

## LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA<sup>1</sup>

### *ACUTE PROMIELOCYTIC LEUCEMY*

**Aline Kotowski<sup>2</sup>, Greice Ane Monteiro<sup>2</sup> e  
Maria do Carmo dos Santos Araújo<sup>3</sup>**

#### **RESUMO**

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo da LMA onde ocorre uma proliferação clonal de promielócitos anormais associados à translocação t(15,17) (q22;q21). Apresenta-se como uma patologia multifacetada com significativas alterações clínicas e laboratoriais. Por meio da análise de um caso clínico, analisaram-se as manifestações clínicas e os exames laboratoriais, desde o diagnóstico até a remissão completa do paciente, perpassando pelas diferentes fases do tratamento com ATRA, associado à quimioterapia, e ao trióxido de arsênico.

**Palavras-chave:** Leucemia, Leucemia Promielocítica Aguda, ATRA, Trióxido de Arsênico.

#### ***ABSTRACT***

*The Acute Promyelocytic Leucemy (APL) is a subtype of LMA in which there is a clone proliferation of abnormal promyelocytes associated to translocation t(15,17) (q22;q21). It appears as a multi-face pathology with significant clinical and laboratorial alterations. This study analyzed, through an assessment of a clinical case, the clinical manifestations and the laboratory exams, from the diagnosis to the complete remission of the patient, going through all the different phases of the treatment with ATRA, associated to chemical therapy and the tri-oxide of arsenic.*

**Keywords:** *Leucemy, Acute Promyelocytic Leucemy, ATRA, Tri-Oxide of Arsenic.*

<sup>1</sup> Trabalho de Iniciação Científica - UNIFRA.

<sup>2</sup> Acadêmicas do curso de Farmácia - UNIFRA.

<sup>3</sup> Orientadora - UNIFRA.

## INTRODUÇÃO

Leucemia é uma doença clonal maligna que se caracteriza por apresentar um crescimento descontrolado de células da medula óssea. Os principais sintomas da leucemia decorrem do acúmulo dessas células na medula óssea, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), dos glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias). Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação da leucemia. As células afetadas podem ser da linhagem mieloide e/ou linfóide.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide. Sendo a leucemia promielocítica aguda (LPA) um subtipo da LMA, também conhecida como LMA-M3 segundo a classificação Franco Américo Britânica (FAB), em que ocorre uma proliferação clonal de promielócitos anormais, associada à translocação dos cromossomos 15 e 17, t(15;17)(q22;q21) (SAGRILLO et al., 2005).

A LPA ou LMA-M3 corresponde de 10% a 15% das leucemias mieloides agudas. Os promielócitos anormais têm núcleo excêntrico, abundantes granações no citoplasma. Caracterizam-se, também, pela presença de múltiplos bastonetes de Auer no citoplasma, formando feixes, dando a essas células a denominação de “Faggot cells” (células com maços ou feixes) (ZAGO et al., 2004).

Em 1991, descobriu-se que a translocação cromossômica encontrada nos casos de LPA, t(15;17)(q22, q21), causava a fusão do gene do receptor do ácido trans-retinóico alfa (RARA) ao chamado gene da leucemia promielocítica (PML) no cromossomo 15, produzindo uma proteína de fusão, a PML-RARA. Esses dados sugeriam que a perda da função normal do gene deveria ser a causa responsável pelo desenvolvimento da LPA. A translocação t(15;17) que afeta o gene PML no cromossomo 15q22 representa a base molecular de cerca de 98% dos casos de LPA. Casos de LPA que não apresentam alterações citogenéticas detectadas pelos métodos clássicos apresentarão o rearranjo PML-RARA em nível molecular (ALBERTO, 2000).

Na maioria dos casos, esse tipo de leucemia responde ao tratamento com uma medicação derivada da vitamina A, o ácido All- trans-retinóico (ATRA), por via oral associado à quimioterapia endovenosa com antracíclico. Como possível efeito colateral do tratamento, tem-se a síndrome ATRA que deve ser prontamente diagnosticada e tratada, pois poderá levar o paciente a óbito (SAGRILLO et al., 2005).

O trióxido de arsênio também é utilizado no tratamento da LPA e tem se mostrado capaz de induzir remissão naqueles pacientes que apresentam recorrência da LPA após o tratamento com o ATRA (GARICOHEA, 1997).

A Leucemia Prómielocítica apresenta-se como uma patologia multifacetada, com significativas alterações clínicas e laboratoriais. Outros fatores relevantes são os quimioterápicos usados e seus mecanismos de ação. Assim, neste estudo procurou-se associar as manifestações clínicas e laboratoriais com a ação farmacológica dos diferentes quimioterápicos usados no decorrer do tratamento de um paciente com Leucemia Promielocítica.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

### **LEUCEMIA**

Leucemia é uma doença clonal maligna que se caracteriza por apresentar um crescimento descontrolado de células da medula óssea. As leucemias são divididas em agudas e crônicas, mieloides ou linfoides, conforme a linhagem celular envolvida.

