

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) EM PACIENTE JOVEM: RELATO DE CASO

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) IN YOUNG PATIENT: A CASE REPORT

Autores: José Ítalo Pinto Rodrigues¹; Luís Fábio Barbosa Botelho²

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO:

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença hematológica prevalente no ocidente, com incidência absolutamente maior na população idosa. Os pacientes manifestam-se, principalmente, com linfocitose assintomática no sangue periférico e linfadenopatia. O diagnóstico é feito com base no imunofenotipo dos linfócitos do sangue periférico ou da medula óssea. Embora incomum, pode haver o acometimento de pacientes jovens, que são mais propensos a apresentarem características clínicas e biológicas adversas, em comparação com pacientes idosos. Medidas terapêuticas são indicadas para pacientes com “doença ativa”, manifestada com doença em estágio avançado, elevada carga tumoral, sintomas “B”, ou infecções de repetição. Assim, temos como objetivo, neste trabalho, apresentar o relato de caso de um paciente de 30 anos diagnosticado com LLC, clinicamente estável, sem necessidade de tratamento até o presente momento.

Palavras-chave: leucemia linfocítica crônica de células B, adulto jovem, linfocitose, hibridização in situ fluorescente, conduta expectante

ABSTRACT:

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a blood disease prevalent in the West , with absolutely higher incidence in the elderly population. Patients manifest mainly with asymptomatic lymphocytosis in peripheral blood and lymphadenopathy. The diagnosis is based on immunophenotype of peripheral blood lymphocytes or bone marrow. Although uncommon, the involvement of young patients may occur, who are more likely to present adverse clinical and biological features compared to elderly patients. Therapeutic measures are indicated for patients with "active disease", manifested with advanced disease, high tumor burden, symptoms "B", or recurrent infections. Thus, this work aims to present the case report of a 30 year old patient diagnosed with CLL, clinically stable, without treatment until then.

Key words: chronic lymphocytic leukemia B-cell, young adult, lymphocytosis, in situ hybridization fluorescence, watchful waiting.

1- INTRODUÇÃO:

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença hematológica comum no ocidente, com mais de 15.000 pacientes diagnosticados anualmente (1). A incidência é maior nos indivíduos com história familiar de LLC (2). A idade média no momento do diagnóstico está entre 65-70 anos. Com base em dados do National Cancer Institute's Surveillance and Epidemiology End Results (SEER), 11% dos pacientes diagnosticados com LLC em 2009 tinham menos de 55 anos. Os dados do SEER revelam que a sobrevida média em 5 anos é de 81,7% (3).

Clinicamente, os pacientes normalmente apresentam linfocitose assintomática no sangue periférico, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, falência da medula óssea e infecções recorrentes, muitas vezes com anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia autoimune. O diagnóstico é feito com base no imunofenotipo dos linfócitos do sangue periférico ou da medula óssea (2).

De acordo com o International Working Group of CLL (iwCLL), um importante critério diagnóstico para LLC é a contagem de linfócitos $\geq 5000/\text{mm}^3$ no sangue periférico, com duração de pelo menos 3 meses (1-2-4).

Extensivos avanços terapêuticos ocorreram com a introdução de novos agentes terapêuticos: o desenvolvimento de quimioterapia combinada, a introdução de quimioimunoterapia, uma melhor definição do papel de transplante alogênico, e o uso de diversos marcadores genéticos para indicarem qual a melhor terapêutica a ser usada em cada caso (3).

2- RELATO DE CASO:

IPS, 30 anos, natural e procedente de João Pessoa-PB, policial civil, solteiro, diagnosticado com LLC em maio de 2015 após reação vacinal decorrente da administração da vacina antiinfluenza, não tendo sido tratado até então, veio ao consultório em 27/08/2015 para segunda opinião clínica.

O paciente encontrava-se assintomático, negando febre, perda de peso, sudorese noturna, dentre outros sintomas. Negava hemotransfusões prévias.

