

TATIANA FRANCISCA SOUZA

**LMA: APRESENTAÇÃO DE 59 CASOS ENTRE O PERÍODO DE
JANEIRO DE 1995 A DEZEMBRO DE 1997 NO HOSPITAL
GOVERNADOR CELSO RAMOS.**

**Trabalho apresentado à
Universidade Federal de Santa
Catarina, para a Conclusão no
curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS

1998

TATIANA FRANCISCA SOUZA

**LMA: APRESENTAÇÃO DE 59 CASOS ENTRE O PERÍODO DE
JANEIRO DE 1995 A DEZEMBRO DE 1997 NO HOSPITAL
GOVERNADOR CELSO RAMOS.**

Trabalho apresentado à
Universidade Federal de Santa
Catarina, para a Conclusão no
curso de Graduação em Medicina.

Coordenador do Curso: Edson Cardoso

Orientador: Lygia G. B. Peters

Co-orientador: Joanita A. G. Del Moral

FLORIANÓPOLIS

1998

Souza Tatiana Francisca.. *LMA: apresentação de 59 casos entre o período de janeiro de 1995 a dezembro de 1997 no Hospital Governador Celso Ramos.*
Florianópolis, 1998.

63p.

Trabalho de conclusão no Curso de Graduação em medicina, - Universidade Federal de Santa Catarina.

1.Leucemia Mielóide Aguda 2. Leucemia - hematologia 3. Subtipos FAB

DEDICATÓRIA

Em retribuição ao carinho e apoio de meus pais, aos quais dedico este trabalho com muito afeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família e ao meu noivo pela compreensão, a minha dupla Denise Leal pelo companheirismo e em especial a minha orientadora Dra. Lygia G. B. Peters pelo carinho com que conduziu este trabalho.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVO.....	9
3. MÉTODO.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1 LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA SEM MATURAÇÃO (M1).....	18
4.2 LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA COM MATURAÇÃO (M2).....	21
4.3 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (M3).....	24
4.4 LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA (M4).....	28
4.5 LEUCEMIA MONOCÍTICA (M5).....	32
4.6 ERITROLEUCEMIA (M6).....	35
4.7 LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA (M7).....	37
4.8 LEUCEMIA COM MÍNIMA DIFERENCIAÇÃO (M0).....	40
4.9 LEUCEMIA BIFENOTÍPICA AGUDA	42
4.10 LMA SECUNDÁRIA À SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD).....	44
4.11 EVOLUÇÃO GLOBAL DOS 59 CASOS DE LMA.....	47
5. CONCLUSÕES.....	51
6. REFERÊNCIAS.....	53
7. RESUMO.....	57
8. SUMMARY.....	59
9. APÊNDICE.....	61

1. INTRODUÇÃO

Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma doença maligna clonal do tecido hematopoiético caracterizada por proliferação anormal de células blásticas (leucêmicas) principalmente na medula óssea com prejuízo na produção de células sanguíneas normais¹.

A incidência de novos casos de todas as leucemias é 8 - 10 casos por 100.000 habitantes/ ano nos USA² e corresponde a 3% de todos os cânceres¹. A incidência relativa para as 4 categorias de leucemia são as seguintes: LLA 11%, LLC 29%, LMA 46%, LMC 14%².

As leucemias mielóides agudas têm uma baixa incidência na infância, menos de 1 caso/100000 hab./ano. Em adultos a incidência aumenta rapidamente com a idade, de aproximadamente 1 caso/100000 hab./ano na 4ª década de vida para aproximadamente 10 casos/100000 hab./ano naqueles acima de 70 anos³. A doença é mais comum em homens que em mulheres e em brancos que em negros³. Aproximadamente metade os casos de LMA ocorre em pacientes com menos de 50 anos².

Leucemias agudas compreendem um grupo heterogêneo de doenças que diferem na etiologia, patogênese, história natural e prognóstico³. A identificação de seus subtipos é importante por três razões. Primeiro, algumas leucemias têm um padrão clínico que influencia a abordagem terapêutica. Segundo, diferenças na taxa de resposta e sobrevida são observadas no tratamento das leucemias. Terceiro, uma classificação facilita muito a comunicação e cooperação no mundo

e a comparação dos resultados é possível somente através de uma uniforme e reproduzível definição das leucemias⁴.