### **LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

A leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia não linfocítica aguda é uma doença clonal do tecido hematopoético caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide, que ocasiona uma produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais (ZAGO et al., 2004).

Estudos epidemiológicos sugerem que fatores ambientais, ocupacionais e genéticos são importantes na patogênese da LMA. Percentagens de incidência são maiores nos países desenvolvidos e em cidades industrializadas. LMA responde por 12% dos casos de leucemia em crianças com até 10 anos de idade, 28% entre os 10 e 15 anos e em adultos por 80% a 90% dos casos de leucemia aguda. Fatores genéticos, como síndromes caracterizadas por anormalidades ou instabilidade cromossômica, implicam no desenvolvimento da LMA (LEE et al., 1998).

Fatores ambientais também podem ter alguma causa na patogênese da LMA. O benzeno é um leucemógeno bem conhecido, portanto, operários que trabalham em locais que utilizam o benzeno para algum procedimento podem

apresentar um maior risco de desenvolver uma LMA. A radiação ionizante é também leucomogênica; boa parte dos dados deriva-se de sobreviventes japoneses da bomba atômica. O fumo foi também associado à leucemia. Aumento no número das trocas de cromátides-irmãs em linfócitos e um crescimento da mutagenicidade da urina de fumantes indicam alterações cromossômicas que poderiam levar à leucemia. Certos medicamentos foram ligados à LMA; a evidência mais convincente envolve o uso de agentes antineoplásicos, particularmente os agentes alquilantes, que sabidamente lesam o DNA (LEE et al., 1998).

A LMA apresenta oito subtipos diferentes:

- M0 e M1: mieloblásticas imaturas;
- M2: mieloblástica madura;
- M3: promielocítica;
- M4: mielomonocítica;
- M5: monocítica;
- M6: eritroleucemia;
- M7: megacariocítica.

O entendimento desta classificação e nomenclatura é complexo. Nesse sentido, contribuem, também, exames específicos como a imunofenotipagem, a citogenética (ABRALE, 2007).

Segundo a ABRALE, a identificação das características dos diversos subtipos da LMA, como idade e condições clínicas do paciente, é fundamental na escolha do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda entre os diferentes esquemas existentes.

## LEUCEMIA PRÓMIELOCÍTICA AGUDA

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda bem definido que apresenta características peculiares. Ela é caracterizada por uma infiltração da medula óssea por blastos leucêmicos semelhantes a promielócitos (CHAUFFAILE et al., 2001; SANTOS, 2004).

A LPA corresponde aos subtipos M3 e M3 variante de leucemia mieloide aguda, segundo a Classificação Franco Américo Britânica (FAB), e ao subtipo leucemia mieloide aguda (LMA), segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde das Neoplasias Mieloides (SANTOS, 2004).

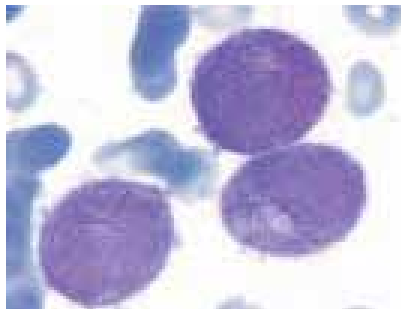
A LPA representa de 5-15% os casos de leucemia mieloide aguda (MEDEIROS et al., 1998). As taxas de cura obtidas nessa doença, inimagináveis há

dez anos, são os resultados de conhecimentos acumulados em genética molecular e de desenvolvimento de drogas que exercem seu efeito antitumoral, promovendo a diferenciação celular ao invés de ações citotóxicas diretas (GARICOCHEA, 1997).

Embora as causas da frequência elevada de LPA em determinadas áreas geográficas e particularmente em populações de origem latina, em alguns grupos populacionais, se mantêm desconhecidas, sugerem-se alguns fatores que podem contribuir para esta frequência, tais como: predisposição genética, fatores nutricionais ou ambientais, alguns dos quais podem ter especificidade sobre grupos étnicos, o que poderia explicar a distribuição geográfica referida (ROLDÁN et al., 2001).

Sugere-se que a intervenção de determinados hábitos dietéticos, alterações do padrão metabólico da vitamina A e seus derivados e a possibilidade de exposição a determinados agentes carcinogênicos poderiam também influenciar na ocorrência desse tipo de leucemia. Considera-se, ainda, a possível existência de fatores etiológicos associados com uma suscetibilidade racial, mas estudos estão dando uma maior importância à participação de fatores ambientais (ROLDÁN et al., 2001).

A característica morfológica da LPA é a presença de blastos com núcleo excêntrico e citoplasma com abundante granulação (Figura 1), alguns com numerosos bastonetes de Auer (“faggot cell”). Em alguns casos, os grânulos citoplasmáticos são tão numerosos e grandes que tornam difícil distinguir o núcleo do citoplasma (MARTINS; FALCÃO, 2000).

