
ALTERAÇÕES

HEMATOLÓGICAS

NA LEUCEMIA LINFÓIDE

AGUDA (LLA)*

TALITA JULIETH PEZZINI, FRANK SOUSA CASTRO

Resumo: a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença maligna decorrente do grande número de linfoblastos na medula óssea e outros órgãos, levando na maioria dos casos ao quadro de anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia. Embora acometa adultos, é a neoplasia mais comum na infância. O objetivo desse trabalho é descrever as alterações hematológicas, classificação, diagnósticos e possíveis tratamentos para essa doença.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Alterações hematológicas. Diagnóstico. Tratamento.

De acordo com Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2014), o câncer é um problema mundial de saúde pública. No Brasil sua incidência vem crescendo anualmente, estimativas apontam cerca de 576 mil novos casos da doença para o ano de 2014. Dentre os demais tipos de câncer a leucemia tem um menor índice, sendo 1,7% em homens, e 1,6% em mulheres (INCA, 2014).

Independente de sua baixa incidência, a leucemia apresenta-se como uma neoplasia hematológica de grande importância clínica (CIPOLAT; PEREIRA, 2011). Ela se caracteriza pela proliferação anormal de células leucocitárias, originadas da medula óssea que são células responsáveis pela defesa do organismo, e com sua evolução atinge a corrente sanguínea e outros órgãos (CIPOLAT; PEREIRA, 2011; MONTENEGRO; SANTOS, 2008).

A leucemia consiste na proliferação generalizada de células hematopoiéticas, com ou sem envolvimento do sangue periférico, onde na maioria dos casos ocorre extravasamento de células leucêmicas na circulação sanguínea, sendo vistas em maior população (MONTENEGRO; SANTOS, 2008).

As leucemias são classificadas em agudas e crônicas, considerando o tipo celular envolvido (mielóide e linfóide) e o grau de maturação celular (MONTENEGRO; SANTOS, 2008). Portanto as leucemias podem ser classificadas em, Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfóide Aguda

(LLA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e Leucemia Linfóide Crônica (LLC) (LEAL; FILHO, 2002). O tratamento das leucemias agudas é realizado de uma forma mais invasiva, pois as células sanguíneas imaturas possuem um crescimento rápido, já as leucemias crônicas são tratadas de uma forma menos agressiva, devido seu desenvolvimento lento (ZIMMERMANN, 2012).

A classificação das leucemias também é baseada em métodos morfológicos, imunológicos, citoquímicos e moleculares, esses métodos auxiliam na terapêutica de cada paciente, pois sabendo a origem celular, o tratamento será muitas vezes, aplicado de forma mais precisa (SILVEIRA; ARRAES, 2008).

A leucemia linfóide aguda (LLA), também conhecida como leucemia linfocítica aguda ou leucemia linfoblástica aguda, é uma doença maligna decorrente dos linfoblastos (células linfoides imaturas), que estão presentes em grande número na medula óssea e outros órgãos (FARIAS; CASTRO, 2004). É a neoplasia mais comum na infância, embora acometa adultos. Sua incidência é maior entre crianças de 2 a 5 anos de idade, prevalecendo naquelas de cor branca e sexo masculino (FARIAS; CASTRO, 2004; INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

Embora a etiologia da LLA não esteja bem definida, sabe-se que dentre os fatores etiológicos conhecidos, destacam-se: exposição a drogas antineoplásicas, radiação, fatores genéticos, fatores imunológicos, exposição a alguns vírus e produtos químicos (CABRAL et al., 2012; ELMAN; PINTO, 2007; SILVEIRA; ARRAES, 2008).

As manifestações clínicas variam em cada paciente, as mais comuns principalmente em crianças portadoras de LLA, são febre, perda de peso, palidez e equimoses. Também podem aparecer dores ósseas muitas vezes ligadas a dores articulares, sendo que essas manifestações provem de uma falência na hematopoiese, devido a infiltração medular das células leucêmicas (blastos) (CORNACCHIONI; FILHO, 2006). Outras manifestações clínicas frequentes são hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia (IKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006).

As alterações hematológicas na LLA são consequentes da infiltração medular. Os, seus valores hematimétricos obtidos através do hemograma completo são indícios para o diagnóstico da doença. O diagnóstico definitivo é realizado, através do mielograma o qual, apresenta células blásticas (IKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006). Além do exame microscópico do sangue periférico e da medula óssea, outros métodos por citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, são utilizados para o diagnóstico da LLA (FARIAS; CASTRO, 2004).

