

Artigo de revisão

Desafios na abordagem da Leucemia Linfoide Crônica: quando tratar ou não tratar?

Challenges in addressing Chronic Lymphoid Leukemia: when to treat or not to treat?

**Maria Júlia Pessanha Gonçalves¹, Ronaldi da Silva Venancio Filho¹,
Antônio de Pádua Passos Freitas²**

¹ Acadêmicos do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

² Professor do curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Autor correspondente: Maria Júlia Pessanha Gonçalves

Contato: mariaapessanha@gmail.com

Palavras-chave:

Hematopoese.
Leucemia.
Leucemia Linfoide.
Terapêutica.

Keywords:

Hematopoiesis.
Leukemia.
Lymphoid Leukemia.
Therapeutics.

RESUMO

A leucemia linfoide crônica (LLC) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos morfológicamente maduros, mas imuno-incompetentes, que se acumulam em medula óssea, sangue periférico, baço e linfonodos, onde ocorre predominantemente a expansão clonal de células B CD5+ e CD23+. A mutação cromossômica mais comum é del(13q), estando as mutações de TP53 associadas a um pior prognóstico. A LLC acomete pacientes de meia-idade e idosos, sendo frequentemente encontrada nos países ocidentais, e os pacientes do sexo masculino são mais acometidos do que os de sexo feminino. A maioria dos indivíduos são diagnosticados incidentalmente durante um hemograma de rotina, uma vez que a doença apresenta grande heterogeneidade nas manifestações clínicas. Os critérios para iniciar o tratamento baseiam-se nos sistemas de estadiamento Rai e Binet e na presença de sintomas relacionados à doença. Este estudo objetiva apresentar uma análise abrangente sobre a leucemia linfoide crônica e o desafio de quando iniciar ou não o tratamento. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica com busca por artigos científicos e meios eletrônicos publicados entre 2015 e 2022.

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a malignant neoplasm characterized by the clonal proliferation of morphologically mature but immunocompetent lymphocytes, which accumulate in the bone marrow, peripheral blood, spleen, and lymph nodes, where the clonal expansion of CD5+ and CD23+ B cells predominantly occurs. The most common chromosomal mutation is del(13q), with TP53 mutations associated with a worse prognosis. CLL affects middle-aged and elderly patients, being frequently found in Western countries, and male patients are more affected than females. Most individuals are incidentally diagnosed during routine blood tests, as the disease exhibits great heterogeneity in clinical manifestations. The criteria for initiating treatment are based on the Rai and Binet staging systems and the presence of disease-related symptoms. This study aims to present a comprehensive analysis of chronic lymphocytic leukemia and the challenge of when to initiate treatment. To achieve this, a literature review was conducted, searching for scientific articles and electronic media published between 2015 and 2022.

Recebido em:

08/12/2022

Aprovado em:

22/05/2024

Publicado em:

28/06/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoide crônica (LLC) ou leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna, que se enquadra nas síndromes linfoproliferativas crônicas, caracterizada como uma proliferação clonal de linfócitos (CD5+, CD23+) maduros e incompetentes^{1, 2}. Esses linfócitos proliferam-se e acumulam-se na medula óssea, sangue periférico, baço e linfonodos^{2, 3}. É possível classificar a LLC em dois grupos de acordo com o acometimento do tipo celular: o fenótipo B, que é encontrado em 95% dos casos; e o fenótipo T, que é encontrado em uma parcela menor dos casos⁴. O acúmulo dos linfócitos B não é secundário ao aumento de sua produção, como comumente ocorre nas neoplasias, mas sim pela meia-vida longa dessas células².

A história familiar é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da LLC, haja vista que aproximadamente 10% dos pacientes diagnosticados com LLC têm história familiar presente⁵. Uma grande parcela dos indivíduos apresenta pelo menos uma das quatro alterações cromossômicas comuns: uma deleção no cromossomo 13q14.3 (del[13q]), del(11q), del(17p) ou trissomia do cromossomo 12. A mutação cromossômica mais comum é del(13q). A alteração isolada de (13q14) está relacionada ao curso benigno da doença. Já as mutações de *TP53* estão associadas ao pior prognóstico⁶.

