

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LABORATORY DIAGNOSIS OF ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Ana Fabíola de Borba Toporoski¹; Emiliania Giusti de Vargas².

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI
Faculdades –UCEFF/ Itapiranga, SC, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades
–UCEFF/ Itapiranga, SC, Brasil.

E-mail para correspondência: anafabiolaborbatoporoski@gmail.com

RESUMO

A Leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna heterogênea no sistema hematopoiético, que ocorre a multiplicação desordenada de células blásticas, ocorrendo o acúmulo de células jovens na medula óssea ¹. Considerada a neoplasia frequente na infância, correspondendo a 30-35% dos casos de câncer neste segmento ². Os sinais e sintomas variam, e a maioria são derivados do comprometimento da medula óssea ³. O estudo justificou-se pela importância em compreender as alterações hematológicas e os principais métodos laboratoriais para o diagnóstico da LLA, com o intuito de identificar precocemente essa enfermidade, garantindo uma maior sobrevida ou o aumento das chances de cura dos pacientes acometidos. Para isso, tem como objetivo geral compreender o diagnóstico laboratorial de pacientes com LLA, na identificação e classificação da LLA através de uma revisão bibliográfica. Foram incluídos no trabalho, artigos que constam nos seguintes portais: publicados nos portais PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Lilacs (*Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde*), contendo como descritores os termos “Leucemia Linfóide Aguda”, “blastos leucêmicos”, “imunofenotipagem”, “tríade leucêmica” e “Mielograma”, e que abordam o tema que foi desenvolvido no decorrer do trabalho. Foram utilizados artigos em língua portuguesa e inglesa, artigos completos e publicados entre os anos de 2004 a 2023 para melhor analisar a linha do tempo sobre a LLA.

Palavras-chave: Diagnóstico laboratorial. Leucemia linfóide aguda (LLA). Blastos leucêmicos. Imunofenotipagem. Tríade Leucêmica. Mielograma.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a heterogeneous malignant neoplasm in the hematopoietic system, which causes disordered multiplication of blast cells, resulting in the accumulation of young cells in the bone marrow. Considered a frequent neoplasm in childhood, corresponding to 30-35% of cancer cases in this segment. Signs and symptoms vary, and most are derived from bone marrow involvement. The study was justified by the importance of understanding hematological changes and the main laboratory methods for diagnosing ALL, with the aim of identifying this disease early, ensuring greater survival or increasing the chances of cure for affected patients. To this end, the general objective is to understand the laboratory diagnosis of patients with ALL, in the identification and classification of ALL through a bibliographic review. Articles appearing on the following portals were included in the work:

published on the portals PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online) and Lilacs (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde), containing as descriptors include the terms “Acute Lymphoid Leukemia”, “leukemic blasts”, “immunophenotyping”, “leukemic triad” and “Myelogram”, and which address the theme that was developed during the course of the work. Articles in Portuguese and English, complete articles published between the years 2004 and 2023, were used to better analyze the timeline on LLA.

Keywords: Laboratory diagnosis. Acute lymphocytic leukemia (ALL). Leukemic blasts. Immunophenotyping. Leukemic Triad. Myelogram.

INTRODUÇÃO

A Leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna heterogênea do sistema hematopoiético, em que ocorre a multiplicação desordenada de células blásticas, ocorrendo o acúmulo de células jovens na medula óssea¹. É considerada a neoplasia mais frequente na infância, correspondendo a 30-35% dos casos de câncer neste segmento². Os pacientes com LLA apresentam diversas alterações laboratoriais decorrentes do processo leucêmico. Essas alterações apresentam desafios significativos para o diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes.

O principal objetivo deste trabalho foi compreender as principais alterações laboratoriais dos pacientes com LLA, através de uma revisão bibliográfica. Para isso, foram relacionados os principais parâmetros clínicos para conceituar LLA, e buscou-se na bibliografia identificar as principais alterações encontradas no hemograma, mielograma, citoquímica, citogenética e imunofenotipagem na identificação e diferenciação da LLA.

A LLA é de uma doença de início elevado e progressão rápida, tornando imprescindível seu diagnóstico precoce, para restabelecimento da prognose clínica e orientação da melhor conduta terapêutica, visto que nem todas as pessoas apresentam sintomas, principalmente nos estágios iniciais da doença^{5,2}.

A dificuldade de acesso a exames mais complexo para pacientes que dependem principalmente da saúde pública, gera um obstáculo que posterga o diagnóstico da LLA, muitas vezes confundida com outras doenças devido a sinais e sintomas em comum. A presença de linfócitos imaturos no sangue periférico, em decorrência da proliferação celular, é um dos sinais da doença que dá origem ao diagnóstico⁶.

REVISÃO DE LITERATURA

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um tipo de câncer que afeta as células
REVIVA / Revista do Centro Universitário FAI – UCEFF / Itapiranga – SC, v 3. n. 2, 2024
ISSN 2965-0232

sanguíneas brancas do sistema imunológico, conhecidas como linfócitos. Ela é caracterizada pela produção anormal e descontrolada de linfócitos imaturos na medula óssea, que se acumulam e substituem as células sanguíneas saudáveis⁷. É um tipo de câncer caracterizado pelo crescimento anormal e descontrolado de células imaturas na medula óssea. A LLA é o câncer mais comum em crianças de 2 a 10 anos, com incidência de 70% e apenas 30% em adultos⁸. Embora a LLA seja mais comum em crianças, também pode afetar adultos de todas as idades.