Desde 1976, classificação das leucemias em grupos (linfóides e mielóides) e em subgrupos dentro de cada grupo, tem sido baseada em características morfológicas e citoquímicas pelo sistema de classificação formulado por um grupo de sete hematologistas franceses, americanos e britânicos (FAB) - Classificação FAB³. Na última década, imunofenotipagem das células leucêmicas e análise citogenética das aberrações cromossômicas também tem sido usada para suplementar dados morfológicos e citoquímicos. É agora aceitável que a melhor maneira para classificar as leucemias agudas é usar uma combinação de critérios morfológicos, citoquímicos, imunológicos e citogenéticos⁵.

A classificação FAB requer que o sangue periférico (SP) e a medula óssea (MO) sejam examinados e uma contagem diferencial seja feita em ambos. No caso da medula óssea, uma contagem diferencial de 500 células é feita.

Leucemia aguda é diagnosticada se:

- ao menos 30% do total de células nucleadas sejam blastos, ou
- no caso da medula óssea mostrar predominância eritróide, eritroblastos compreendam ao menos 50% do total de células nucleadas e pelo menos 30 % das células não-eritróides sejam blastos, (linfócitos, plasmócitos, e macrófagos também são excluídos da contagem diferencial das células não-eritróides) ou
- se o característico padrão morfológico de leucemia promielocítica hipergranular está presente³.

Há 20 anos H.G.C.R., em Florianópolis, é o centro de referência do estado de Santa Catarina para o tratamento das hemopatias malignas, recebendo pacientes de todas as regiões do estado.

Pelo levantamento dos registros do serviço de Oncohematologia do H.G.C.R., no período de janeiro de 1995 a dezembro de 1997, a Unidade de Hematologia do H.G.C.R. registrou 716 internações, num total de 389 pacientes.

A principal causa de internação foram pacientes com Linfomas não Hodgkin (23%), seguido de pacientes com Leucemias Mielóides Agudas de Novo, em segundo lugar com 18% das causas de internação neste período. Se somarmos as Leucemias Mielóides Agudas de Novo, as Secundárias à SMD, as recidivas e Leucemias Linfóides Agudas, teremos 24% das internações neste período, e portanto seriam a primeira causa de internação por hemopatias.

Motivadas pelo interesse em conhecer com mais detalhes esta população, que é significativa, definimos pela realização deste trabalho.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo constitui em levantar os casos de Leucemia Mielóide Aguda (LMA), internados no Hospital Governador Celso Ramos de janeiro de 1995 a dezembro de 1997, buscando coletar dados dos prontuários, relacionando:

- quantidade de pacientes com LMA de Novo e LMA secundária à Síndrome Mielodisplásica.
- seus principais subtipos;
- as características desta população por subtipo;
- o papel da imunofenotipagem no diagnóstico destes casos;
- as principais alterações citogenéticas neste grupo;
- percentual de pacientes tratados e que entraram em remissão e percentual de doença resistente;
- percentual de morte na indução e suas principais causas;
- percentual de pacientes vivos em dezembro de 1997 e a sobrevida em dias dos pacientes vivos, do diagnóstico até 31 de dezembro de 1997.

3. MÉTODO

Foram estudados cinquenta e nove pacientes, adultos (acima de 14 anos) com leucemia mielóide aguda (LMA), diagnosticados e tratados no HGCR entre janeiro de 1995 e dezembro de 1997. Não foram excluídos pacientes que receberam apenas tratamento de suporte, nem pacientes com leucemia secundária a mielodisplasia .

Os dados foram extraídos dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico do HGCR através de um protocolo de coleta de dados pré estabelecido.

O diagnóstico foi definido segundo os critérios da classificação Franco Americana Britânica (FAB). A classificação FAB era baseada na morfologia observada na colocação de May-Grunwald-Giemsa.

Todos os pacientes realizaram avaliação de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO) com mielograma com citoquímica, citogenética e imunofenotipagem.

Hemograma era realizado utilizando-se contador eletrônico de células (marca com contagem diferencial, realizada em lâmina corada pela técnica de May-Grunwald-Giemsa). A contagem plaquetária era sempre em câmara de Neubauer, pelo método de Brecher.

Mielogramas eram realizados rotineiramente, e uma lâmina era corada por May-Grunwald-Giemsa onde realizava-se contagem diferencial em 500 células.