O presente estudo tem como objetivo descrever por meio de uma revisão bibliográfica, um levantamento sobre alterações hematológicas na leucemia linfóide aguda (LLA), seguido de uma descrição da sua classificação, diagnóstico e possíveis tratamentos.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Hemograma

Segundo Grotto (2009) dados fornecidos pelo hemograma são essenciais dentro de investigações em patologias hematológicas.

Aparelhos automatizados têm inovado nas técnicas que permitem análises mais complexas das células sanguíneas, análises de aspectos quantitativos, morfológicos e a fisiopatologia dos distúrbios da hematopoese. Estas técnicas auxiliam o diagnóstico em diversas condições clínicas, contribuindo assim a observação da medula óssea, podendo ser indicativas de alguns distúrbios medulares (GROTTO, 2009).

O hemograma é subdividido em três séries: eritrocítica, leucocitária, e plaquetária (NAOUM; NAOUM, 1925; ROSENFELD, 2012). De acordo com Cornacchioni e Filho (2006), observou-se uma concentração de hemoglobina $< 7,5$ g/dl na série vermelha (eritrocítica) em 51% dos casos com LLA. Logo Ikeuti, Borim e Luporini (2006) relataram 80% dos casos com níveis de Hb inferiores a 10 g/dl. Sendo assim, podemos perceber que os valores de hemoglobina podem oscilar de 7,5 a 10 g/dl, em casos relatados de LLA.

Na série branca (leucocitária) na LLA, observa-se que a contagem de leucócitos pode ser baixa, normal ou alta, seus valores de leucócitos oscilam 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 mais frequentes valores normais e diminuídos de leucócitos (CORNACCHIONI; FILHO, 2006). As células indiferenciadas, normalmente são raras e ausentes em pacientes leucopênicos, mas em casos de pacientes com leucocitoses podem ser encontrados grande população de blastos pelo esfregaço sanguíneo (FARIAS; CASTRO, 2004).

Na série plaquetária, observa-se plaquetopenia na maioria dos casos, sendo mais frequentes valores $< 150.000/mm^3$ em 73% dos casos de LLA (CORNACCHIONI; FILHO, 2006).

A anemia normocítica normocrômica e a trombocitopenia são os achados mais comuns no hemograma em pacientes com LLA (CORNACCHIONI; FILHO, 2006). Em alguns casos, crianças com LLA, mesmo com a infiltração medular podem apresentar hemograma completo normal (CORNACCHIONI; FILHO, 2006; IKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006; FARIAS; CASTRO, 2004; GIL, 2011).

Mielograma

A realização da punção aspirativa da medula óssea é fundamental, não apenas para garantir o diagnóstico das leucemias, como também definir a variedade da doença (CORNACCHIONI; FILHO, 2006). Geralmente, a medula óssea encontra-se hiperce-lular, apresentando mais de 25% de células leucêmicas (linfoblastos), (FARIAS; CASTRO, 2004; IKEUTI; BORIM; LUPORINI, 2006) substituindo elementos da medula e espaços adiposos por células indiferenciadas, precursores eritróides e mielóides residuais de aspectos normais e megacariócitos diminuídos e ausentes (FARIAS; CASTRO, 2004).

Os blastos são caracterizados por classificação morfológica, citotóxica, imunofenotipagem e exames citogenéticos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; SADDI; QUIXABEIRA, 2008).

Classificação morfológica

O grupo cooperativo franco-americano-britânico (FAB), baseado em parâmetros morfológicos e citoquímicos, classificou a leucemia linfóide aguda em três subtipos, L1, L2 e L3, com base na morfologia do núcleo, no diâmetro das células, no número, no tamanho dos nucléolos, no aspecto e na quantidade do citoplasma, conforme mostra a seguir na tabela 01 (FARIAS; BIERMANN, 2007; FARIAS; CASTRO, 2004).