A LLA começa nas células precursoras linfoides na medula óssea, pode se espalhar para outras partes do corpo, como os gânglios linfáticos e o fígado, além do sangue periférico e outros órgãos⁹.

A etiologia da leucemia linfóide aguda (LLA), ainda não é totalmente elucidada, mas vários fatores genéticos e ambientais, podem desempenhar um papel em seu surgimento¹⁰. Na maioria dos casos de LLA não tem uma causa específica identificável, e a doença pode ocorrer de maneira esporádica, sem fatores de risco conhecidos. Os avanços na pesquisa genética estão permitindo uma compreensão mais profunda das mutações genéticas específicas que podem levar ao desenvolvimento da LLA em alguns pacientes¹¹.

A LLA NA MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é uma importante fonte de células-tronco, que têm a capacidade de se diferenciar em diferentes tipos de células sanguíneas como hemácias, leucócitos e plaquetas¹³ (Figura 1). A LLA é um distúrbio hematopoiético caracterizado por uma produção descontrolada de linfoblastos na medula óssea¹². Essas células substituem as células sanguíneas normais na medula óssea, prejudicando a produção de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas¹³.

Os linfoblastos desempenham um papel central na LLA devido à sua importância na origem e na progressão da doença. São responsáveis pela produção de linfócitos maduros, que desempenham um papel fundamental na defesa do organismo contra infecções e no controle de processos imunológicos¹⁴.

A insuficiência da medula pode causar implicações na tríade da doença, visto que a interrupção da produção de glóbulos vermelhos produz o quadro clínico de anemia, um dos principais agravantes da LLA, caracterizada pela palidez progressiva, fadiga, disfagia e perda repentina de peso⁷. A insuficiência da medula também leva a redução dos granulócitos na corrente sanguínea, levando a diversas infecções

oportunistas, e à diminuição de plaquetas, causando sangramento espontâneo da pele e mucosas⁷.

Na LLA, os linfoblastos leucêmicos são caracterizados por uma série de anormalidades morfológicas, imunofenóticas e genéticas. Essas células possuem uma aparência imatura e apresentam características distintas que as diferenciam dos linfócitos normais. A análise dessas características é fundamental para o diagnóstico e classificação da LLA, bem como para o monitoramento da resposta ao tratamento¹.

CLASSIFICAÇÃO DA LLA

Em 1976, as leucemias foram classificadas segundo os critérios da classificação FAB (Franco-Americano-Britânico), com o intuito de uniformizar o diagnóstico e a classificação das leucemias, utilizando uma abordagem morfológica dos linfoblastos, classificando-a em LLA-L1, LLA-L2 e LLA-L3¹². (Tabela 1)

Em relação a classificação da LLA a Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 2008 e revista em 2016, é considerada a mais atual, por combinar diversas características biológicas da doença incluindo características clínicas, morfologia, imunofenótipo e características genéticas. Isso a torna altamente relevante não apenas para categorização, mas também a prognose e a seleção dos métodos de tratamento. Esses avanços na pesquisa molecular permitiram uma compreensão mais profunda das alterações genéticas que ocorrem na LLA e, conseqüentemente, levaram a uma classificação mais refinada, em Leucemia de precursor B e precursor T⁷.

A LLA de precursores B é o subtipo mais comum de LLA, representando a maioria dos casos. Neste subtipo, as células malignas se originam de precursores das células B, que são responsáveis pela produção de células B maduras. Os pacientes com LLA de precursores B geralmente apresentam uma proliferação excessiva de células linfoides imaturas do tipo B na medula óssea e no sangue periférico. Este subtipo de LLA é frequentemente diagnosticado em crianças, mas também pode ocorrer em adultos¹⁵.

As células de linhagem B da LLA passam por várias fases de maturação, e é importante entender essas fases para compreender a doença¹⁵. As quatro principais fases de maturação das células B são: pró-B, comum, pré-B e B-maduro (Tabela 2).

Estas fases representam a progressão das células B desde o estágio mais imaturo até o estágio completamente maduro, onde são capazes de desempenhar um papel importante no sistema imunológico, produzindo anticorpos e participando na

resposta a infecções e outras ameaças. Na LLA, a maturação das células B pode ser interrompida, resultando em uma acumulação de células leucêmicas imaturas na medula óssea e outros tecidos¹⁵.

A LLA de precursores T é menos comum do que a LLA de precursores B. Neste subtipo, as células malignas se originam de precursores das células T, que estão envolvidos na produção de células T maduras. Os pacientes com LLA de precursores T apresentam uma proliferação excessiva de células linfóides imaturas do tipo T na medula óssea e no sangue periférico. Esse subtipo é mais comum em adultos do que em crianças⁶.

O tratamento e a progressão da doença podem variar dependendo do estágio da maturação da célula T afetada. As células T na leucemia linfóide aguda (LLA) também passam por várias fases de maturação¹¹ (Tabela 3).