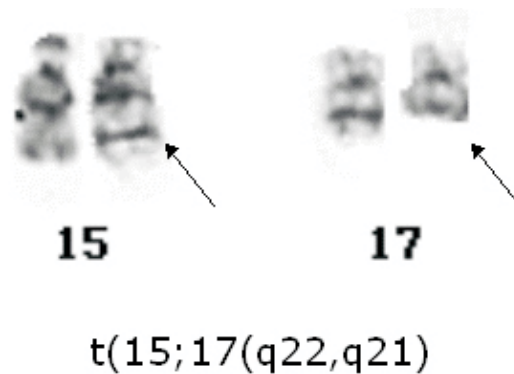


**Figura 1** – Presença de blastos em um esfregaço de medula óssea.

Fonte: <[www.anamerino.com/educacional47.jpg](http://www.anamerino.com/educacional47.jpg)>.

A LPA está associada à translocação  $t(15;17)(q22;q21)$  (Figura 2) que rompe o gene do receptor ácido alfa do ácido retinóico (RARA). Como resultado,

uma porção do gene do RARA se funde com um locus no cromossomo 15 chamado PML (promyelocytic myeloid leukemia) de onde RNA mensageiros para a proteína quimérica PML-RARA são expressos (Agadir and others, leukemia) (SAGRILLO et al., 2005; LIMA et al., 2000).



**Figura 2** – Demonstração da translocação t(15;17(q22,q21) presente na LPA.

O ponto de quebra cromossômica no gene PML pode ser variável e capaz de gerar produtos com diferentes tamanhos em diferentes pacientes. No entanto, no mesmo paciente o produto de fusão é invariável, o que demonstra a natureza clonal do fenômeno. Esse rearranjo gênico é passível de detecção com metodologias de biologia molecular e tem sido utilizado como ferramenta diagnóstica e de seguimento dos pacientes portadores de LPA (ALBERTO, 2000).

Embora a t(15,17) não seja detectada em outros tipos de leucemia, podem ocorrer resultados “falso-negativos”, decorrentes da análise de células que não pertencem ao clone neoplásico, da dificuldade de visualização da translocação ou, até mesmo, da existência de rearranjos críticos que mascaram a translocação (SAGRILLO et al., 2005).

O paciente com LPA usualmente mostra sintomas relacionados com a anemia, trombocitopenia e organomegalia. Apresenta, também, níveis baixos de fibrinogênio e tempos prolongados de Protrombina e parcial de Tromboplastina. Sendo que a primeira manifestação clínica em LPA é a leucopenia e na sua variante é a leucocitose (MUÑOZ, 2001).

A presença de uma síndrome hemorrágica severa no momento do diagnóstico, em um número importante de pacientes, é a característica mais importante da LPA e uma das causas mais frequentes de morte precoce. Embora

a trombocitopenia severa relacione-se com a presença de hemorragias, encontra-se um número variável de transtornos da hemostasia, particularmente coagulação intravascular disseminada. Não obstante, para alguns autores, a causa principal de coagulopatias em LPA é fundamentalmente de natureza fibrinolítica ou proteolítica, outros sustentam o critério que poderia ser consequência de uma combinação de CID, fibrinólise e proteólise (VASQUEZ, 1995; ZAGO 2004).

## DIAGNÓSTICO

### **Mielograma e citoquímica**

A concretização do diagnóstico da leucemia promieloide é iniciada com a identificação dos promielócitos que, segundo a classificação FAB, têm conotação de Blastos M3 apresentando a reação citoquímica para mieloperoxidase fortemente positiva (MARTINS; FALCÃO, 2000).

### **Análise citogenética**

O diagnóstico de certeza exige a demonstração das alterações cromossômicas específicas, quer por métodos de citogenética, quer por técnicas de biologia molecular (SANTOS, 2004).

A citogenética convencional, através da análise do cariótipo, é altamente específica, porém não é sensível. A técnica molecular de hibridização *in situ* de fluorescência (FISH) é um potente método para visualizar as sequências específicas de ácidos nucleicos em células frescas ou congeladas, pois tem alta sensibilidade. O achado citogenético tem correlação com a translocação t(15:17) (PALLOTTA et al., 2000; NEAME et al., 1997).

A citogenética é muito importante no monitoramento terapêutico, no qual o paciente cujo diagnóstico apresenta dada anormalidade deve ter, por ocasião da remissão clínica ou hematológica, o desaparecimento daquela alteração para, então, ser considerado em remissão citogenética. Após, caso haja o reaparecimento da mesma anomalia, detecta-se a recaída. Caso o reaparecimento do clone original venha com outras alterações, pode-se considerar doença mais agressiva ou resistente à terapêutica inicial. (AVVISATI; LO COCO; MANDELLI, 2001).

## Citometria de fluxo

A citometria de fluxo é um teste de imunofenotipagem que permite determinar, através de antígenos de superfície, clones celulares (CD = cluster differenciador) (PALLOTTA et al., 2000).

