenização do quadro de anemia e trombocitopenia, as respostas foram de 50-77% e 61-88%, respectivamente. As respostas são consideradas duradouras, frequentemente pelo período de aproximadamente três anos [9, 10, 19]

### ***Anticorpos Monoclonais***

Rituximab e Alemtuzumab, anticorpos monoclonais dirigidos contra CD20 e CD52, respectivamente, têm demonstrado atividade significativa na LLC e estão sendo avaliados atualmente em combinação com outros agentes [3, 23].

#### *Rituximab*

A terapia com este agente induz, em curto prazo, remissões parciais breves em pacientes não tratados. Atualmente se avalia o seu uso como terapia de manutenção [10, 19].

Tratamentos utilizando altas doses de rituximab têm apresentado eficácia limitada na LLC. Este agente tem sido adicionado à fludarabina, à associação fludarabina e ciclofosfamida (FCR), bem como à associação pentostatina e ciclofosfamida (PCF). A adição de rituximab à fludarabina tem apresentado altas taxas de respostas globais e altos índices de remissão completa, bem como aumento do tempo de sobrevida em pacientes não tratados. O regime FCR tem apresentado altas taxas de remissão completa em pacientes não tratados e em pacientes com LLC recidivante. O rituximab apresenta um grau de toxicidade relativamente baixa, por este motivo, está assumindo um importante papel no tratamento da LLC. Os efeitos colaterais da terapia incluem infecções e citopenias; a profilaxia com antibióticos para herpes simplex, fungos e bactérias é recomendada [1, 4, 10, 19].

#### *Alemtuzumab*

A dose utilizada é de 30mg três vezes por semana, por via intravenosa, durante 12 semanas, em infusão de duas horas [3]

A terapia com alemtuzumab, utilizado na primeira fase do tratamento da LLC, produz altas taxas de remissão total (TRT), não obstante, até o momento, os seguimentos realizados tem sido breves e não se tem demonstrado que seus benefícios superem os de outras terapias convencionais [10]. Em 10% dos pacientes tratados foi verificado reativação por citomegalovirus (CMV). Para a segunda fase do tratamento, a administração de alemtuzumab em pacientes refratários a fludarabina produziu TRT de 39%, com prolongamento da sobrevida [19].

Os principais efeitos colaterais deste medicamento observam-se em cerca de 90 % dos casos, e estão relacionados com a via de administração, são verificados



freqüentemente nas primeiras aplicações e minimizados quando a administração é realizada inicialmente em doses reduzidas ou quando se utiliza a via subcutânea [3]. Este agente foi abandonado devido a sua excessiva toxicidade, mielossupressão e infecções. Rach cutâneo, febre e hipotensão estão sendo associados com a administração intravenosa do anticorpo [1, 3, 22]. A regressão do tumor se apresenta mais evidentemente no sangue periférico que na medula óssea e baço, e raramente nos linfonodos [14].

### ***Transplante de Medula Óssea (TMO)***

Tanto o TMO autólogo quanto o TMO alogênico tem sido avaliado em pacientes com LLC.

#### *TMO Autólogo*

O TMO autólogo em LLC é limitado, pois a média de idade dos pacientes acometidos desta doença é mais alta que a idade considerada aceitável para este tipo de transplante. Entretanto alguns estudos têm sugerido que o melhor momento para se realizar o TMO autólogo seria no curso precoce da doença, contudo esta possibilidade é ainda considerada investigativa e pode ser restrita à triagem clínica. Os melhores resultados têm sido vistos em pacientes com doença responsiva e baixa carga tumoral [4, 14]

#### *TMO Alogênico*

Este tipo de transplante é considerado uma opção viável para pacientes jovens com LLC, particularmente se eles não tiverem respondido ao tratamento com agentes alquilantes e/ou análogo nucleosídeo e se apresentam em um estágio avançado da doença [4, 19]. Dados demonstram uma remissão completa acima de 70% em uma maioria de pacientes com a doença avançada [4]. Os resultados parecem ser melhores em pacientes com mutação do gene IgVH, e nos que receberam tratamento de preparação baseada na irradiação corporal total [19].

