

A IMPORTÂNCIA DA IMUNOFENOTIPAGEM NO DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA AGUDA BIFENOTÍPICA – ESTUDO DE PRONTUÁRIOS DE DOIS CASOS¹

THE IMPORTANCE OF THE IMUNOPHENOTYPING IN THE DIAGNOSIS OF THE BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKEMIA – CHARTS' STUDY OF TWO CASES

Ana Virgínia VANDENBERG², Débora Evelyn Martins da SILVA³, Manoela Palmeira da Costa RODRIGUES³, Mônica Caroline de Nazaré Buainain ROSSY³, Tatiana Souza PELAES³

RESUMO

Objetivo: análise de dois casos de leucemia aguda bifenotípica (LAB) ilustrando a importância da imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas mais frequentes. **Método:** estudo analítico de dois casos de LAB de clínica particular associado à revisão de literatura sobre o tema. **Conclusão:** os casos estudados ratificam a impossibilidade de estabelecer o diagnóstico de LAB com base apenas na citologia sanguínea, tornando impreterível a solicitação da imunofenotipagem nos casos de suspeita de leucemia aguda.

DESCRITORES: leucemia aguda bifenotípica, imunofenotipagem, diagnóstico

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são amplamente classificadas como mielóide ou linfóide T/B, de acordo com critérios morfológicos passíveis de detecção através da citologia celular, a partir da avaliação do sangue periférico e da medula óssea.¹ A leucemia aguda bifenotípica (LAB) é um subtipo de leucemia com linhagem ambígua, cuja população de células malignas expressam marcadores de duas linhagens diferentes simultaneamente, os quais só podem ser identificados com a realização da imunofenotipagem.^{1,2,3} As LAB são doenças raras, responsáveis por pouco mais de 5% das leucemias agudas em adultos.⁴ A partir dos marcadores encontrados na imunofenotipagem é possível conduzir o tratamento quimioterápico de forma a direcioná-lo para uma conduta semelhante à adotada na leucemia linfóide aguda ou leucemia mielóide aguda. O prognóstico da LAB é aparentemente desfavorável e a terapia mais adequada é desconhecida.¹

OBJETIVO

Análise de dois casos de leucemia aguda bifenotípica (LAB) ilustrando a importância da imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas mais frequentes.

MÉTODO

Estudo analítico de casos baseados em prontuários de dois pacientes atendidos em clínica particular de Belém-PA, com o devido consentimento destes para o acesso aos prontuários.

CASOS ANALISADOS

O primeiro paciente, L.J.G.C., 20 anos, sexo masculino, procedente de Belém – PA, apresentou história de perda de peso e palidez cutâneo-mucosa desde dezembro/2005, com diagnóstico inicial de hepatite. Mediante persistência dos sintomas e pancitopenia, foi realizado mielograma (92% de blastos), recebendo hipótese de leucose aguda. Em 14/02/06, foi repetido mielograma e solicitada imunofenotipagem de medula óssea a fim de confirmar hipótese de leucemia linfóide aguda (LLA).

¹ Trabalho realizado no Centro Integrado de Oncologia em Belém - PA

² Médica Hematologista. Professora da Disciplina Hematologia da Universidade Federal do Pará

³ Graduandas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará

O segundo paciente, R.D.S., 21 anos, sexo masculino, procedente de Belém – PA, apresentou histórico de náuseas e astenia por 3 meses, evoluindo com equimoses a 2 meses, e sangramentos a 1 mês. Negava febre e perda de peso. Apresentou também plaquetopenia e neutropenia prolongada. Realizada citologia em 01 de agosto de 2007 e 09 de outubro de 2007, ambos com predomínio de série vermelha (42% e 50% respectivamente) e presença de blastos. Em 05/10/2007 foi internado para tratamento de leucemia mielóide aguda (LMA), sendo requisitada imunofenotipagem para confirmação diagnóstica de LMA tipo M2.

RESULTADOS

O quadro I mostra os resultados qualitativos dos prontuários estudados.

Quadro I – Marcadores imunofenotípicos de pacientes estudados em clínica particular em 2007.

Anticorpos	CASO 1	CASO 2
CD19	+	+
CD10	-	+
HLA-DR	-	+
CD34	-	+
CD22	+	+
TdT	-	+
Lambda	-	+
Anti - MPO	-	+
CD14	+	+
CD45	-	+
CD117	-	+
CD13	+	+
CD33	+	+

Fonte: Clínica Particular, Belém-PA, 2007.

DISCUSSÃO

A imunofenotipagem consiste em um método laboratorial de diagnóstico realizado por meio de anticorpos monoclonais marcados, capazes de reconhecer epítomos específicos de antígenos celulares. As técnicas empregadas neste exame podem ser a citometria de fluxo ou a imunocitoquímica.⁶ O *European Group for Immunologic Classification of Leukemia (EGIL)* estabeleceu, em 1995, a definição de LAB de acordo com critérios imunológicos, além de propor uma série de critérios diagnósticos baseados no número e grau de especificidade de certos marcadores para blastos linfóides ou mielóides, tendo como objetivo distinguir a LAB de casos de leucemia linfóide aguda (LLA) ou mielóide (LMA).^{1,4,5} As células leucêmicas de pacientes com LAB comumente coexpressavam marcadores linfóide B e mielóide, e menos frequentemente marcadores linfóide T e mielóide. A importância da imunofenotipagem reside principalmente no diagnóstico das leucemias mielóides agudas (LMA) do tipo M3, M2 e M1/M2, além de ser essencial para a identificação da LAB. O sistema de pontuação para definição das LAB obedece aos critérios estabelecidos, em 1995, pelo EGIL.^{1,5,6} Segundo estes critérios são pesquisados antígenos linfóides B (anti CD22, anti CD19, anti CD10, anti TdT), antígenos linfóides T (anti CD2, anti CD3, anti CD5, anti CD8, anti CD10, anti TdT), antígenos da linhagem mielóide (anti MPO, anti CD13, anti CD33, anti CD14, anti CD64, anti CD117).⁷ O sistema de pontuação EGIL é baseado no número e grau de especificidade de certos marcadores mielóides ou linfóides T/B, sendo necessária uma pontuação superior a 2 para considerar o caso como LAB (**Quadro II**).