Outras lâminas eram preparadas para realização dos seguintes estudos citoquímicos: PAS, Sudan Black B (SBB), Mieloperoxidase (MPO), Esterases (CAE/ ANA/ ANB) e esterases inibidas com fluoride (ANA-F e ANB-F). As técnicas citoquímicas eram realizadas conforme protocolo padronizado do laboratório de hematologia do HEMOSC.

A imunofenotipagem era realizada em SP e MO, embora a MO sempre fosse o sítio de escolha. O SP poderia ser a única origem das células quando: a porcentagem de células anormais em SP fosse maior que 50% das células nucleadas e não se conseguisse aspiração ou não houvesse tempo hábil para realizar o aspirado de medula óssea (AMO), ou no caso de AMO seco (secundário à mielofibrose ou infiltração maciça compacta).

Todas as amostras eram coletadas, armazenadas e transportadas de forma adequada e usualmente manipuladas poucas horas após a coleta. A separação das células era realizada por gradiente de densidade usando Ficoll-Hipaque, na concentração de 1000 células/mm³. A técnica para imunofenotipagem das células era através da citometria de fluxo, usando dois equipamentos citômetros: Epics Profile II da marca Coulter, de janeiro de 1995 até novembro de 1997, e o Facs Calibur da marca Beckton and Dickinson nos últimos meses de 1997.

Para a identificação da linhagem e maturação celular foram utilizados painéis de anticorpos monoclonais Coulter e Dako, incubados por 30 minutos com as células a serem estudadas.

Para estudo cromossômico eram coletadas amostras de sangue de medula óssea e/ou sangue periférico em meio de cultura com heparina. Em cada paciente se realizaram dois cultivos simultâneos de 24 e 48 horas, estimulados com fitohemaglutinina (0,8 ml). As células foram cultivadas a uma concentração de $0,5 \times 10^6$ /ml em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com 22% de soro fetal bovino e com antibióticos (100 U/ml de penicilina e 100 ug/ml de estreptomicina). Utilizou-se Ethidium Bromide para conseguir melhorar a qualidade dos cromossomas. As metáfases foram bloqueadas com colchicina (colcemide) 0,1 ml a 4 ug/ ml durante uma hora antes da retirada da cultura. Em seguida adicionava-se uma solução hipotônica de KCl 0,075 M.

A técnica de bandeamento cromossômico utilizado foi por banda "G". Os cromossomos foram tratados com tripsina, para desnaturar suas proteínas, e em seguida corados com Giemsa. Foram observados um mínimo de 10 metáfases em cada paciente.

Os cromossomos foram classificados de acordo com o sistema internacional para nomenclatura citogenética humana (ICSN). Um clone anormal foi definido quando haviam duas ou mais células com a mesma anormalidade cromossômica estrutural, duas ou mais células com ganho de cromossomo e /ou 3 ou mais células com a mesma perda cromossômica⁶.

A quimioterapia intensiva realizada pelo Serviço de Oncohematologia do H.G.C.R. para tratamento de indução das leucemias mielóides agudas consistia de Citosina Arabinosídeo (Ara-C) em infusão contínua por 7 dias, na dose de 100mg/m²/dia associado a uma antraciclina,: Idarrubicina (Ida) 10mg/m² IV 3 doses nos dias 1, 3 e 5 da indução ou Daunorrubicina (Dauno) 45mg/m² IV/ dia no 1º, 2º e 3º dia. Alguns pacientes fizeram associado ao Ara-C e Idarrubicina, Etoposide (VP-16) na dose de 100mg/m² IV/dia no 1º, 2º e 3º dia. Alguns pacientes fizeram associado ao Ara-C e Idarrubicina, Eoposide (VP-16) na dose de 100mg/m² IV/dia no 1º, 2º e 3º dia. Este regime era repetido mais uma vez caso não ocorresse remissão com o primeiro ciclo.

Os critérios de respostas foram definidos segundo o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Estudo da Leucemias (G.C.B.E.L.)⁷.

1. Remissão completa (RC):

Celularidade normal da MO com menos de 5% de blastos, contagem neutrofílica igual a 1500/mm³ no SP, contagem plaquetária igual a 100.000/mm³ no SP.