A LLC é o tipo mais comum de leucemia nos países ocidentais, estimando-se atualmente que a idade média ao diagnóstico é de 70 anos, sendo uma doença prevalente em idosos⁶⁻⁸. Além disso, os pacientes do sexo masculino são mais acometidos do que os do sexo feminino e a população caucasiana também apresenta uma maior prevalência da doença^{2, 3}. A maioria dos diagnósticos ocorre de forma incidental durante um hemograma de rotina². Além disso, as manifestações clínicas mais comuns incluem linfadenopatias pequenas e simétricas, principalmente, região cervical, supraclavicular e axilar^{2, 9}. Os critérios para começar o tratamento baseiam-se no estadiamen-

to de Rai e Binet e na apresentação de sintomas¹⁰. Os pacientes assintomáticos que apresentam um quadro estável da doença devem ser apenas acompanhados pelo médico especialista¹. A doença pode apresentar um curso estável ou pode se tornar agressiva, com recidivas frequentes ou pode se transformar em linfoma agressivo do tipo linfoma difuso de grandes células B¹¹.

Apresentar uma análise abrangente sobre a leucemia linfocítica crônica, incluindo o processo de hematopoiese, a epidemiologia, estadiamento, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão bibliográfica sobre a leucemia linfocítica crônica, realizada entre junho e dezembro de 2022, por meio de pesquisa nas plataformas virtuais Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores buscados foram “leucemia linfoide crônica”, “leucemia”, “hematopoiese”, “tratamento” sendo combinados através do operador booleano “e”. Com base na leitura dos resumos dos artigos encontrados, foram aceitos artigos em português, inglês e espanhol, publicados nas plataformas supracitadas entre 2015 e 2022, que abordassem a leucemia linfoide crônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HEMATOPOIESE

A medula óssea é o sítio hematopoiético mais relevante durante a infância e a vida adulta¹². As células se desenvolvem na medula óssea e, quando maduras, são realocadas para os espaços sinusais, na microcirculação medular, e posteriormente, para a circulação sanguínea periférica. A hematopoiese é um processo de formação, desenvolvimento e maturação das células sanguí-

neas, através da célula tronco pluripotente, que pode auto renovar-se como também dar origem às distintas linhagens celulares. As células precursoras respondem aos fatores de crescimento aumentando a produção seletiva de determinadas linhagens de células sanguíneas de acordo com a necessidade¹³.

Para que a hematopoiese ocorra corretamente é necessário um microambiente com células hematopoiéticas sem alterações moleculares, células estromais incluindo fibroblastos, adipócitos, matriz extracelular e células endoteliais¹². As células-tronco pluripotentes originam os progenitores hematopoiéticos iniciais: a célula mieloide comum, a partir da qual são produzidas as linhagens granulocítica, monocítica, eritroide e plaquetária; e a célula linfoide comum, a partir da qual é produzida a linhagem linfoide B, T e a célula natural killer¹⁴.

Destaca-se a linfopoiese para compreensão do desenvolvimento da LLC. Em relação a esse processo, as células precursoras são os linfoblastos que se diferenciam e amadurecem em prolinfócitos e linfócitos^{12, 14}. As hemácias, granulócitos, monócitos e plaquetas são sintetizados somente na medula óssea, já os linfócitos são sintetizados na medula óssea, linfonodos, baço e timo¹².

LEUCEMIAS

A leucemia refere-se a uma proliferação clonal de células leucêmicas na medula óssea, tendo como consequência a elevação de células de determinada linhagem dos leucócitos afetando o sangue periférico. As leucemias podem ser classificadas de acordo com a linhagem e célula progenitora (linfoide ou mieloide) e fase de maturação (aguda ou crônica)¹⁴. Portanto, são demonstrados os principais tipos de leucemias: Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Leucemia Linfoide Aguda (LLA), Leucemia Linfoide Crônica (LLC)¹².