Marcadores de superfície celular são proteínas de membrana detectadas por meio de anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes. Essas diferentes proteínas são expressas em diversas fases de maturação, o que permite que sejam utilizadas como marcadores de tipo e estágio.

Além da caracterização dos antígenos expressos pelas células envolvidas, a citometria de fluxo fornece informação quanto ao tamanho e à granulosidade celular. O gráfico obtido permite uma análise preliminar da população investigada, na qual se delinham as áreas correspondentes a linfócitos, monócitos, granulócitos, células plasmáticas e regiões de blastos linfóides ou mielóides, quando presentes. (LO COCO et al., 1999).

Nas leucemias agudas, o exame está indicado para determinação da linhagem celular, análise de clonalidade e do estado de maturação das células leucêmicas, expressão de padrões de antígenos aberrantes típicos de determinados grupos de leucemias e acompanhamento do tratamento e detecção de doença residual mínima (DRM) (ROONEY, 2001).

O estudo imunofenotípico revela blastos com alta autofluorescência e positividade para marcadores de linhagem mieloide CD13 e CD33. Caracteristicamente os antígenos CD34, HLA-DR E CD14 são negativos. Em alguns casos forte expressão do antígeno CD13 está associada a maior incidência da Síndrome do ATRA (SANTOS, 2004).

## TRATAMENTO

Segundo Martins e Falcão (2000) e Zago et al. (2004), há um elevado número de pacientes que apresentam alterações laboratoriais compatíveis com coagulação intravascular disseminada (CIVD), mas que respondem com sucesso ao tratamento com ácido all- trans-retinóico (ATRA) (MARTINS; FALCÃO, 2000; ZAGO et al., 2004).

O ácido all- trans-retinóico é um metabólito natural derivado do retinol e pertence a classe dos retinóides. Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade de indução da diferenciação e inibição de proliferação celular em linhagens de



células hematopoiéticas transformadas incluindo as linhagens de células mieloides humanas. O mecanismo de ação na LPA não é conhecido em razão da alteração na ligação all- trans-retinóico a um receptor no núcleo celular de ácido retinóico (RAS), uma vez que o receptor do ácido retinóico é alterado pela fusão com a proteína chamada LPM (FENAUX et al., 2000).

O maior efeito colateral do ATRA é a “Síndrome do ácido retinóico”, essa síndrome ocorre com uma frequência de 15 a 26% dos pacientes com LPA tratadas com o ATRA (TERNBLÓM et al., 2002).

A “Síndrome do ácido retinóico” na leucemia promielocítica aguda (LPA) é caracterizada por febre, dispneia, respiração ofegante, infiltrados pulmonares, hiperleucocitose, hipotensão, derrame pleural, insuficiência hepática, insuficiência renal e falência múltipla dos órgãos (TALMAN et al., 2000). Seu diagnóstico é essencialmente clínico, necessitando ser diagnosticado precocemente para obter um êxito terapêutico (PINHEIRO, 2003; TERNBLÓN et al., 2002).

O aparecimento da síndrome ocorre em torno do décimo dia do uso do ATRA. Para seu tratamento, utiliza-se a dexametasona, que, quando usada no primeiro sinal da síndrome, consegue reverter e controlar o quadro clínico dentro de poucas horas (PINHEIRO, 2003). Se não for tratada adequadamente, essa síndrome pode ser fatal (TALMAN et al., 2000).

O ATRA reverte o efeito inibitório do PML/RARA, tanto no gene RARA quanto no PML, resultando na diferenciação completa dos promielócitos à granulócitos maduros. Mesmo que o ATRA induza a diferenciação das células leucêmicas, não se consegue erradicar o clone leucêmico; razão pela qual se utiliza com a quimioterapia. Nem todos os pacientes respondem ao ATRA, pois sua eficácia está diretamente relacionada com a t(15,17), a qual se associa ao receptor RARA. Portanto, para que os pacientes respondam bem devem apresentar essa translocação nos promieloblastos (MUÑOZ, 2001).

A combinação do ATRA com a quimioterapia é eficaz na indução de remissão completa. A idarrubicina, antraciclina original sintetizada em laboratório, se intercala ao DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucleico. Mielossupressão grave ocorrerá em todos os pacientes que recebam doses terapêuticas desse agente. O perfil hematológico deve ser avaliado antes e durante cada ciclo da terapia juntamente com a função hepática e/ou renal (KOWALSKI et al., 2002).

A manutenção do tratamento realizada com o metotrexato, que é um antagonista do ácido fólico interferindo na síntese do ácido desoxirribonucleico

(DNA) e ainda com mitoxantrone, pertence a um grupo de medicamentos designado por fármacos citotóxicos. A substância activa é o mitoxantrone. O medicamento pode causar efeitos indesejáveis, como náuseas, vômitos, fadiga, alopecia, perda de apetite e diminuição das células sanguíneas (glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos). Esse efeito deve-se à ação do mitoxantrone na medula óssea (KOWALSKI et al., 2002).