Essas fases representam a progressão das células T desde o estágio mais imaturo até o estágio completamente maduro, onde são capazes de desempenhar funções imunológicas importantes, incluindo o reconhecimento e a resposta a antígenos. O desenvolvimento normal das células T é fundamental para a função eficaz do sistema imunológico⁶.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LLA

Diversos exames laboratoriais fornecem informações cruciais no diagnóstico e monitoramento da LLA. O hemograma é o exame que avalia as principais linhagens de células do sangue: hemácias, leucócitos e plaquetas. Na LLA, observa-se uma elevação anormal de blastos no sangue periférico, além de anemia e trombocitopenia, influenciando nas decisões terapêuticas^{16,13}.

A citoquímica utiliza corantes e reações químicas para avaliar a atividade de enzimas específicas das células sanguíneas, importante para diferenciação da leucemia em linhagem linfóide e mielóide¹⁷.

A imunofenotipagem envolve a análise das proteínas na superfície das células sanguíneas, permitindo a identificação precisa dos tipos e subtipos celulares, uma vez que a LLA abrange diversas variedades¹⁸.

A citogenética avalia a estrutura e o número de cromossomos nas células cancerosas, identificando anomalias genéticas específicas que podem orientar o tratamento e o prognóstico. Também auxilia na estratificação de risco, direcionando terapias intensificadas para pacientes com alterações de alto risco e minimizando

tratamentos agressivos em outros casos¹⁸.

O mielograma pode revelar uma alta proporção de linfoblastos na medula óssea, um achado característico. Além disso, ajuda a confirmar o diagnóstico, a determinar o subtipo da LLA e a avaliar a extensão do envolvimento da medula óssea. Em conjunto com outros exames, desempenha um papel crucial na abordagem diagnóstica e na definição das estratégias terapêuticas para a LLA¹⁹.

DISCUSSÃO

Os exames essenciais na leucemia linfóide aguda (LLA) revelam facetas críticas da doença. Na citogenética, a translocação t(4;11) aponta para um subtipo com implicações prognósticas específicas. Alterações no hemograma, como leucocitose e anemia, refletem a extensão da leucemia. A imunofenotipagem, ao caracterizar os marcadores de superfície celular, desempenha papel crucial na classificação e orientação do tratamento.

Testes citoquímicos oferecem insights diferenciais, enquanto o mielograma fornece informações sobre a presença de blastos anormais na medula óssea, contribuindo para diagnóstico e acompanhamento terapêutico. A compreensão integrada destes resultados é fundamental para direcionar abordagens terapêuticas e estimar prognósticos^{18, 19}.

ANÁLISE HEMATOLÓGICAS NA LLA

Informações fornecidas pelo hemograma são importantes dentro de investigações em patologias hematológicas. O hemograma apresenta três séries: eritrocítica, leucocitária e plaquetária¹⁴. (Tabela 4).

Na LLA, os níveis de leucócitos podem ser encontrados anormalmente altos ou baixos, dependendo do subtipo da LLA e do estágio da doença⁶. No entanto, os leucócitos podem oscilar entre > 10.000/mm³ em 45 % dos casos, > 100.000/mm³ em 10% e < 5.000/mm³ em 30% dos casos, sendo encontrado com mais frequência valores normais e diminuídos de leucócitos⁸. A Neutropenia geralmente encontrada na LLA torna o paciente mais suscetível a infecções¹⁹. Eosinófilos e basófilos também estão diminuídos no sangue periférico¹⁹. Em 23% dos casos é descoberta neutropenia intensa (menor que 500/ul de neutrófilos)⁸

A análise do esfregaço de sangue periférico pode revelar a presença de linfoblastos imaturos, que são um sinal distintivo da LLA (¹⁹), que ocorre em 92% dos

casos (Figuras 2 a 4). Dentre esses, em 16% a contagem é acima de 100.000/ul, geralmente nos casos de LLA precursor T^{8 19}.

ANÁLISE CITOQUÍMICA NA LLA

A citoquímica auxilia na distinção entre células mielóides e linfóides. As células linfóides são caracterizadas pela presença de vacúolos após a coloração e, além disso, apresentam atividade nuclear característica¹⁷.

A citoquímica pode ser usada para distinguir subtipos de LLA, avaliar o grau de diferenciação das células leucêmicas e fornecer informações adicionais para o diagnóstico e tratamento²². (Tabela 5).

Dependendo das características específicas da LLA, a citoquímica pode revelar a presença ou ausência de outras enzimas, como a enzima esterase não específica, que pode estar presente em alguns subtipos de LLA de células T¹⁷.

ANÁLISE DE IMUNOFENOTIPAGEM NA LLA

A imunofenotipagem identifica e caracteriza as proteínas presentes na superfície das células leucêmicas, pela utilização de anticorpos monoclonais, permitindo que os médicos identifiquem quais células estão envolvidas no processo de desenvolvimento da LLA^{16,23,25}.

Os laboratórios utilizam painéis de antígenos, para avaliar a expressão de proteínas de superfície específicas em células leucêmicas. Além disso, é possível determinar o grau de diferenciação das células, pelo perfil de diferenciação¹⁷. (Tabela 6).

Também pode ser identificado o TdT (Terminal deoxynucleotidyl transferase), enzima que desempenha um papel essencial na recombinação dos genes TCR (receptor de células T) durante o desenvolvimento das células T. É frequentemente expressa em células leucêmicas de precursores T e é um marcador importante para o diagnóstico.