2. Remissão Parcial (RP):

Presença de 5 a 30% de blastos na MO, contagem neutrofilica entre 1000-1500/mm³ no SP.

3. Doença Resistente:

Todos os pacientes que não alcançaram uma RC e não faleceram durante o tratamento de indução foram classificados como doença resistente.

4. Óbitos na indução (OI):

Todos os pacientes que não alcançaram uma RC e faleceram durante o tratamento de indução.

5. Recidiva:

É definida como um aumento das células blásticas na MO de mais de 5%, confirmados por 2 mielogramas sucessivos.

Sobrevida Global (SG) foi definida como o intervalo entre o diagnóstico e a morte do paciente⁸.

Sobrevida em remissão completa (SRC) foi definida como o intervalo entre a data da remissão e a recaída ou morte em remissão⁸.

O mielograma era realizado após o 15^o dia do término do primeiro ciclo para documentar a RC. Caso houvesse blastos no SP, iniciava-se o segundo ciclo e o mielograma era repetido no 15^o dia após o término do mesmo. Caso a remissão não fosse alcançada após 2 ciclos de tratamento o paciente era considerado refratário e deveria recomeçar outro tratamento de acordo com a instituição.

No protocolo de avaliação foram colhidos dados de identificação do paciente; data do início do tratamento quimioterápico intensivo; data da remissão, de acordo com o mielograma após 15^o dia de tratamento; data e causa do óbito

contido no atestado de óbito anexo nos prontuários; resposta ao tratamento de acordo com critérios do GCBEL⁷; presença de recidiva até a data de 31/12/1997.

Investigou-se os principais sinais e sintomas comuns a doença, bem como exames laboratoriais de rotina colhidos na admissão do paciente conforme o protocolo em anexo.

Foi realizado um estudo retrospectivo longitudinal de 59 pacientes com LMA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente relato de 59 pacientes com diagnóstico de LMA, de 1º de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 1997, 35 eram homens e 24 eram mulheres. A média de idade foi 42 anos, sendo que 50 pacientes tinham menos de 65 anos. Cinquenta e sete eram da cor branca, 1 negra e 1 outra.

O diagnóstico da maioria das LMAs pôde ser feito pela análise morfológica das células leucêmicas no SP e na MO. O grupo FAB, em estudos sucessivos, desenvolveu uma padronização para o diagnóstico e classificação das leucemias agudas, considerando, atualmente também aspectos fenotípicos na definição de alguns tipos de LMA²⁰, e tem se mostrado um método útil para o diagnóstico de leucemias agudas e desordens linfoproliferativas crônicas¹⁰, tendo especial valor nas leucemias indiferenciadas (FAB tipo M0), eritroleucemias (M6), e leucemias megacarioblásticas (M7)¹².

A frequência dos diferentes subtipos FAB encontradas neste estudo foi, conforme a tabela I:

Tabela I: Frequência dos diferentes subtipos FAB:

FAB	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Nº	01	10	03	13	16	03	01	02
%	1,6	17	5	22	27	5	1,6	1,3

Houve 1 caso de leucemia aguda bifenotípica (1,6%) e 9 casos de LMA secundária a SMD, que correspondeu a 15% do total, sendo os subtipos FAB

mais freqüentes: o M4 (27%) em 1º lugar, seguido do M3 (22%), M1 (17%) e M2 e M5 com 5% cada. Tal freqüência difere de forma importante de outros serviços brasileiros⁸, onde os subtipos mais freqüentes são M2, M1 e M0.

As manifestações clínicas mais comuns encontradas nas LMA de Novo e secundárias à SMD foram: febre (temp. axilar maior ou igual a 38,3°C); petéquias e / ou equimoses, infecção e emagrecimento, como pode ser visto na tabela II.

Tabela II: Manifestações Clínicas da LMA encontradas nos pacientes em estudo:

Manifestação Clínica	Número de pacientes
Palidez	48 (81%)
Febre	23 (39%)
Petéquias e / ou equimoses	23 (39%)
Infecção	18 (31%)
Emagrecimento	14 (24%)
Linfonomegalia	10 (15%)
Hipertrofia gengival	9 (15%)
Gengivorragia	8 (14%)
Esplenomegalia	7 (12%)
Hepatomegalia	4 (7%)

O Hematócrito, a leucometria, a plaquetometria média foram respectivamente 26%, 49.000/mm³, 76.000/ mm³ e a porcentagem média de blastos no SP foi 65% entre os casos estudados, 30 (51%) pacientes apresentaram anormalidades citogenéticas, um índice menor que o descrito na literatura, onde 70-80% dos casos são anormais¹².