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir desta breve revisão sobre a LLC, pôde-se observar que a LLC é uma neoplasia envolvendo linfócitos monoclonais, de aspecto maduro, principalmente do



imunofenótipo das células B, que invadem o sangue, medula óssea, linfonodos, baço, fígado e outros órgãos; é uma doença mais cumulativa que proliferativa, em que as células leucêmicas apresentam dificuldade em sair do sangue periférico acometendo principalmente pessoas de mais idade (acima dos 60 anos de idades), sendo rara em indivíduos mais jovens e afeta homens numa proporção de 2:1 em relação às mulheres.

Desconhece-se a real causa da doença, mas algumas suposições foram avaliadas e associam a doença com agentes químicos, radiação, fatores genéticos, anormalidades cromossômicas e anormalidades cariotípicas.

As células leucêmicas são homogêneas, expressam imunoglobulinas de baixa intensidade, principalmente IgM e IgD de um único fenótipo de cadeias leves  $\kappa$  ou  $\lambda$ , apresentam antígenos de superfície celular específicos, e uma das peculiaridades destas células leucêmicas é de apresentarem em sua superfície antígenos CD5. A função das células T apresenta-se sempre anormal, sendo que a relação CD4/CD8 mostra-se próxima da unidade ou invertida.

Na grande maioria das vezes, os pacientes com LLC são assintomáticos no momento do diagnóstico, sendo que a doença pode ser detectada numa avaliação clínica de rotina. Em seu estágio precoce, sinais e sintomas inespecíficos podem estar presentes (letargia, fadiga, perda de peso e do apetite); à medida que a doença evolui outros sintomas podem estar relacionados como febre, infecções, linfonodos aumentados, esplenomegalia e hepatomegalia.

A confirmação diagnóstica se dá a partir de uma contagem de linfócitos no sangue periférico acima de  $5.000/\text{mm}^3$ , linfocitose persistente de causa desconhecida, monoclonalidade dos linfócitos e um mielograma com uma contagem de linfócitos de 30%. Inicialmente, não há anemia nem trombocitopenia e à medida que a doença evolui esses achados laboratoriais vão aparecendo; dependendo do grau de infiltração medular, pode-se avaliar o prognóstico da doença. Outros achados laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico da LLC, tais como: citogenética, citoquímica e marcadores imunológicos.

Quanto ao diagnóstico diferencial é de suma importância salientar a diferenciação da LLC em relação a outros distúrbios linfoproliferativos, principalmente, leucemia pró-linfocítica, linfoma esplênico com linfócitos vilosos, LCP, fase leucêmica do linfoma das células do manto, macroglobulinemia de Waldenström, e LLC das células T.

Em relação aos Sistemas de Estadiamento, pode-se destacar o sistema de Rai e o sistema de Binet, e estes são de fundamental importância, pois a partir destes sistemas pode-se avaliar o prognóstico dos pacientes com LLC. O sistema de Rai divide os pacientes em cinco grupos (0, I, II, III, IV) e o de Binet divide os pacientes em três estágios (A, B e C).

Apesar da LLC não possuir cura, é considerada uma doença benigna, uma vez que muitos dos pacientes morrem da LLC propriamente, mas sim de uma doença desenvolvida concomitantemente com a LLC. Vários fatores contribuem para a evolução e avaliação prognostica da doença, dentre eles a carga tumoral, grau de infiltração da medula óssea, cariotipagem anormal, idade avançada, sexo masculino, níveis séricos aumentados  $\beta_2$ -microglobulina, ácido úrico, fosfatase alcalina e LDH, tempo de duplicação linfocitária e resposta precária ao tratamento.

Podem-se destacar algumas formas terapêuticas utilizadas para o tratamento desta doença, dentre elas a quimioterapia (agentes alquilantes, análogos das purinas e corticosteróides), radioterapia, esplenectomia, o uso de anticorpos monoclonais e o transplante de medula óssea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBOTT, B. L. Chronic Lymphocytic Leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. **The Oncologist**, vol. 04(01): 21-30, 2006.
2. ADDITION of Rituxan® to Fludara® may Improve Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponível em:

- <[http://patient.cancerconsultants.com/leukaemia\\_cancer\\_news.aspx?id=17888](http://patient.cancerconsultants.com/leukaemia_cancer_news.aspx?id=17888)>  
Acessado em: jan. 2005.
3. CARRIÇO, M. K. S.; GADELHA, M. I. P. Alemtuzumab (Campath-1H) para Tratamento da Leucemia Linfóide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**. vol. 49(02): 121-125, 2003.
  4. CORTES, J. E.; O'BRIEN, S.; WEISS, M. A. Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponível em: <<http://www.cancernetwork.com/handbook/pdf/34CLL.pdf?>> Acessado em: mar. 2005.
  5. DAVEY, F. R.; HUTCHISON, R.E. Doenças Leucocitárias. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 19 ed. São Paulo: Manole, 1999.
  6. DRAKE, W. M. et al. Acute Polyneuropathy with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Paraproteinaemia: response to chlorambucil and prednisolone. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 64 (1998), 564-565.
  7. ENZIMAS para Biologia Molecular. Disponível em: <[http://www.bioagency.com.br/catalogos/04\\_enzimas\\_2004.pdf](http://www.bioagency.com.br/catalogos/04_enzimas_2004.pdf)> Acessado em: mar. 2006.
  8. FAILACE, R. **Hemograma**: manual e interpretação. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
  9. FOERSTER, J. Leucemia Linfocítica Crônica. In: LEE, G. R. et al. **Wintrobe**: hematologia clínica. v. 02. 1 ed. São Paulo: Manole, 1998.
  10. GUIDELINES on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. **British Journal of Haematology**, 125 (2004). Disponível em: <[http://bcshguidelines.com/pdf/chronicLL\\_050504.pdf](http://bcshguidelines.com/pdf/chronicLL_050504.pdf)> Acessado em: jan. 2005.
  11. HILLMAN, R. S.; AULT, K. A. **Hematology**: in clinical practice. 3 ed. United States of América: McGraw-Hill, 2002.
  12. HYDE, C. et al. Fludarabine as second-line therapy for B cell Chronic Lymphocytic Leukaemia: a Technology Assessment. **Health Technology Assessment**, vol. 06(02), 2002.
  13. JOHNSTON, J. B. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: LEE, G. R. et al. **Wintrobe's Clinical Hematology**. v. 02. 10 ed. Canadá: Williams & Wilkins, 1999.
  14. KALIL, N.; CHESON, B. D. Chronic Lymphocytic Leukemia. **The Oncologist**, vol. 04(05): 352-369, 1999.

15. KEATING, M. J. As Leucemias Crônicas: LLC. In: GOLDMAN, M. D.; BENNETT, J. C. **Cecil**: Tratado de Medicina Interna. v. 01. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
16. LEE, G. R. et al. **Wintrobe**: Hematologia Clínica. v. 02. 1 ed. São Paulo: Manole, 1998.
17. LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia**: propedêutica e clínica. 2 ed. São Paulo: Medsi, 1999.
18. MONTSERRAT, E. Significación Biológica y Marcadores Prognósticos de la Leucemia Linfática Crônica y Entidades Relacionadas. Disponível em: <<http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap4/default.htm>> Acessado: fev. 2006.
19. OSCIER, D.; FEGAN, D.; HILLMEN, P. Guia para el Diagnóstico y el Manejo de la Leucemia Linfocítica Crônica. **British Journal of Haematology**, 125 (2004), 294-317.
20. PAULA, E. V. et al. Múltiplas Infecções Oportunistas em um paciente com Leucemia Linfocítica Crônica Tratado com Cladribina. **Revista Brasileira de Hematologia**, vol. 22(03): 420-423, 2000.
21. RAPAPORT, S. I. **Introdução à Hematologia**. 2 ed. São Paulo: Roca, 1990.
22. SALA, M. L. et al. Hematologia Clínica. Disponível em: <[http://www.cdf.sld.cu/Farmácia%20hospitalaria/T.2\\_10%20Hematologia%20clinica.pdf](http://www.cdf.sld.cu/Farmácia%20hospitalaria/T.2_10%20Hematologia%20clinica.pdf)> Acessado em: fev. 2005.
23. SOBECKS, R. M.; THEIL, K. Chronic Leukemias. Disponível em: <<http://www.clevelandclinicmeded.com/disease/management/hematology/chleuk/chleuk.htm>> acessado em: jan. 2005.
24. STITTES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLOW, T. G. **Imunologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
25. UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARIANA (UNISUL). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. **Hematologia Clínica**. Tubarão, [2001].
26. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA (UFSM). Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Curso de Pós-Graduação em Laboratório Clínico II. **Hematologia Clínica**. Santa Maria, [2004].
27. WALLACH, J. **Interpretação de Exames de Laboratório**. 7 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.