ANÁLISE CITOGENÉTICA NA LLA

A análise citogenética é uma parte fundamental da avaliação de pacientes com LLA. Ela envolve o estudo dos cromossomos das células leucêmicas para identificar

anormalidades cromossômicas específicas, conhecidas como aberrações citogenéticas, que podem fornecer informações importantes sobre o prognóstico e orientar o tratamento¹⁷.

Algumas das mais comuns incluem a translocação t(9;22), conhecida como cromossomo Filadélfia positivo ou Ph+, característica citogenética associada particularmente à LLA de precursor B (LLA-B)²⁷. Também podem estar presentes as translocações t(12;21) e t(4;11). A translocação cromossômica (12;21) é comum na LLA infantil, enquanto a presença de cromossomos Philadelphia (Ph) está associada a um subtipo mais agressivo²⁷.

Além das translocações, existem as deleções de genes específicos que podem estar relacionadas ao desenvolvimento e progressão da doença e influenciar na resposta do tratamento¹⁸.

A deleção do cromossomo 9p envolve a perda de um segmento do braço curto do cromossomo 9, fato que resulta na ausência de genes importantes na região. A deleção 9p é frequentemente observada na LLA-B e está associada a um pior prognóstico e resposta ao tratamento²⁸. Essa alteração cromossômica pode afetar vários genes que desempenham um papel crítico na regulação do crescimento e diferenciação celular, incluindo o gene CDKN2A, que é um supressor tumoral importante²⁸.

A citogenética é importante para o prognóstico, pois alguns rearranjos cromossômicos têm resposta mais favorável ao tratamento e para a seleção de terapia-alvo específica. Pacientes com cromossomo Filadélfia positivo (t(9;22)) podem se beneficiar de terapias direcionadas, como inibidores de tirosina quinase²⁸.

É também utilizada para avaliação da resposta ao tratamento e para o acompanhamento de recidivas. Uma diminuição no número de células leucêmicas com anormalidades cromossômicas após o tratamento é um indicativo de uma resposta positiva¹⁷.

Os resultados da citogenética podem ser usados para determinar a necessidade de um transplante de medula óssea como parte do tratamento²⁷. A interpretação dos resultados da citogenética é feita por um hematologista ou oncologista especializado no tratamento de LLA²⁷.

ANÁLISE DE MIELOGRAMA NA LLA

O mielograma é utilizado para diagnóstico, determinação de subtipo da LLA e

avaliação do grau de envolvimento da medula óssea, importante para determinação do estágio da doença e plano de tratamento adequado²⁷. Também pode ser realizado para o monitoramento da resposta à quimioterapia e remissão da doença, pois o desaparecimento de células blásticas da medula óssea é um indicativo de uma resposta positiva ao tratamento¹⁹. As principais alterações encontradas são:

Infiltração de linfoblastos: o mielograma revela uma infiltração acentuada da medula óssea por linfoblastos, que são células imaturas características da LLA. A proporção de linfoblastos na medula óssea é significativamente aumentada em comparação com células sanguíneas normais¹⁹

Substituição das células normais: Devido à proliferação dos linfoblastos, as células sanguíneas normais, como eritrócitos, granulócitos e plaquetas, podem ser substituídas em grande parte, levando à anemia, neutropenia e trombocitopenia²⁶.

Alteração das características morfológicas dos blastos: Além da quantidade aumentada de linfoblastos, as células leucêmicas geralmente apresentam morfologia anormal, com núcleos grandes e irregulares, bem como citoplasma escasso¹⁹.

CONCLUSÃO

Esse trabalho buscou fornecer uma visão abrangente dos principais métodos diagnósticos da LLA e principais achados. A importância do reconhecimento precoce da LLa em tempo hábil, conduz à melhor abordagem terapêutica, desempenhando papel fundamental na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes acometidos.

O estudo sobre Leucemia Linfóide Aguda (LLA) destacou vários achados cruciais que contribuíram para a compreensão e manejo dessa condição. O hemograma é frequentemente o primeiro indicativo de anormalidades, mostrando leucocitose, anemia e trombocitopenia. A citogenética revela alterações cromossômicas que podem ser fundamentais para prognóstico e escolha terapêutica. A imunofenotipagem é essencial para identificar o subtipo específico de células leucêmicas, orientando o tratamento. O mielograma oferece informações detalhadas sobre a medula óssea, enquanto a citoquímica auxilia na caracterização das células leucêmicas.

A importância desses exames não pode ser subestimada. O hemograma proporciona uma visão geral da saúde sanguínea, enquanto a citogenética e a imunofenotipagem permitem uma abordagem mais personalizada e específica para o tipo de LLa. O mielograma é crucial para avaliar a extensão da invasão leucêmica na

medula óssea. A citoquímica, por sua vez, é valiosa para confirmar características específicas das células leucêmicas.

Apesar dos avanços significativos, os estudos sobre LLA ainda enfrentam desafios. A variabilidade genética entre os pacientes pode dificultar a generalização dos resultados. Além disso, a disponibilidade e custo desses exames podem limitar o acesso a uma avaliação abrangente. Alguns casos podem apresentar características atípicas que desafiam a classificação padrão.