O trióxido de arsênico também é usado no tratamento da LPA, ele tem se mostrado capaz de induzir remissão naqueles pacientes que apresentam recorrência da LPA após o tratamento com o ATRA. Esse composto parece ser capaz de induzir apoptose em altas concentrações plasmáticas, pois interfere na diferenciação celular, degrada a proteína quimérica e eleva as expressões das capazes, ativando, assim, a apoptose (GARICOCHEA, 1997).

O mecanismo de ação de trióxido de arsênico não se encontra totalmente estabelecido. Este provoca, *in vitro*, alterações morfológicas e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA) características da apoptose das células de leucemia promielocítica humana NB4. Também provoca danos ou degradação da proteína de fusão PML/RAR-alfa (LIMA et al., 2000). Deve ser utilizado para indução da remissão em LPA.

Pacientes que não foram tratados anteriormente, bem como pacientes refratários, ou que não responderam à quimioterapia padrão (daunomicina e citosina arabinosídeo ou tratamentos similares) podem ser tratados com ATRA. Após remissão completa, deve ser empregada quimioterapia de consolidação com doses plenas. (SOIGNET et al., 1998)

Garicochea (1997), em seu estudo, sugeriu que o trióxido de arsênico atua em vias independentes daquelas utilizadas pelos retinoides para induzir apoptose. Esse achado indica que ambas as drogas, ATRA e trióxido de arsênico, poderiam ser utilizadas para o tratamento de LPA como agentes sinérgicos (GARICOCHEA, 1997).

## **METODOLOGIA**

Este trabalho caracterizou-se por um estudo observacional exploratório na forma de um estudo de caso. Baseou-se em um processo particular já conhecido que apresenta características peculiares que o diferencia dos demais. Fenômenos foram investigados à medida que ocorrem sem qualquer interferência significativa do observador. Seu objetivo foi compreender o evento em estudo e, ao mesmo tempo, desenvolver teorias mais genéricas a respeito dos aspectos do fenômeno observado (GOLDIM, 1997).

Sujeito: Paciente do sexo masculino, mulato, nove anos de idade com diagnóstico de Leucemia Prômielocítica (M3). O diagnóstico e o tratamento realizaram-se no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

O instrumento para análise foi o prontuário do paciente.

O projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética do Centro Universitário Franciscano sob número 025.2007.2.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, mulato com 9 anos de idade, foi encaminhado ao serviço de hematologia do Hospital Universitário de Santa Maria no dia 07/01/2002, apresentando equimoses espontâneas em membros superiores e inferiores, hemorragia gengival e episódios isolados de febre (39 °C). O exame físico apresentou petéquias espalhadas no tórax e nos membros inferiores e superiores.

A metodologia padrão para a classificação da leucemia inclui a morfologia, a citoquímica, o estudo de marcadores celulares (por citometria de fluxo), a citogenética e a análise molecular. Já a sua avaliação preliminar incluiu o hemograma, que forneceu dados essenciais, como a contagem global, diferencial, o comprometimento da hematopoiese e a morfologia dos leucócitos. Como havia a suspeita da leucemia, realizou-se a avaliação morfológica do aspirado de medula óssea para sua confirmação.

Foram evidenciados os seguintes resultados no Hemograma e Coagulograma, solicitados para a investigação laboratorial:

### Hemograma

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
65.000	6% seg	74%	3%	17%	8,0g/dl	22%	18.000

Foi observada a presença de 74% de células imaturas (blastos) destacando-se grânulos basófilos e grosseiros no citoplasma, inclusive com a presença de Bastonetes de Auer, sugerindo um possível diagnóstico de LPA.

## Coagulograma

- Tempo de Protrombina: atividade 48 %
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: 29 seg (controle: 30 seg)
- Fibrinogênio : 203 mg/dL
- Produto de Degradação de Fibrina – D- Dímeros (PDF): positivo

A leucemia promielocítica produz manifestações trombóticas e ou hemorrágicas na maioria dos pacientes com CIVD, aumentando o risco de vida desses pacientes, o que pode ser evidenciado nas alterações do coagulograma do paciente, principalmente pela positividade do PDF. Para confirmação do diagnóstico, foram realizadas as seguintes análises: Mielograma, citogenética e imunofenotipagem.

## Mielograma

O resultado encontrado foi compatível com os descritos para a LMA – M3, ou seja, foi verificada uma expansão clonal de promielócitos anormais apresentando tamanho e contornos nucleares irregulares, o citoplasma apresentou-se repleto de grânulos e os bastonetes de Auer também foram detectados.

## Imunofenotipagem

A imunofenotipagem apresentou os seguintes marcadores positivos: CD33 e CD13. Marcadores de linhagem mieloide. Além da caracterização dos antígenos expressos pelas células envolvidas, a citometria de fluxo forneceu informação quanto ao tamanho e à granulosidade celular (BAHIA, 2001).

Segundo Santos (2002), em alguns casos fortes, expressão do antígeno CD13 está associada a maior incidência da Síndrome do ATRA, fato constatado no paciente em estudo.