Tabela 1: Classificação Morfológica (FAB) da leucemia linfóide aguda

Aspecto Morfológico	L1	L2	L3
<i>Diâmetro celular</i>	Predominância de células pequenas, homogêneas	Células grandes, heterogêneas	Células grandes, homogêneas
<i>Cromatina nuclear</i>	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
<i>Forma do núcleo</i>	Regular, pode apresentar fenda ou endentação	Irregular, podendo apresentar fenda ou endentação	Regular, redondo ou oval
<i>Nucléolos</i>	Indistintos ou não-visíveis	Um ou mais por célula, grandes, proeminentes	Um ou mais por célula, grandes ou proeminentes
<i>Quantidade de Citoplasma</i>	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
<i>Basofilia citoplasmática</i>	Ligeira	Ligeira	Evidente
<i>Vacúolos citoplasmáticos</i>	Variáveis	Variáveis	Evidente

Legenda: L1 = Leucemia linfóide aguda tipo 1; L2 = Leucemia linfóide aguda tipo 2; L3 = Leucemia linfóide aguda tipo 3.

Fonte: Bennett, et al., (1976).

Citoquímica

Os exames citoquímicos auxiliam na diferenciação da LLA e Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (FARIAS; CASTRO, 2004). As reações de mieloperoxidase, *sudan black* e esterase não específica, nos linfoblastos se caracterizam por serem negativas. Na coloração de ácido periódico de Schiff, os linfoblastos demonstram positividade com grânulos grosseiros na LLA, a negatividade dessa reação é mais frequente na LLA de linhagem T que na linhagem B. Os mieloblastos podem ser positivos ou negativos.

Quando positivos não apresentam aspecto granular como nos linfócitos, e na fosfatase ácida tem positividade em 75 % na LLA de linhagem T (FARIAS, CASTRO, 2004; HOFFBRAND; MOSS, 2013; LICHTVAN, 2007).

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem é de grande importância nos diagnósticos hematológicos, principalmente nas leucemias e linfomas (BAIN, 2006). A classificação imunofenotípica das LLAs, caracteriza as leucemias de acordo com a expressão de antígenos específicos (*clusters designations-CDs*) em populações celulares de interesse, sendo classificada em linhagem T e B, correspondendo as características imunofenotípicas dos linfoblastos, sendo possível mostrar a linhagem celular e o nível de diferenciação do processo leucêmico, (Tabela 2) (FARIAS, CASTRO, 2004; SADDI, QUIXABEIRA, 2008; SILVEIRA; E; ARRAES, 2008).

Tabela 2: Análise Imunofenotípica das leucemias linfoides

Marcador	<i>Linhagem B</i>				<i>Linhagem T</i>		
	Pró-B	Comum	Pré-B	B	Pré- T	Intermediário	T
HLA-DR	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+
CD19	+	+	+	+	-	-	-
CD22c	-/+	+	+	+	-	-	-
CD10	-	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
CD20	-	-/+	+	+	-	-	-
cμ	-	-	+	-	-	-	-
SmIg	-	-	-	+	-	-	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+
CD3(c)	-	-	-	-	+/-	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	+/-	-
CD3	-	-	-	-	-	-	+
CD4/CD8	-	-	-	-	-	+/-	+

Legenda: Tdt= Terminal Desoxinucleotidil Transferase; CD22(c)=CD22 intracitoplasmático; cμ= cadeia μ citoplasmática; SmIg= imunoglobulina de superfície; +: expressão do antígeno; +/-: expressão variável, frequentemente positiva; -: ausência de expressão do antígeno; -/+ : expressão variável, frequentemente negativa.

Fonte: adaptado de Farias e Castro, (2004).

As leucemias de linhagem B foram divididas de acordo com estágios de diferenciação normal dos progenitores B na medula óssea, classificando-os em: pró-B, comum, pré-B e B-maduro. A LLA pró-B representa 5% dos casos na infância e 10 % em adultos. As células expressam, HLA-DR, (Tdt) Terminal Desoxinucleotidil Trans-

ferase, CD34, CD19 e CD22(c). A do tipo comum (Calla) expressa CD10, causando um impacto no prognóstico. CD22(c), CD19 e CD 20, representam 75% de casos na infância e 50% nos adultos. A pré-B expressa cadeia μ citoplasmática junto a CD19, Cd20 e CD10, representando 15 % de casos infantis e 10 % em adultos. A do tipo B maduro está presente em 2 a 5% em crianças e adultos, apresentando um fenótipo incomum, o qual se caracteriza pela expressão de cadeias de imunoglobulinas na superfície de membrana (Smlg). Os blastos apresentam as mesmas características na FAB L3, e alterações cromossômicas associada as células malignas do linfoma de Burkitt. Por essa leucemia ter uma grande incidência no sistema nervoso central o prognóstico acaba sendo negativo e a resposta deficiente na terapia (FARIAS; CASTRO, 2004; SILVEIRA; ARRAES, 2008).