Portanto, estudos sobre LLA e a aplicação desses exames são cruciais para o diagnóstico e tratamento eficazes. A compreensão aprofundada das características genéticas e fenotípicas é essencial para personalizar essas abordagens. No entanto, é fundamental reconhecer as limitações existentes, incentivando a pesquisa contínua para superar obstáculos e melhorar a eficácia do diagnóstico laboratorial em pacientes com LLA.

REFERÊNCIAS

1. CAVALCANTE, Matheus Santos; ROSA, Isabelly Sabrina Santana; TORRES, Fernanda. **Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos**. 2017. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>. Acesso em: 02 maio 2023.
2. MATIAS, Nídia Maria Antunes. **Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas**. 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF_Nidia_Matias.pdf. Acesso em: 03 maio 2023.
3. MORAIS, Bianca Ferrari de. **Diagnóstico Laboratorial da Leucemia Linfóide Aguda**. 2022. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/DIAGN%C3%93STICO_LABORATORIAL_DA_LEUCEMIA_LINF%C3%93IDE_AGUDA%20-%20BIANCA%20FERRARI%20DE%20MORAIS.pdf. Acesso em: 01 jun. 2023.
4. GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010. 184p.

5. BORIM, Leila N. B.; IKEUTI, Patrícia S.; LUPORINI, Rafael L.. **Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda**. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/dJTXXnxgGFD5ZhW9qQKzFQL/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 27 abr. 2023.
6. FADEL, Ana Paula. **Investigação Laboratorial de LLA**. 2010. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfadel.pdf. Acesso em: 25 maio 2023.
7. LEMOS, Janaína da Silva. **Leucemia Linfóide Aguda: Avanços no Diagnóstico**. 2013. Disponível em: <https://www.cceursos.com.br/img/resumos/hematologia/03.pdf>. Acesso em: 03 maio 2023.
8. CASTRO, Simone Martins de; FARIAS, Mariela Granero. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas**. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/hqbmPwpLN5tLzxRX3kdnSpg/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 02 maio 2023.
9. OLIVEIRA, Benigna Maria de; DINIZ, Michelle dos Santos; VIANA, Marcos Borato. **Leucemias agudas na infância**. 2004. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-776033>. Acesso em: 03 maio 2023.
10. CANUTO, Carla Helen Oliveira. **Estudo epidemiológico de casos de leucemia linfóide aguda no estado de Alagoas entre os anos 2015 a 2020**. 2022. Disponível em: <http://dspace.unirb.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/549/TCC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 17 maio 2023.
11. MARQUES, Ester Augusta Lima Vinhas. **Aplicação de marcadores imunofenotípicos por citometria de fluxo na detecção de doença residual mínima e determinação do prognóstico em crianças com Leucemia Linfóide Aguda B**. 2017. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/23096/2017marques-ealv.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 25 maio 2023.

12. SILVA, Lorenna Ribeiro. **Análises bibliográficas dos fatores prognósticos e diagnóstico laboratorial em crianças com Leucemia Linfóide Aguda no Brasil.**

2017. Disponível em:

http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/52-Fatores-prognosticos-e-diagnostico-laboratorial-em-criancas-com-leucemia.pdf. Acesso em: 02 maio 2023.

13. MENEZES, Alessandra Comparotto de. **Leucemias Agudas.** 2013. Disponível

em: <https://www.grupooncoclinicas.com/ihoc/wp-content/uploads/sites/14/2017/12/Dra.-Alessandra-Leucemias-Agudas.pdf>.

Acesso em: 17 maio 2023.

14. FELIZARI, Giovana Bonessoni. **Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças e adolescentes.** 2020. Disponível em:

<https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/4102/1/TCC%20GIOVANA%20BONESSONI%20FELIZARI.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2023.

15. MOREIRA, Amanda Roveda *et al.* **Leucemia Linfóide Aguda: Uma revisão de aspectos gerais, métodos diagnósticos e tratamento no Brasil.** 2022. Disponível em:

https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/31702/1/LEUCEMIA%20LINFO%CC%81IDE%20AGUDA_%20UMA%20REVISAO%CC%83O%20DE%20ASPECTOS%20GERAIS%20E%20TRATAMENTO%20NO%20BRASIL..docx.pdf. Acesso em: 17 maio 2023.

16. BIGARDI, Bianca Chiesa. **A Importância da Imunofenotipagem no Diagnóstico das Leucemias, com destaque para a Leucemia Bifenotípica.** 2017.

Disponível em: <https://docs.google.com/document/d/1jB1n8eq9Vcc4-X-RXyHQpNNqPkN0L8tC/edit>. Acesso em: 10 maio 2023.