As leucemias compõem um grupo de ne-

oplasias hematológicas da linhagem mieloide ou linfoide, as quais as células sofreram processo de mutação expressando oncogenes e perda da função dos genes supressores tumorais, tendo como consequência a expansão clonal de células leucêmicas¹⁴.

EPIDEMIOLOGIA

Na leucemia linfoide crônica, nota-se uma frequência elevada exponencialmente de acordo com a faixa etária de tal forma que a apresentação média é aos 70 anos de idade, com um maior número de casos na faixa etária de 65 a 74 anos^{5, 15}. Entretanto, esse dado não é restrito, porque a incidência varia de acordo com a raça/etnia: branco > negro > hispânico > asiático⁵. Há uma forte predominância nos indivíduos do sexo masculino comparado ao sexo feminino. A LLC é mais comum nos países ocidentais representando quase 25% de todas as leucemias¹⁵. Sua incidência é menor entre os indivíduos asiáticos e maior em judeus^{6, 15}.

Em relação ao Brasil, os indivíduos do sexo masculino são mais acometidos pela leucemia linfoide (LL) em relação ao sexo feminino. Ademais, observou-se uma predominância nas regiões sudeste, nordeste e sul, respectivamente, nos anos de 2016 a 2020¹⁶.

ESTADIAMENTO

A LLC apresenta um amplo espectro, variando entre um curso lento e indolente à progressão acelerada da doença¹⁷. Dessa forma, os indivíduos portadores de LLC devem ser submetidos à estratificação de risco¹⁰. O tipo de estadiamento mais utilizado na leucemia linfoide crônica é chamado de estadiamento Rai e de Binet, e foram elaborados abrangendo parâmetro clínico, como exame físico e exame laboratorial (hemograma) sem a utilização de exames de imagem^{9, 17}. Apesar de ser amplamente utilizado como uma ferramenta de prognóstico, esse esta-

diamento apresenta algumas limitações ao lidar com pacientes individuais¹⁷.

De acordo com o sistema de estadiamento Rai e de Binet, os pacientes com LLC são classificados em grupos de baixo, intermediário e alto risco. Em relação ao estadiamento Rai, a doença é definida como baixo risco em pacientes que apresentam linfocitose com células leucêmicas no sangue e/ou medula (células linfóides >30%). Indivíduos que apresentam linfocitose, linfonomegalia em qualquer região e esplenomegalia e/ou hepatomegalia (linfonodos palpáveis ou não) são classificados como doença de risco intermediário (anteriormente considerado Rai estágio I ou estágio II). Pacientes com anemia (hb inferior a 11g/dl) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100 - 109/L), apresentam doença de alto risco (anteriormente estágio IV)⁶. O esfregaço de medula óssea está demonstrado na **Figura 1**.

Já o estadiamento Binet baseia-se no número de locais envolvidos, ou seja, a presença de linfonodos aumentados de mais de 1 cm de diâmetro, e se existe anemia ou trombocitopenia. As regiões de acometimento são: cabeça e pes-