As leucemias de linhagem T dividem-se de acordo com antígeno de diferenciação correspondentes aos níveis de diferenciação intratímica normal: LLA pré-T, T-intermediária e madura. Na LLA pré-T, as células expressam CD3 no citoplasma e na superfície celular expressam CD7, CD2, CD5 e Tdt. Na LLA T- intermediária as células expressam, CD3c, CD2, CD1a e podem co-expressar CD4 e CD8. A LLA T madura, corresponde aos tímócitos medulares, os quais expressam CD2, CD5, CD7 e CD3, sendo positiva para CD4 e CD8 (FARIAS; CASTRO, 2004; SILVEIRA; ARRAES, 2008).

A técnica de citometria de fluxo é um método rápido e objetivo, que permite avaliar características físico-químicas de células ou partículas no meio fluido, que detecta antígenos de superfície, citoplasmático e nuclear, expressos por células leucêmicas. São utilizados anticorpos monoclonais marcadores com fluorocromos que auxilia na investigação em várias análises, necessitando de controles isotípicos para definir a região negativa do procedimento (*background*). Os controles isotípicos tem função de determinar a fluorescência inespecífica (células negativas), e as fluorescentes (células positivas). Certifica-se desta forma a proporção e a variação das células brancas (ANUNCIAÇÃO et al., 2008).

CITOGENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Segundo Lichtvan (2007) a técnica mais utilizada para identificação das anormalidades cromossômicas é a citogenética convencional. Porém não são todas as alterações que podem ser identificadas neste método, sendo necessárias outras técnicas, como citometria de fluxo, FISH (*fluorescent in situ hibrydization*), Cariotipagem espectral (SKY), PCR (*polymerase chain reaction*), RT- PCR em tempo real (*real time polymerase chain reaction*) e Hibridização genômica comparativa (CGH) (ANUNCIAÇÃO et al., 2008; LICHTVAN, 2007).

As anormalidades cromossômicas, tanto numéricas como estruturais são encontradas em 80% nas crianças com LLA e 70% em adultos (QUEIROZ, 2004). Um exemplo de anormalidade cromossômica está na translocação (9;22) (q34;q11), conhecida como Cromossomo Philadelphia (Ph), a fusão do gene BCR (cromossomo 9) e do gene ABL (translocado do cromossomo 22), que codifica uma proteína quimérica elevando a atividade da tirosina quinase causando uma desordem na leucemogênese e uma proliferação celular (FARIAS, CASTRO, 2004; GIL, 2011; QUEIROZ, 2004). O cromossomo Ph

está presente em 30% em pacientes adultos, e em 3% a 5% em pacientes pediátricos com LLA. Vários casos de LLA Ph positivo estão ligados ao imunofenótipo de linfócitos pré-B (FARIAS; CASTRO, 2004).

Devido o aperfeiçoamento da citogenética e da biologia molecular técnicas como Fish (*fluorescent in situ hibrydization*), PCR (reação em cadeia de polimerase), e *Southern blot*, tornou-se possível a localização de pontos de ruptura, diferenciando quebras que parecem idênticas, mas que envolvem diferentes genes e implicações terapêuticas, e a detecção de alterações submicroscópicas para avaliar alguns riscos (GIL, 2011). A conduta terapêutica auxilia o diagnóstico e muitas vezes até o prognóstico de anormalidades cromossômicas da doença, como também é eficiente para compreender os mecanismos envolvidos na malignidade e para encontrar genes de grande importância biológica (FARIAS; CASTRO, 2004).

TRATAMENTO

O tratamento da LLA é considerado longo, variando de dois a três anos (PEDROSA; LINS, 2002). Embora em cada centro estabeleça uma metodologia terapêutica, são utilizados protocolos para facilitar e classificar os pacientes conforme o seu grupo de risco, incluindo quatro fases: indução da remissão, consolidação, manutenção e profilaxia do sistema nervoso central (LAKS et al., 2003).