17. DANTAS, Giselly Karitta Santana *et al.* **Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis.** 2014. Disponível em: [file:///C:/Users/55469/Downloads/Dialnet-DiagnosticoDiferencialDaLeucemiaLinfoideAgudaEmPac-5193289%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/55469/Downloads/Dialnet-DiagnosticoDiferencialDaLeucemiaLinfoideAgudaEmPac-5193289%20(1).pdf). Acesso em: 10 abr. 2023.
18. HILARIO, Willyan Franco; HILARIO, Livia Silveira de Moraes. **Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).** 2021. Disponível em: [file:///C:/Users/55469/Downloads/13323-Texto%20do%20artigo-48455-1-10-20210701%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/55469/Downloads/13323-Texto%20do%20artigo-48455-1-10-20210701%20(6).pdf). Acesso em: 03 maio 2023.
19. PEZZINI, Talita Julieth; CASTRO, Frank Sousa. **Alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda (LLA).** 2014. Disponível em: <https://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3678/2143>. Acesso em: 02 maio 2023.
20. SANCHEZ, Laís de Holanda Bezerra. **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEUCEMIAS AGUDAS.** 2020. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/79.pdf. Acesso em: 09 set. 2023.
21. ITONAGA, Natsue do Nascimento. **Características Principais da Leucemia Linfóide Aguda.** 2007. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/45-Characteristicas-principais-da-leucemia-linfoide-aguda.pdf. Acesso em: 10 abr. 2023.
22. ALMEIDA, Tereza Joelma Barbosa. **Avanços e Perspectivas para o Diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda.** 2009. Disponível em: <http://web.unijorge.edu.br/sites/candomba/pdf/artigos/2009/a7.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2023.

23. PAIVA, Aldair de Sousa. **Perfis imunofenotípicos das doenças linfoproliferativas crônicas no Rio Grande do Norte** / Aldair de Sousa Paiva. - 2018. 150f.: il. Disponível em: [PerfisImunofenotípicosDoenças_Paiva_2018.pdf \(ufrn.br\)](#)
24. GONDIN, Amanda de Paiva; SOUZA, Amanda Naves de. **Leucemia linfóide aguda: uma revisão sobre classificação, investigação e diagnóstico**. 2023. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/19659/1/TCC%20Amandas%2023-11.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2023.
25. AMARAL, Camilla Martin. **Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis**. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/55469/Downloads/admin,+Art.+66+BJHR%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/55469/Downloads/admin,+Art.+66+BJHR%20(1).pdf). Acesso em: 27 maio 2023.
26. BARONE, Alessandra. **Leucemias**. 2021. Disponível em: http://www.profbio.com.br/aulas/hemato1_10.pdf. Acesso em: 17 abr. 2023.
27. MOREIRA, Larissa Aparecida; BATISTA, Sílvia Caroline; SILVA, Joyce Beira Miranda da. **DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS LINFÓIDES AGUDAS: UMA REVISÃO**. 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/038_leucemia.pdf. Acesso em: 24 out. 2023.
28. HAMERSCHLAK, Nelson. **Leucemia: fatores prognósticos e genética**. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/ij/jped/a/S44MFfwG3qwj6DtwMpYXg3d/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 04 jul. 2023

Figuras

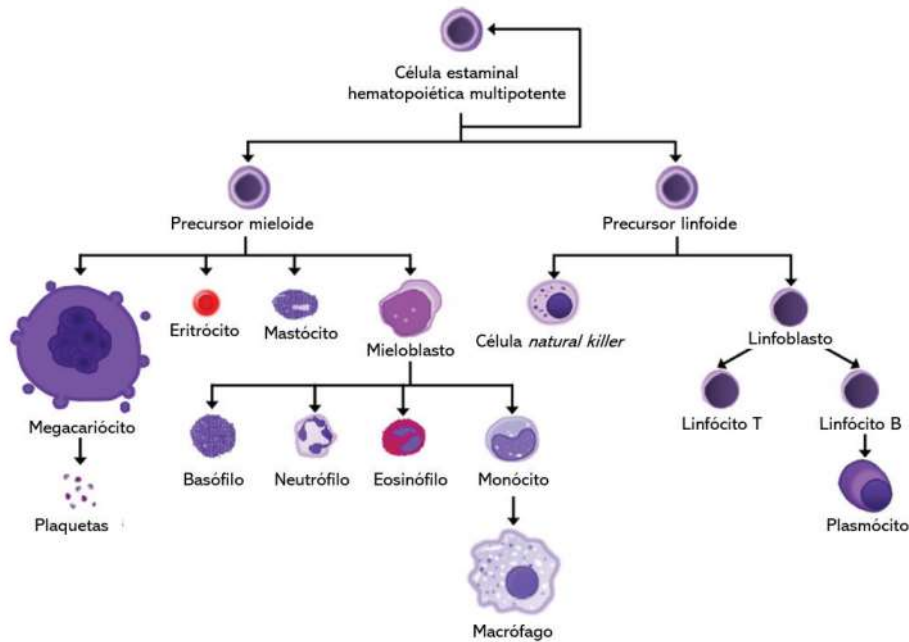
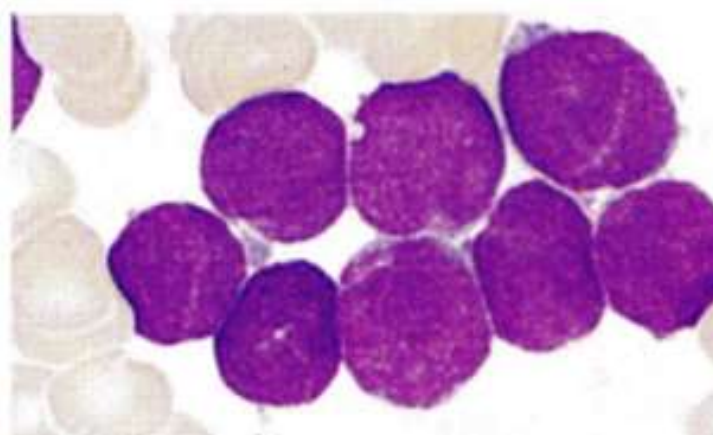