## Citogenética

Após análise citogenética, comprovou-se a translocação t(15;17) (q22;q21), associada a LMA-M3. Na translocação t(15;17), o gene PML (*promyelocitic leukemia*) e o gene RAR alfa (*retinoic acid receptor*) sofrem fusão, com formação de um novo gene PML/RAR alfa, resultando na síntese de uma proteína considerada importante na gênese da leucemia promielocítica e confirmando, dessa forma, o diagnóstico de Leucemia Promielocítica - M3.

## **Tratamento**

Os resultados obtidos na avaliação clínica e laboratorial do paciente, através do aspirado de medula óssea, da citoquímica e da imunofenotipagem, permitiram o estabelecimento rápido de um protocolo de tratamento quimioterápico associado ao ácido all- trans-retinóico (ATRA). O ATRA induz a diferenciação e inibi a proliferação celular em linhagens de células leucêmicas mieloides humanas. Nos casos de LPA, essa medicação modifica a alteração citogenética específica da translocação t(15:17) e ajuda na maturação das células leucêmicas desse subtipo de LMA, preparando-as para quimioterapia.

### **Primeiro tratamento**

O primeiro tratamento realizado no paciente em estudo foi em 08 de janeiro de 2001, quando se iniciou o uso do ATRA (Tretinoína 56 mg vo/1x dia). O paciente com quadro de Coagulação Intravascular Disseminado foi identificado pelas alterações nos parâmetros avaliadores da coagulação e fibrinólise:

- TP: atividade 43%
- TTPA: 81 seg controle: 29 seg
- Fibrinogênio: 107 mg/dL
- PDF- D- Dímeros: positivo

No quinto dia após início da administração do ATRA, este teve de ser suspenso devido ao quadro clínico com cefaleia, diplopia, dor articular, dispneia, edema de papila e dor retro ocular, sinalizando a Síndrome do ATRA, efeito colateral do tratamento que deve ser prontamente diagnosticado e tratado, pois poderá levar o paciente a óbito. Para Talman (2000), a “Síndrome do ácido retinóico” na LPA é caracterizada por: febre, dispneia, respiração ofegante, infiltrados pulmonares, hiperleucocitose, hipotensão, derrame pleural, insuficiência hepática, insuficiência renal e falência múltipla dos órgãos. A Síndrome do ATRA foi tratada com dexametasona 10mg e suspensão temporária do ATRA.

Em 19 de janeiro de 2002 foi reiniciado o tratamento com ATRA e prolongado até 5 de fevereiro de 2002, quando foi iniciado o tratamento quimioterápico com Idarrubicina (14,5 mg EV durante 3 dias).

Pôde-se observar uma resposta terapêutica ao ATRA, pois não foi mais evidenciada a presença das células blásticas, apenas leucopenia, neutropenia,

plaquetopenia e a normalização dos testes hemostáticos, como pode ser observado, a seguir, nos resultados do exames:

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
4.200	4%	-	9%	87%	8,3 g/dl	25%	28.000

- Tempo de Protrombina: 15,8 seg
- Tempo de Protrombina: atividade 78,8%
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: 27 seg
- Fibrinogênio : 330 mg%
- Produto de Degradação de Fibrina – D- Dímeros (PDF): negativo

### Primeiro ciclo da quimioterapia

A idarrubicina possui ação farmacológica como inibidor sobre a síntese do ácido nucleico das células da medula óssea e sangue. Os principais efeitos colaterais que foram observados após administração desse quimioterápico foram: neutropenia e trombocitopenia, como pode ser observado no resultado do hemograma:

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
600	4% seg	-	0%	96%	8,6g/dl	24,6	14.000

- Tempo de Protrombina: 16,3 seg
- Tempo de Protrombina: atividade 74,4%
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: 40,8 seg (padrão 28,3 seg)
- Fibrinogênio: 229 mg/dL
- Produto de Degradação de Fibrina – D- Dímeros (PDF): negativo

## Segundo ciclo de quimioterapia

Foi administrado idarrubicina (14,5 mg EV) no período de três dias. Comparou-se o hemograma do início desse segundo ciclo e do final, como pode ser observado:

	Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	plaquetas
Início	3.400	36% seg	-	8%	55%	9,6g/dl	27,7%	63.000
Final	2.900	79%	-	7%	14%	10,1g/dl	30%	48.000

O paciente apresentou queda no número de leucócitos, redução do número de linfócitos e aumento de neutrófilos segmentados. Assim como teve uma plaquetopenia mais acentuada. Os resultados do coagulograma foram normais. Após seis dias do término do segundo ciclo de quimioterapia, o paciente internou devido ao quadro de neutropenia consequente da intensa mielosupressão.

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
300	0%	-	0%	100	8,0g/dl	23,9	11.000

Quinze dias após receber alta hospitalar, o paciente teve recuperação dos índices hematológicos:

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	plaquetas
12.100	75,6%	-	7,1%	16,5%	13,5g/dl	40 %	373.000

### Terceiro e quarto ciclos de quimioterapia

São realizados os Ciclos III e IV com Idarrubicina (14,5 mg/dia durante 3 dias), retendo-se em cada ciclo episódios de mielosupressão seguidos de recuperação medular.