Quadro II – Sistema de pontuação para definição das Leucemias Bifenotípicas Agudas.

PONTOS	LINHAGEM MIELÓIDE	LINHAGEM B	LINHAGEM T
2	Anti -MPO	CD79a	CD3(c/m)

	(anti-lisozima)	citIgM citCD22	anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ
1	CD13 CD33 CDw65	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10
0,5	CD14 CD15 CD64 CD117	TdT CD24	TdT CD7 CD1a

Fonte: EGIL, 1995

Alguns casos descritos no passado como mudança fenotípica provavelmente representam exemplos de leucemias agudas bifenotípicas originadas a partir de uma célula tronco com potencial de se diferenciar tanto em células da linhagem linfóide quanto mielóide, sendo essa diferenciação influenciada pelo tratamento antes instituído sem o auxílio da imunofenotipagem.⁴

O imunofenótipo mais recorrente na LAB consiste na co-expressão de marcadores B linfóide e mielóide, e menos freqüentemente na de marcadores T linfóide e mielóide. São raros os casos onde há co-expressão de marcadores B e T linfóide.^{2,4}

Ambos os casos relatados apresentavam o imunofenótipo B linfóide e mielóide. As características clínicas da leucemia aguda bifenotípica permanecem indeterminadas, podendo esta se comportar tanto como leucemia mielóide quanto linfóide, não havendo um tratamento uniformemente estabelecido para tal.³ Apesar de não haver conduta padrão com relação ao tratamento desse tipo de leucemia, a quimioterapia tem como objetivo dizimar o maior número possível de células alteradas, tendo como base para tal, o resultado da imunofenotipagem, que indica os marcadores predominantes nessa população, restando apenas uma doença

residual mínima cujo controle é feito através de ciclos adaptados as peculiaridades imunofenotípicas de cada paciente. Dessa forma, apesar de apresentarem o mesmo subtipo de leucemia aguda bifenotípica, a conduta adotada em cada caso foi compatível com o resultado apresentado pela imunofenotipagem. O primeiro paciente, L.J.G.C., recebeu um tratamento direcionado ao combate da série vermelha, uma vez que apresentava um predomínio de marcadores da linhagem mielóide (**Quadro I**) enquanto que o segundo paciente, R.D.S., foi submetido a uma terapêutica visando o ataque de ambas as populações, as quais mostraram valores equivalentes na imunofenotipagem (**Quadro I**), porém foi priorizado o combate às células da linhagem linfóide, já que o prognóstico desse subtipo de leucemia é pior em adultos.⁹

CONCLUSÃO

A partir dos casos analisados, foi possível ratificar a inespecificidade dos sintomas das LA, bem como a impossibilidade de estabelecer o diagnóstico de LAB com base apenas na citologia sanguínea, tornando impreterível a solicitação da imunofenotipagem nos casos de suspeita de leucemia aguda.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF THE IMUNOPHENOTYPING IN THE DIAGNOSIS OF THE BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKEMIA – CHARTS' STUDY OF TWO CASES

Ana Virgínia VANDENBERG, Débora Evelyn Martins da SILVA, Manoela Palmeira da Costa RODRIGUES, Mônica Caroline de Nazaré Buainain ROSSY e Tatiana Souza PELAES

Objective: analysis of two cases of biphenotypic acute leukemia (BAL), presenting the importance of the imunophenotyping in the different diagnosis of the most frequent acute leukemias. **Method:** analytic study of two BAL cases from a private practice, associated to the review of articles related. **Conclusion:** the cases studied reaffirm the impossibility of establishing the diagnosis of BAL based only in the blood cytology. The request of imunophenotyping becomes essential in the cases of acute leukemia suspicion.

KEY WORDS: biphenotypic acute leukemia, imunophenotyping, diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. ARIBI, A. et al. Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *British Journal of Haematology*, 2007. Vol.138, Blackwell Publishing Ltd.
2. FRATER, J. L. et al. Biphenotypic acute leukemia with coexpression of CD79a and markers of myeloid lineage. *Rev. Arch Pathol Lab Me*, 2003. Mar; 127(3):356-9.
3. KILLICK, S. et al. Outcome of Biphenotypic Acute Leukemia. *Rev. Haematologica*, 1999. 84:699-706.
4. MATUTES, E. Et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Rev. Haematologica*, 1997. Vol 82, 64-66.
5. EMERENCIANO, M. et al. Frequência de Imunofenótipos aberrantes em Leucemias Agudas. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2004. Vol. 50, 183-189.
6. BENE, M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Rev. Leukemia*, 1995. Vol. 9, 1783-1786.
7. SILVA, G. C. et al. Laboratory diagnosis of acute myeloid leukemias. *J. Bras. Patol. Med. Lab*, 2006. Vol.42, n.2. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000200004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 de Novembro de 2007.
8. BASSO, G. et al. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Rev. Haematologica*, 2001. Vol 86: 675-692.
9. INCA – GUIDELINES. Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002. Vol. 48(3): 309-312.

Endereço para correspondência:

Débora Evelyn Martins da Silva

Fone: (0XX91) 3222-4406

E-mail: debiemsilva@yahoo.com.br

Recebido em 19.05.2008 – Aprovado em 23.08.2008