O objetivo do tratamento é induzir a remissão completa, atingir menos de 5% de blastos na medula óssea e restaurar a hematopoiese normal. Na fase de consolidação, o objetivo é diminuir a doença residual mínima (células leucêmicas na medula óssea indetectável à microscopia eletrônica) e adaptar a intensidade do tratamento conforme a estratificação do risco de recidiva. O protocolo BFM (Berlim-Frankfurt-Munich) utiliza a terapia de reindução na fase de consolidação, que consiste na utilização das mesmas drogas administradas durante a fase de indução. Então é realizada a terapia de manutenção onde é utilizada para erradicação de células leucêmicas residuais, nessa fase, a quimioterapia é menos intensa. A profilaxia do sistema nervoso central é iniciada na fase de indução, incluindo radioterapia e quimioterapia (LAKS et al., 2003; PEDROSA, LINS, 2002).

Algumas drogas antineoplásicas comumente usadas são: vincristina, daunorubicina ou doxorubicina, citarabina, L-asparaginase, etoposide, metotrexato, ciclofosfamida, prednisolona e dexametasona (LAKS et al., 2003). Drogas inibidoras de tirosina-quinase, como o mesilato de imatinibe são de grande importância, por inibir a expressão do gene BCR/ABL, embora essa droga seja voltada para o tratamento de LMC (Leucemia mielóide crônica), é válido também no tratamento de pacientes com cromossomo Philadelphia. Ainda que o transplante de medula óssea (TMO) pode ser o único tratamento eficiente na cura definitiva da leucemia, sua indução foi reduzida notadamente com tratamento após o Mesilato de Imatinibe (ANUNCIACÃO et al., 2008).

Segundo Lamego et al., (2010), a quimioterapia, como principal tratamento, muitas vezes é incapaz de controlar totalmente a doença. O transplante de célula-tronco hematopoiética (TCTH) alogênico é uma terapia eficaz na consolidação da remissão das leucemias agudas, embora represente morbimortalidade, podendo apresentar

complicações a longo prazo, destacando-se a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica, responsável muitas vezes por agravar a qualidade de vida. A iniciativa de conduzir o paciente para o TCTH alogênico consiste nas características da patologia. Conseqüentemente pode propor um melhor tratamento para pacientes com alto risco de recidiva, evitando um tratamento mais intensivo em pacientes com bom prognóstico. Já em pacientes que não respondem a terapêutica encontram no TCTH alogênico alguma possibilidade de cura (LAMEGO et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo relacionado a LLA, foi realizado com propósito de revisar o conhecimento acerca da doença. A revisão nos mostra que por mais que a leucemia seja uma patologia de baixa incidência nacional, comparada com outros cânceres, ela se destaca como uma doença hematológica de grande importância clínica. Diante disso, alguns exames são destacados para realizar o diagnóstico, por exemplo, o hemograma, onde valores hematimétricos, e análise das células pelo esfregaço sanguíneo podem nos alertar e dar indícios a uma possível leucemia, tendo como achados mais prevalentes na maioria dos casos, anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia. Mesmo sabendo que o hemograma não seja um diagnóstico definitivo, as alterações hematológicas devem ser observadas cuidadosamente.

Outros métodos diagnósticos são realizados, destacando-se a análise citogenética e a imunofenotipagem, que vêm avançando a cada dia, contribuindo para o entendimento da biologia da LLA e seu tratamento, tornando cada vez mais eficaz e menos agressivo, baseando nas características diagnósticas de cada paciente, assegurando uma melhora ou até mesmo a cura da doença.

CHANGES IN HEMATOLOGIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL)

Abstract: acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a malignant disease resulting from the large number of lymphoblasts in the bone marrow and other organs, leading in most cases, to normocytic normochromic anemia and thrombocytopenia. Although it primarily affects adults, is the most common malignancy in childhood. The aim of this paper is to describe the hematologic changes, classification, diagnostics and treatments possible about the disease.

Keywords: Acute Lymphoid Leukemia (ALL). Haematological disorders. Diagnosis. Treatment.

Referências

ANUNCIACÃO, S. F. da, et al., Aspectos diagnósticos da leucemia mielóide crônica e detecção de doença residual mínima. *Revista Estudos*, Goiânia, v. 35, n. 11-12, p. 1069-1083, nov./dez. 2008.

774 BAIN, B. J. *Células sanguíneas*. Um guia prático. 4. ed. Porto Alegre-RS, 2006.

BENNETT, J. M. et al., Proposals for the classification of the acute leukemias (FAB cooperative group). *Br J Haematol.*, v. 33, p. 451-458, 1976.