Figura 1: Processo de Hematopoese normal da medula óssea

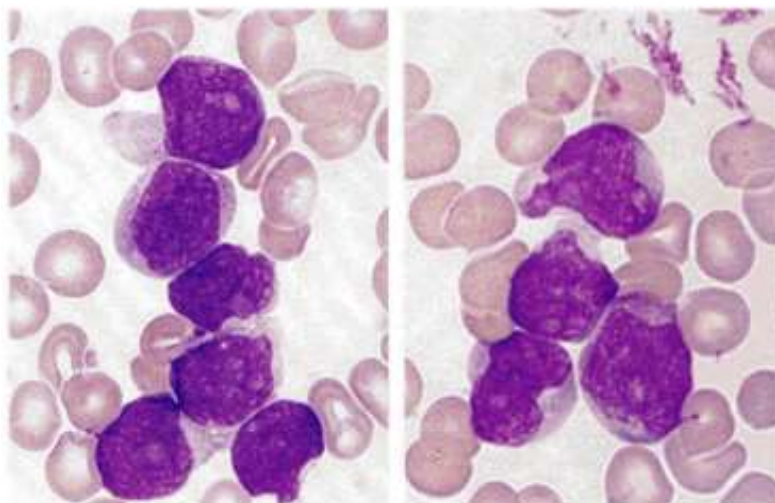
Fonte: Nidia Matias (2019)

Figura 2 – Blastos LLA subtipo 1, segundo classificação da FAB



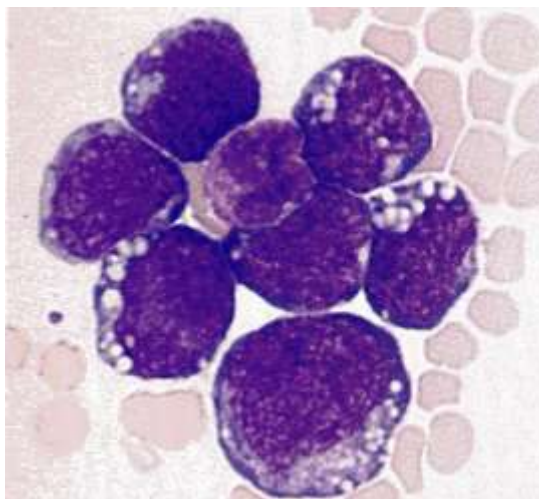
Fonte: Ana Paula Fadel (2010). Legenda: LLA do tipo L1, apresentando linfoblastos imaturos, de tamanho uniforme, pequenos ou médios, citoplasma escasso, núcleos arredondados e geralmente com apenas um nucléolo.

Figura 3 - Blastos LLA subtipo 2, segundo classificação da FAB



Fonte: Ana Paula Fadel (2010). Legenda: LLA do tipo L2, linfoblastos com considerável variação de tamanho e quantidade de citoplasma, relação núcleo/citoplasma menor que na LL1, com nucléolos numerosos.

Figura 4 - Blastos LLA subtipo 3, segundo classificação da FAB



Fonte: Ana Paula Fadel (2010). Legenda: LLA do tipo L3, linfoma de *Burkitt*, apresentando células com citoplasma altamente basofílico, numerosos vacúolos perinucleares pequenos.

Tabelas

Tabela 1 - Classificação da leucemia segundo critério morfológico dos linfoblastos

Tipo	Definição	Características morfológicas
LLA - 1	Leucemia linfocítica com diâmetro celular pequeno.	Comum na infância. A maioria das células é pequena e homogênea, com cromatina fina ou aglomerada. Núcleo regular e citoplasma escasso.
LLA - 2	Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande.	Comum em adultos. Células heterogêneas, com cromatina nuclear fina, núcleo irregular, com um ou mais nucléolos e citoplasma abundante.
LLA - 3	Leucemia linfocítica com diâmetro celular grande	<i>Burkitt</i> , nomeado como linfoma linfoblástico e a leucemia é uma variante do linfoma com volumosas massas e existências de células do linfoma circulantes. Células homogêneas, com cromatina fina, núcleo regular podendo ser redondo ou oval.

Fonte: Adaptado segundo, Marques (2017) e Menezes (2013).

Tabela 2 – Fases de maturação e suas descrições

Fase de Maturação das Células B	Descrição
Pró-B (Pró-linfoblasto B)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial de desenvolvimento na medula óssea.
	<ul style="list-style-type: none"> • Passagem por rearranjos genéticos nos genes de imunoglobulina.
Comum	<ul style="list-style-type: none"> • Células prontas para continuar a diferenciação em células B maduras.
	<ul style="list-style-type: none"> • Expressa a proteína CD19.
Pré-B (Pré-linfoblasto B)	<ul style="list-style-type: none"> • Continuação da maturação.
	<ul style="list-style-type: none"> • Começam a expressar a cadeia leve de imunoglobulina (kappa ou lambda).
B-Maduro	<ul style="list-style-type: none"> • Maturação completa das células B.
	<ul style="list-style-type: none"> • Expressam totalmente as cadeias leves e pesadas de imunoglobulina.
	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidade de produzir anticorpos funcionais.