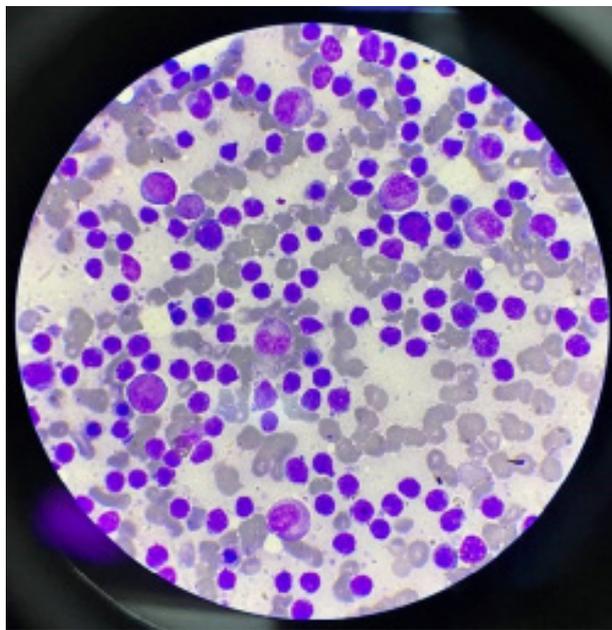


Figura 1. Esfregaço de medula óssea. Os linfócitos são pequenos, basofílicos, maduros, com uma borda estreita do citoplasma e um núcleo denso sem nucléolos.

coço, incluindo o anel de Waldeyer; axilas (acometimento de ambas as axilas); virilhas, incluindo femoral superficial; baço palpável; fígado palpável. O sistema de estágio Binet é classificado em estágio Binet A como Hb \geq 10 g/dL e plaquetas \geq 100 - 109/L e até dois dos acima envolvidos; estágio B como Hb \geq 10 g/dL e plaquetas \geq 100 - 109/L e organomegalia maior do que o definido para o estágio A; e estágio C como Hb inferior a 10 g/dL e/ou contagem de plaquetas inferior a 100 - 109/EU⁶.

QUADRO CLÍNICO

A leucemia linfocítica crônica apresenta um curso clínico heterogêneo¹. A maioria dos pacientes são assintomáticos, e a LLC é diagnosticada devido à linfocitose em um hemograma de rotina. A apresentação mais comum é a linfocitose, enquanto os sintomas B (perda de peso, febre, sudorese noturna, fadiga) ou citopenias (anemia, trombocitopenia), devido à infiltração da medula óssea, manifestam-se com menor frequência^{10, 15}. A segunda manifestação mais comum é a linfadenopatia, caracterizado pelo aumento simétrico cervicais, axilares ou inguinais, em geral, não se fundem e são indolores¹⁵. A esplenomegalia e/ou hepatomegalia manifestam-se nas fases mais tardias. Alguns estágios da LLC podem ser marcados por infecções recorrentes, tais como sinusite, pneumonia, herpes simples e herpes zoster resultantes de hipogamaglobulinemia e disfunção da imunidade celular³.

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido por contagens sanguíneas, esfregaços sanguíneos e imunofenotipagem de linfócitos B circulantes, que normalmente carregam o antígeno CD5⁶.

O diagnóstico de LLC requer a presença de \geq 5000 linfócitos B/ μ L no sangue periférico

por pelo menos 3 meses. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada por citometria de fluxo. As células leucêmicas encontradas no esfregaço sanguíneo são linfócitos caracteristicamente pequenos, maduros, com uma borda estreita do citoplasma e um núcleo denso sem nucléolos discerníveis e com cromatina parcialmente agregada, como demonstrado na **Figura 2**. Essas células podem ser encontradas misturadas com células maiores ou atípicas, células clivadas ou prolinfócitos, que podem constituir até 55% dos linfócitos do sangue⁶.

Na imunofenotipagem, as células de LLC coexpressam o antígeno de superfície CD5 junto com os antígenos de células B CD19, CD20 e CD23. Os níveis de imunoglobulina de superfície, CD20 e CD79b são caracteristicamente baixos em comparação com os encontrados em células B normais. Cada clone de células leucêmicas é restrito à expressão de cadeias leves de imunoglobulina kappa ou lambda. Recentemente, confirmou-se que um painel de CD19, CD5, CD20, CD23, kappa e lambda é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico. Em casos limítrofes, marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 ou ROR1 podem ajudar a refinar o diagnóstico⁶.