No dia 09 de julho de 2002, realizou-se um mielograma, no qual não foram evidenciadas células leucêmicas na medula óssea. Mielograma – M1 conforme classificação FAB. Na sequência do tratamento, por um período de 15 dias, reiniciou-se a administração do ATRA (60 mg VO/dia). Porém, dessa vez, não foram evidenciadas características da Síndrome do ATRA. No final do tratamento, o hemograma do paciente apresentou os seguintes resultados:

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	plaquetas
6.000	3% seg	-	16%	81%	12,6g/dl	37,4	28.000

A fase de manutenção do tratamento foi realizada com Mercaptina (1,1/4 cp VO/dia) e Metrotexate (32,5 mg IM/dia), semanalmente no período de 07/08/2002 a 29/9/2004. Após o término da manutenção foram realizados novos exames:

### Hemograma

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
6100	56% seg	-	7%	35%	12,2g/dl	37,9%	19.300

### Mielograma: Medula M1.

O paciente recebeu alta do tratamento considerando-se doença em remissão, retornando ao hospital periodicamente para controles. Permaneceu assim durante sete meses.

Em 30 de junho de 2005, o paciente retornou ao hospital referindo o aparecimento de equimoses e edema em membros superiores, presença de petéquias e febre. Para avaliação laboratorial, realizaram-se os seguintes exames:



## Hemograma

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
1800	15% seg	88%	1%	16%	10,3g/dl	3,4%	9.000

## Coagulograma

- Tempo de Protrombina: 16,3 seg
- Tempo de Protrombina: atividade 74,4%
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: 70,8 seg (padrão 28,3 seg)
- Fibrinogênio : 207 mg%
- Produto de Degradação de Fibrina – D- Dímeros (PDF): positivo

Dessa forma, os resultados laboratoriais confirmam a recidiva da LMA-M3.

A citogenética é de vital importância na monitoração terapêutica cujo diagnóstico deve ter, por ocasião da remissão clínica ou hematológica, o desaparecimento daquela alteração para, então, ser considerado em remissão citogenética. Posteriormente, caso haja o reaparecimento da mesma anomalia, detecta-se a recaída (AVVISATI; LO COCO; MANDELLI, 2001).

Como o paciente teve recidiva, foi reiniciado o tratamento com o ATRA (50mg VO/ dia) e o Mitoxantrone (15,8 mg EV/dia). Houve evolução com diminuição dos hematomas nas pernas, ausência de estado febril, de inapetência e de alterações urinárias ou gastrointestinais. Porém, a partir dos resultados do hemograma, o paciente apresentou uma leucopenia, neutropenia e plaquetopenia:

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
2700	15 % seg	33	4%	61%	10,0g/dl	31,4%	11.000

O trióxido de arsênio também foi usado no tratamento da LPA, no período de setembro a novembro de 2005 e é uma droga que se tem mostrado capaz de induzir remissão naqueles pacientes que apresentam recorrência da LPA após o tratamento com o ATRA.

Ao término do período de tratamento, foram realizadas avaliações laboratoriais, como hemograma e coagulograma, demonstrados a seguir:

### Hemograma

Leucócitos	Neutrófilos	Blastos	Monócitos	Linfócitos	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas
3200	23 % seg	-	3 %	74 %	10,9g/dl	32,0,6	175.000

### Coagulograma

- Tempo de Protrombina: 12,9 seg
- Tempo de Protrombina: atividade 96%
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada: 36 seg (padrão 30 seg)
- Fibrinogênio: 345 mg%
- Produto de Degradação de Fibrina – D- Dímeros (PDF): negativo

### Mielograma: M1

O paciente, assim que terminou o tratamento da recidiva, recebeu alta hospitalar, com os parâmetros laboratoriais e clínicos controlados. Até o final deste estudo, não houve qualquer evidência de nova recidiva da doença sendo, até então, considerada a cura do paciente.

### CONCLUSÃO

O câncer se configura e se consolida como um problema de saúde com grande aumento da incidência a cada ano. As leucemias, um câncer que atinge as células sanguíneas, destacam-se entre as neoplasias malignas de maior prevalência em crianças e jovens.

Há uma década, a leucemia era quase sinônimo de morte, já que apenas um pequeno percentual das crianças sobreviviam. Hoje, a interiorização dos centros de alta complexidade, o desenvolvimento da quimioterapia e o surgimento de grupos de apoio contribuíram para que o Brasil atingisse o patamar atual. Um desses exemplos de interiorização é o HUSM, que atua como um centro de referência tanto no diagnóstico quanto no tratamento das Leucemias, assim como de outras doenças oncológicas.