Fonte: adaptado segundo Menezes (2013).

Tabela 3 - Fases de maturação das células T e suas descrições

Fase de Maturação das Células T	Descrição
Pré-T (Pré-linfoblasto T)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial de desenvolvimento na medula óssea. • Passagem por rearranjos genéticos nos genes de receptores de células T (TCR).
Célula T Dupla Negativa (DN)	<ul style="list-style-type: none"> • As células T nesta fase não expressam o receptor de células T (TCR) nem os marcadores CD4 tampouco CD8.
Célula T Intermediária (CD4-CD8-)	<ul style="list-style-type: none"> • Continuação da maturação das células T. • As células T nesta fase ainda não expressam o marcador CD4 (células T helper) ou CD8 (células T citotóxicas).
Célula T Dupla Positiva (DP)	<ul style="list-style-type: none"> • As células T duplas positivas expressam tanto o marcador CD4 quanto o CD8, e são consideradas versáteis, podendo se diferenciar em células T helper ou citotóxicas.
Célula T Única Positiva (SP)	<ul style="list-style-type: none"> • Nesta fase, as células T expressam apenas um dos marcadores CD4 (células T helper) ou CD8 (células T citotóxicas), dependendo da linhagem.
Célula T Madura (TCD4+ ou TCD8+)	<ul style="list-style-type: none"> • Maturação completa das células T. • Expressam marcadores CD3, CD4 (células T helper) ou CD8 (células T citotóxicas). • Prontas para desempenhar funções imunológicas na resposta a infecções e outras ameaças.

Fonte: adaptado segundo Menezes (2013).

Tabela 4: Séries e valores hematológicos

Séries	Valores	
Eritrocítica	Os valores de hemoglobina podem oscilar de 7,5 a 10 g/dl.	Podem encontrar uma concentração de hemoglobina < 7,5 g/dl em 51% dos casos com LLA.
Leucocitária	Eosinófilos e basófilos também estão diminuídos no sangue periférico. Em 23% dos casos é descoberta neutropenia intensa (menor que 500/mm ³ de neutrófilos).	Podem oscilar entre > 10.000/mm ³ em 45 % dos casos, > 100.000/mm ³ em 10% e < 5.000/mm ³ em 30% dos casos, sendo encontrado com mais frequência valores normais e diminuídos de leucócitos.
Plaquetária	Observa-se plaquetopenia na maioria dos casos.	Valores < 150.000/mm ³ em 73% dos casos. Em 30% dos casos plaquetopenia intensa, ou seja, menor que 25.000/mm ³ de plaquetas.

Fonte: Adaptado segundo FELIZZARI, 2020.

Tabela 5: Reagentes usados nas reações citoquímicas

COLORAÇÃO	REAGENTES
PEROXIDASE	
Reagentes	Álcool metílico, Benzidina, Peróxido de hidrogênio.
Contra-coloração	Coloração hematológica panótica
ALFA NAFTIL ESTERASE	
Solução a	Pararosanilina a 4%. Ácido clorídrico 2N, Na NO ₂ HPO ₄ 0,1M e Alfa Naftil acetato, Acetona.
Solução b	Fluoreto de sódio
Inibidor	Hematoxilina
Contra-coloração	
PAS	
Fixador	Solução Formol: (1-9)
Reagentes	Ácido periódico a 1%
Contra-coloração	Reativo de Schiff: Fucsina básica, Metabissulfito de Sódio Hematoxilina Reativo 1: Hematoxilina, Ácido acético, Glicerina, Álcool Reativo 2: Alumen de Potássio (Al ₂ [SO ₄] ₃ SO ₄ -24H ₂ O) Reativo 3 Iodato de Sódio (NaIO ₃).

Fonte: Adaptado segundo [Tese LMA \(texto\) \(unifesp.br\)](#)

Tabela 6: Marcadores e interpretações da imunofenotipagem

Marcadores	Interpretação
Linhagem Celular	
- CD19, CD22, CD79a (Células B)	Positivos indicam linfoma B ou LLA de células B
- CD3, CD5, CD7 (Células T)	Positivos indicam LLA de células T
- MPO (Mieloperoxidase)	Positivo indica linhagem mieloide em LLA de células B (associação com maturação B-parcial)
Estágio de Maturação em LLA de Células B	Positivos indicam estágios iniciais de maturação
- CD34, CD10, TdT (Pró-B e Pré-B)	Negativo sugere maturação mais avançada
- CD20 (Células B maduras)	

<p>Marcadores de Proliferação</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ki-67 (Índice de Proliferação) - CD71 (Transferrina) 	<p>Indica taxa de proliferação celular</p> <p>Elevado em células em proliferação ativa</p>
<p>Maturação em LLA de Células T</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD1a, CD2, CD4, CD8 - TdT (Terminal deoxinucleotidyl transferase) 	<p>Marcadores para identificar diferentes estágios de maturação em LLA de células T</p>
<p>Marcadores Adicionais de Relevância</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD13, CD33 (mieloides) - CD45 (Expressão Diferencial) 	<p>Avaliação da presença de componentes mieloides</p> <p>Ajuda a distinguir células leucêmicas de outras células do sistema imunológico</p>

Fonte: Adaptado segundo [Tese LMA \(texto\) \(unifesp.br\)](#)