CABRAL, S. N. S. et al., Linha de base da leucemia linfocítica aguda para a vigilância da saúde ambiental no território de abrangência da refinaria de petróleo do Estado de Pernambuco, Brasil, 2004 a 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 21, n. 4, p. 601-608, dez./2012.

CIPOLAT, S.; PEREIRA, B. B. F. V. F. Fisioterapia em Pacientes com Leucemia: Revisão Sistemática Physical Therapy in Patients with Leukemia : a Systematic Review. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 2, p. 229-236, 2011.

CORNACCHIONI, A. L.; FILHO, V. O. *Leucemia na Infância – Março de 2006*. São Paulo. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/uploads/files/Leucemia em Crian%C3%A7a.pdf>>. Acesso em: 5 maio 2014.

ELMAN, I.; ELISABETH, M.; PINTO, M. Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda : Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos Acute Lymphocytic Leukemia in Children : Analysis of Detection Thresholds. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2007.

FARIAS, M. G.; BIERMANN, M. B. *Análise morfológica , imunofenotípica e molecular na identificação da leucemia megacariocítica aguda (LMA-M7)*. v. 29, n. 4, p. 387-393, 2007.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. n. 02, p. 91-98, 2004.

GIL, E. A. *Investigação das alterações citogenéticas em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda do rio grande do norte*. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2011.

GROTTO, H. Z. W. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 3, p. 178-182, 2009.

HELENA, C.; LEAL, S.; FILHO, W. *Mortalidade por leucemias relacionada à industrialização Mortality by industrialization-related leukemias*. v. 36, n. 4, p. 400-408, 2002.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em Hematologia*. 6. ed. Porto Alegre-Rs, 2013.

IKEUTI, P. S.; BORIM, L. N. B.; LUPORINI, R. L. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n. 1, p. 45-48, 2006.

INABA, H., GREAVES, M., MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, v. 381, n. 9881, p. 1943-1955, 2013.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa de 2014. Incidência de cancer no Brasil*. Ministério da saúde, Rio de Janeiro, Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2013/apresentacao-estimativa-2014.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2014.

LAKS, D. et al., Avaliação da sobrevivência de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munich. *Sociedade Brasileira de Pediatria*, v. 79, p. 149-158, 2003.

LAMEGO, R. M. et al., Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 2, p. 108-115, 2010.

LICHTVAN, L. C. L. *Citogenética nas Leucemias Linfoides Agudas*. Dissertação (Mestrado em saúde da criança e do adolescente) - Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba, 2007.

MONTENEGRO, V. da, SANTOS, V. M. V. O. dos, VETH, M. Análise citogenética na Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 10, n. 3, p. 5-12, 2008.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. *Interpretação laboratorial do hemograma*. v. 3, p. 1-11, 1925.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda : uma doença curável Acute lymphoblastic leukemia : a curable disease. *Revista Brasileira Saúde Materno Infantil*, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2002.

QUEIROZ, D. A. *Estudo do Perfil da Expressão gênica global em Leucemias Linfoides Agudas de linhagens de células B e T*. Dissertação (Mestrado em Biologia Funcional e molecular, na área de bioquímica) - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas- SP, 2004.

ROSENFELD, R. Hemograma. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 48, n. 4, p. 244-244, 2012.

SADDI, V. B. L.; QUIXABEIRA, V. A. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias : uma revisão da literatura The importance of immunophenotyping and cytogenetics in the diagnosis of leukemia. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 40, n. 3, p. 199-202, 2008.

SCHEIDER, N. R et al., New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group report of 343 cases. *Blood*, v. 7, n. 90, p. 2543-9, 2000.

SILVEIRA, N. A. da, ARRAES, S. M. A. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias aguda: Uma revisão. *Revista Indexada No Periodica, Índice de Revistas Latino Americanas Em Ciências.*, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2008.

ZIMMERMANN, C. *Tratamento Odontológico em Pacientes com Leucemia de acordo com seus Índices Hematológicos e Fase do Tratamento Antineoplásico*. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2012.

* Recebido em: 15.09.2014 . Aprovado em: 25.09.2014.

TALITA JULIETH PEZZINI

Acadêmica do curso de Especialização em Hematologia Laboratorial na PUC Goiás.
E-mail: talitapezzini@hotmail.com

FRANK SOUSA CASTRO

Mestre em Ciências Ambientais e Saúde pela PUC Goiás. *E-mail*: knarfcastro@hotmail.com