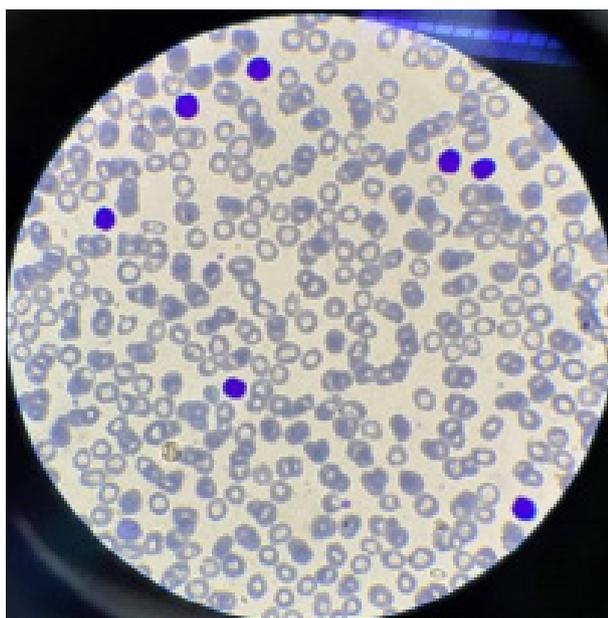


Figura 2. Esfregaço de sangue periférico. Os linfócitos são células pequenas, basofílicas com núcleo denso em nucléolo.

CRITÉRIOS PARA TRATAMENTO

O tratamento baseia-se nos critérios estabelecidos pelos sistemas de estadiamento Rai e Binet e na presença de manifestações clínicas relacionadas à doença¹⁰.

No cotidiano do exercício clínico, os pacientes com diagnósticos recentes apresentam, majoritariamente, a doença em caráter assintomático e estágio inicial (Rai O; Binet A). O tratamento precoce nesses casos não resulta em nenhum benefício e pode até ser causador de danos. Tal fato não significa que esses pacientes sejam excluídos do acompanhamento clínico, visto que devem receber monitoramento sem terapia até a evolução da doença⁹.

Os casos que apresentam doença avançada (estágio III e IV de Rai; estágio C de Binet) e pacientes com a presença de sintomas beneficiam-se do início do tratamento. Por convenção, define-se doença sintomática ou ativa através de: indícios de insuficiência medular em progressão (anemia [concentração de hemoglobina <11g/dL para o estadiamento Rai e <10g/dL para o estadiamento Binet] ou trombocitopenia [contagem de plaquetas inferior a 100x10⁹/L]); esplenomegalia ou linfadenopatia de caráter maciço, progressivo ou sintomático; anemia hemolítica autoimune e/ou trombocitopenia imune, não responsivas a corticoide⁹.

Sintomas constitucionais, definidos como febre persistente e inexplicável (temperatura > 38° C) e/ou perda de peso (>10% do peso basal em menos de 6 meses) e/ou sudorese noturna intensa, também podem representar uma indicação considerável de tratamento¹².

A linfocitose rapidamente progressiva, cujo tempo de duplicação dos linfócitos é inferior a seis meses, também pode ser uma indicação de tratamento. Entretanto, quando o tempo de duplicação de linfócitos é usado como critério exclusivo para se iniciar o tratamento, as contagens iniciais de linfócitos no sangue devem ser superiores a 30.000 células por microlitro e uma avaliação clínica cuidadosa deve excluir outros

fatores que contribuam para a linfocitose ou linfadenopatia, como quadros infecciosos⁹.

TERAPIAS UTILIZADAS

A LLC é uma doença muito heterogênea e nenhuma abordagem única é aplicável a todos os pacientes. A idade do paciente, a capacidade de tolerar o tratamento, a deleção/mutação de *TP53* e a presença de problemas autoimunes geralmente afetam a escolha do tratamento¹⁸.

O tratamento de primeira linha é condicionado a pacientes com menos de 65 anos e com bom desempenho status e, na Europa, a pacientes com depuração de creatinina de 70 mL/min ou mais, além de uma pontuação na escala de classificação do índice de comorbidade de 6 ou menos, sendo esses bons candidatos à quimioimunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR). O tratamento de primeira linha com FCR está associado a uma taxa de resposta de 90% eficaz. Mielossupressão prolongada, infecções precoces e tardias e segundo câncer ainda continuam sendo as principais preocupações com o uso desse regime¹².