Por meio deste estudo pôde-se acompanhar além do trabalho realizado, permitindo a ampliação de conhecimentos sobre Leucemia, mais especificamente do subtipo Leucemia promielocítica-M3, a partir da análise do caso clínico de um paciente, perspassando todos os aspectos para a compreensão da patologia, por meio das alterações laboratoriais, dos efeitos colaterais decorrentes do tratamento, da avaliação clínica.

Dessa forma, foi possível observar a extrema importância da conduta terapêutica no tratamento da leucemia, pois se trata de uma doença grave, sendo necessário um rápido tratamento para minimizar as suas consequências. Cabe ressaltar a importância do advento de novos tratamentos, como o ATRA, indicado para indução da remissão em LMA-M3. A associação de quimioterapia ao ATRA aumenta a duração da sobrevida e reduz o risco de recidiva quando comparado à quimioterapia isoladamente. O trióxido de arsênio também é usado no tratamento da LPA; ele tem se mostrado capaz de induzir remissão naqueles pacientes que apresentam recorrência da LPA após o tratamento com o ATRA.

Assim, conclui-se que este estudo de caso foi muito importante dentro do contexto de um farmacêutico com formação generalista, pelo fato de permitir uma associação entre doença-fármaco-exames laboratoriais.

## REFERÊNCIAS

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Leucemia mielóide aguda (LMA)**. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lma.php>>. Acesso em: maio 2007.

ALBERTO, F. L. **PML-RARa: ferramenta molecular no diagnóstico da leukemia promielocítica aguda (FAB LMA-M3)**, out., 2000.

AVVISATI, G.; LO COCO, F.; MANDELLI, F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. **Semin Hematolo**, v. 38, p. 4-12, 2001.

BAHIA, Daniella Márcia **Deteção de doença residual mínima(DRM) em pacientes com leucemia mielóide aguda(LMA), através da técnica de citometria de fluxo multiparamétrica(CFM) / Detection of minimal residual disease(MRD) in acute myeloid leukemia(AML) patients through multiparametric flow cytometry (MFC)**. São Paulo; s/n, p. 86, ilus, tab, graf., 2001.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. et al. Acute promyelocytic leukemia: the study of t(15;17) translocation by fluorescent in situ hybridization, reverse transcriptase-polymerase chain reaction and cytogenetic techniques. **Braz. j. med. biol. res.**, Ribeirão Preto, v. 34, 2001.

FENAUX, P. et al. **Long –term folow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia**. European APL group. *Leukemia*, v. 14, p. 1371-1377, 2008.

GARICOCHEA, B. Trióxido de arsênico em leucemia promielocítica: cada vez mais próximo da cura. **Rev. da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, n. 5, 1997.

GOLDIM, J. R. **Manual de iniciação à pesquisa em saúde**. Porto Alegre: Dacasa, 1997.

LEE, G. R. et al. **Hematologia clínica**. São Paulo: Editora MIR Assessoria Editorial Ltda. 1998.

KOWALSKI, L. P. et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2. ed. São Paulo: Âmbito editores, 2002.

LIMA, J. L. O. et al. Terapia rediferenciadora do câncer. **Rev. da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, ano III, n. 9, 2000.

LO COCO, F. et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. **Blood**, v. 94, p. 12-22, 1999.

MARTINS, S. L. R.; FALCÃO R. P. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 1, jan./mar., 2000.

MEDEIROS, B. C. et al. Effect of all-trans retinoic acid on newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients: results of Brazilian center. **Brasilian Journal of Medical and Biological Research**, Brasília, v. 31, n. 12, 1998.

MUÑOZ, K. V. Leucemia promielocítica aguda: del origem a la remission. **Acta. Pediatr. Costarric**, San José, v. 15, n. 1, 2001.

NEAME, P. B. et al. Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variante. **Am J Hematol**, v. 56, p. 131-42, 1997.

PALLOTTA, R. et al. Metodologia diagnóstica e tratamento da recaída após transplante de medula óssea em paciente com leukemia promielocítica aguda. **Rev. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 22, n. 3, 2000.

PINHEIRO, R. F. Síndrome ATRA: experiência de 10 anos. **Rev. da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, v. 49, n. 1, 2003.

ROLDÁN, M. T. M. et al. Frecuencia de la leukemia promielocítica en Cuba. **Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, Cuba, v. 17, n. 1, 2001.

ROONEY, D. E. **Human Cytogenetics, constitutional analysis: a practical approach**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

SAGRILLO, M. R. et al. Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). **Rev. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 2, 2005.

SOIGNET, S. et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. **N Eng. J Med**, v. 339(19), p.1341-1348, nov., 1998.

SANTOS, F. L. S. **Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leukemia promielocítica aguda: análises de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico**. São Paulo, v. 50, n. 3, 2004.

TALMAN, M. S. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who develop the retinoic acid syndrome. **Blood**, v. 95, p. 90-95, 2000.

TERNBLÓM, A. P. et al. **Complicaciones con ácido transretinoico en la leukemia promielocítica**. Habana, Cuba: Instituto de Hematologia e Inmunologia, 2002.

ZAGO, M. A. et al. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.