Afirmava ser alérgico a sulfa, aspirina e dipirona. Referia apendicectomia prévia. Negava tabagismo e relatava etilismo social. Tinha história familiar negativa para doenças hematológicas.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, orientado, corado, acianótico, anictérico, afebril e tinha exames cardiovascular e respiratório sem alterações significativas. À palpação do abdome, apresentava fígado palpável a 2cm do rebordo costal direito. À palpação das cadeias linfáticas, apresentava adenomegalias palpáveis em região cervical bilateral, axilar bilateral, e inguinais, sendo a maior axilar de 2,5cm.

Dentre exames solicitados para investigação diagnóstica, revelou-se: Hemoglobina: 14,2 mg/dl; Leucócitos: 60.600 (Segmentados: 2.424; Linfócitos: 30.906; Linfócitos atípicos: 24.240; Monócitos: 2.424); Plaquetas: 173.000; e FISH (Hibridização In Situ Fluorescente) de sangue periférico: Del11q.

A biópsia de medula óssea mostrou 90% de linfócitos, o que representa uma infiltração difusa. A imunohistoquímica evidenciou: bcl-2 positivo; bcl-6 negativo; CD3 negativo; CD5 positivo; CD10 negativo; CD138 positivo; CD20 positivo; CD43 positivo; Kappa positivo.

Como o paciente estava assintomático e estável, sem necessidade de tratamento até então, optou-se pela observação clínica, com retorno em três meses com novos exames laboratoriais.

O paciente retorna após três meses clinicamente assintomático, com exames laboratoriais mostrando 62.500 leucócitos, sendo destes 48.750 linfócitos atípicos. Ao exame físico, foram palpadas adenomegalias cervicais, axilares e inguinais bilaterais maiores de 4,0 cm. Novamente optou-se por observação clínica com retorno em três meses com novos exames laboratoriais de controle.

O paciente retorna sem queixas clínicas, com exames laboratoriais mostrando 44.500 leucócitos, destes 31.150 linfócitos atípicos. Mais uma vez, foi adotada a conduta expectante, com retorno em 3 meses e foi solicitado USG de abdome.

Após três meses, o paciente retorna referindo percepção no aumento das adenomegalias. Negava febre, perda de peso, sangramentos, sudorese noturna e diminuição do apetite. Recebeu vacina contra o H1N1 e não apresentou intercorrências pós-vacinais. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, orientado, corado, anictérico, com exames cardiovascular e respiratório sem alterações. À palpação do abdome, não foram palpadas visceromegalias, entretanto o espaço de Traube encontrava-se maciço à percussão. Foram palpadas adenomegalias em região cervical, com crescimento do cervical esquerdo que se encontrava com 5,0 cm; em regiões axilares, sendo o maior de 3,5cm; e inguinais bilateralmente, sendo o maior de 2,0 cm. A USG do abdome mostrou uma esplenomegalia leve.

O mesmo mantém se estável, sem necessidade de medidas terapêuticas até o presente momento.

3- DISCUSSÃO:

A LLC é uma doença hematológica que acomete a população idosa, sendo incomum em adultos jovens.

O diagnóstico de LLC requer a presença de pelo menos 5.000 linfócitos B por microlitro no sangue periférico. Estudos da citometria de fluxo realizados em pacientes com células leucemicas incluem a relação kappa/lambda para avaliar a clonalidade. A característica definidora do clone B neoplásico é a co-expressão de CD19, CD20, CD5, CD23. Os níveis de CD20, e CD79 são caracteristicamente baixos em comparação com os encontrados em células B normais. O envolvimento da medula óssea é geralmente pronunciado, com mais do que 30% das células nucleadas de origem linfoide no aspirado (4).

O paciente apresentou 30.906 linfócitos, expressão de CD5, além de 90% de linfócitos no aspirado de medula óssea, o que é compatível com a LLC.