Bendamustina associado a rituximabe(BR) apresenta uma melhor tolerabilidade, sendo este regime destinado a pacientes mais velhos, demonstrando eficácia comparável ao FCR. Para pacientes com deleção 17p ou mutação de *TP53*, a terapia atual consiste no uso do ibrutinibe, um inibidor oral seletivo e irreversível da tirosina quinase de Bruton (BTK). Em pacientes frágeis, com comorbidades, o tratamento de primeira linha pode ser administrado com uma combinação de clorambucil e um anticorpo monoclonal anti-CD20⁷.

Mesmo com a evolução terapêutica, o tratamento de pacientes com LLC recidivante ou refratária continua sendo uma questão que requer atenção. Um grande desafio é que essa população apresenta inúmeros fatores adversos, como IGHV e mutação de *TP53*. O uso de ibrutinibe como terapia de resgate mudou considera-

velmente o manejo e o prognóstico de pacientes com LLC recidivada¹².

As opções mais comuns para pacientes que apresentam recidiva após quimioimunoterapia e/ou ibrutinibe são idelalisibe (em combinação com rituximabe) e venetoclax. Idelalisib é um inibidor potente e seletivo de PI3K-d, uma quinase da via de sinalização do receptor de células B; esta via é constitutivamente ativada nas células LLC. Venetoclax é um mimético de BH3 visando BCL2, uma proteína superexpressa na LLC¹².

A leucemia linfoide crônica é uma doença neoplásica heterogênea, portanto não existe uma abordagem padrão que possa ser aplicada a todos os pacientes. A idade, a performance status, as comorbidades, a deleção 17p ou mutação de *TP53* afetam na escolha do tratamento de determinados indivíduos, tornando-se, muitas vezes, um desafio para o médico hematologista assistente.

Os critérios para começar o tratamento são de acordo com o estadiamento Rai e Binet e com a apresentação de sintomas. Não é indicado iniciar o tratamento no estágio assintomático da doença, o que muitas vezes não é compreendido pelo paciente, tendo como consequência um desconforto na relação médico-paciente.

REFERÊNCIAS

1. Jacque N, Leblond V. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Presse Med.* 2019;48(7-8 Pt 1):807-15.
2. Marrero YT, Suárez VM, Ballester AS, Domínguez GD. Leucemia linfoide crônica de células B: revisão de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2019;35(1):e927.
3. García KR, Rodríguez CdlCB, Pérez LR, Sacerio AL. Caracterización de pacientes con leucemia linfoide crónica en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro". *Universidad Médica Pinarreña.* 2019;15(2):349-58.
4. Martín PG, Puerta JMP, Chacón MJ. Leucemia linfática crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Actual Med.* 2017;100(800):52-3.
5. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood.* 2015;126(20):2265-73.
6. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leuke-

- mia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1679-705.
7. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(2).
 8. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematop.* 2020;60(4):146-58.
 9. Abreu GM, de Sousa SC, Gomes EV. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. *Brazilian Journal of Development.* 2021;7(8):80666-81.
 10. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet.* 2018;391(10129):1524-37.
 11. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica.* 2020;105(9):2205-17.
 12. Lira AdO, Pereira A. Métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da leucemia linfóide crônica: uma revisão / Laboratory methods used in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a review. *Brazilian Journal of Health Review.* 2019;2(4):2862-932.
 13. Chapman J, Zhang Y. Histology, Hematopoiesis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Yaoping Zhang declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.
 14. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(6).
 15. Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):651-64.
 16. Bassani BFB, Schuster AL, Consoni PRC. Perfil epidemiológico de mortalidade por leucemia linfóide no Brasil nos últimos 4 anos. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021;43:S118.
 17. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer.* 2019;125(9):1432-40.
 18. Munir T. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology.* 2015;20(4):245-6.