O método de estadiamento mais usado é o proposto por Rai (Tabela 1). A sobrevida média é de 5 anos, e é totalmente dependente do estágio clínico da doença. O paciente do estudo, por apresentar linfocitose acentuada no sangue

periférico e medula óssea, além de adenomegalia e hepatoesplenomegalia pertence ao estágio II de Rai.

Estágio	Definição	Risco	Sobrevida em anos
0	Linfocitose, >15.000 linfócitos/ μ g e >40% de linfócitos na MO	Baixo	>10
I	Estágio 0 + adenomegalia	Intermediário	9
II	Estágio 0-I + hepatoesplenomegalia	Intermediário	5
III	Estágio 0-II com Hb<11g/dl ou Htc <33%	Alto	2
IV	Estágio 0-III com plaquetas < 100.000/mm ³	Alto	2

Tabela 1 - Sistema de Estadiamento de Rai (1)

De acordo com Parikh et al (3), os pacientes com idade menores de 45 anos são mais propensos a apresentarem estágio Rai intermediário (I e II) ou de alto risco (III e IV), o que é compatível com o caso relatado, não terem mutação de IgV e expressarem ZAP-70, que são fatores de mal prognóstico. Os pacientes mais jovens também eram mais propensos a relatarem um ou mais parentes de primeiro grau com LLC, curiosamente o paciente não referiu história familiar para doenças hematológicas. A sobrevivência média desses pacientes é maior comparada com a população > 55 anos, entretanto é profundamente mais curta em relação a população equivalente em idade e sexo.

Parikh et al (3) também relataram que pacientes jovens são mais propensos a apresentarem características clínicas e biológicas adversas, em comparação com pacientes idosos.

Entretanto, levando em consideração marcadores prognósticos, foi identificado um subconjunto de pacientes jovens, cuja sobrevivência é semelhante à população geral. Para pacientes Rai 0, com mutação de IgV e FISH favorável, foi relatada sobrevivência > 90% em 15 anos (3).

Alguns fatores de mau prognóstico para LLC são: idade avançada ao diagnóstico; estágio avançado; padrão difuso de infiltração da medula óssea, tempo de duplicação curta do linfócito, alta expressão de Ki67 e p27; níveis séricos elevados de β 2MG, TK, sCD23, TNF α ; citogenética de risco: FISH 17p e 11q del, cariótipo complexo; altos níveis de CD38 e expressão de ZAP-70; altos níveis ou expressão de lipoproteína lipase; IgV não multado e micro expressão de RNA alterada; e má resposta à terapia ou curta duração da resposta (1).

O paciente relatado apresenta fatores de prognóstico desfavorável como FISH 11q del, o que torna a doença mais resistente ao tratamento com drogas habituais; e infiltração difusa de medula óssea com 90% de linfócitos.

Medidas terapêuticas são indicadas para pacientes com “doença ativa”, manifestada com doença em estágio avançado, elevada carga tumoral, sintomas “B”, ou infecções de repetição (1). Foi adotada conduta expectante para o caso relatado, pois o paciente encontra-se clinicamente estável e assintomático.

4- CONCLUSÃO

O paciente do estudo, trata-se de um paciente jovem, estágio Rai II, de risco intermediário com marcadores de prognósticos desfavorável, como: FISH 11q del, e infiltração difusa de medula óssea com 90% de linfócitos. O paciente encontra-se clinicamente assintomático e não refere sintomas B, portanto a conduta abordada é a vigilância clínica e acompanhamento médico periódico.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Jeon Y-W, Cho S-G. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review including Korean cohorts. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(3):433-443. doi:10.3904/kjim.2015.074.

- 2- Rai, K. R. and Jain, P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. *Am. J. Hematol.* 2016; 91: 330–340. doi: 10.1002/ajh.24282
- 3- Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, et al. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica.* 2014;99(1):140-147. doi:10.3324/haematol.2013.086066.
- 4- García-Muñoz R, Galiacho VR, Llorente L. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. *Annals of Hematology.* 2012;91(7):981-996. doi:10.1007/s00277-012-1460-z.