A fim de facilitar a apresentação dos dados obtidos, serão apresentados e discutidos por subtipo de LMA inicialmente e ao final se mostrará a evolução

global dos casos, sempre relacionando os resultados obtidos com os relatos da literatura.

4.1 LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA SEM MATURAÇÃO (M1)

Características do grupo:

Esta variante de LMA é mais comum em adultos e crianças com menos de 1 ano, e corresponde a 15-20% dos casos de LMA³. Neste levantamento houve 10 casos de LMA M1, de 59 casos, o que correspondeu a 17% do total. A idade média dos pacientes com este subtipo foi de 41 anos (variando de 14 a 76 anos), sendo 4 mulheres e 6 homens, 90% em brancos.

Leucocitose está presente em cerca de 50% dos pacientes no diagnóstico. A célula predominante no SP é usualmente mieloblasto pobremente diferenciado⁵. Em nossa casuística a leucometria média foi de 43.000/mm³, variando de 1.000 a 164.000 leucócitos com média de 61% de blastos em SP

Segundo critérios para mm³ o diagnóstico de LMA do subtipo M1, (conforme critérios FAB), blastos correspondendo a 90% ou mais das células não eritróides da medula óssea; 3% ou mais dos blastos positivos para peroxidase (MPO) ou Sudan Black B (SBB); um componente granulocítico maduro na medula óssea (promielócitos à leucócitos polimorfonucleares) menor ou igual a 10% das células não eritróides³, foram encontradas em 6 de 10 casos, sendo que as reações citoquímicas SBB e MPO nestes casos foram positivas em no mínimo 20% das células blásticas.

Em 4 casos no entanto, tais reações foram consideradas negativas ou de baixa atividade, principalmente MPO. Nestes o diagnóstico foi firmado através da imunofenotipagem das células blásticas, que foram positivas para CD33, CD34 e CD13 (variando de 37%, 28% e 40% até 89%, 79% e 88%, respectivamente). Tais observações estão em concordância com relatos de literatura⁸.

De 10 casos de LMA M1 observamos presença de atíngenos linfóides em 4 casos: 2 com CD2 (49% e 57%), 1 com CD7 (80%) e 1 com CD20 (61%).

Aproximadamente 50% dos pacientes terão aberrações cromossômicas clonais adquiridas. Aberrações cromossômicas associadas com este subgrupo incluem trissomia 8 (+8), t (9;22), t (6;9), del (5q-) e mossomia 5. Trissomia 8 é mais comumente encontrado na M1, mas também pode ser encontrado na M3, M4 e M5⁵ Em nosso trabalho de 10 casos, 9 realizaram estudo citogenético e destes, somente 2 tiveram cariótipo normal. Cinco pacientes apresentaram alterações cromossômicas: 1 paciente t (9,22), 1 paciente +11, 1 paciente t (7:14), 1 paciente hipodiploidia com ausência do cromossoma 3 e um alteração no cromossoma 6. Em 2 casos houve ausência de metáfase.

As manifestações clínicas mais frequentemente encontradas na LMA M1 foram palidez, infecção e febre de acordo com a tabela III .

Tabela III : Manifestações clínicas na LMA M1

Manifestações Clínicas	Número de pacientes
Palidez	9 (90%)
Infecção	5 (50%)
Febre	5 (50%)
Petéquias e/ou equimoses	4 (40%)
Esplenomegalia	2 (20%)
Emagrecimento	2 (20%)
Linfonomegalia	2 (20%)
Hipertrofia gengival	1 (10%)

2. Evolução dos Casos de LMA M1

2.1 Tratamento: Dos 10 casos, 9 iniciaram quimioterapia intensiva com Ara-C e uma Antraciclina (1 Novantrone e 8 Idarrubicina), sendo que 4 obtiveram

remissão medular e 4 não remeteram mesmo após 2º ciclo de quimioterapia. Somente 1 paciente não foi tratado.

2.2 Óbitos: Ocorreu 1 óbito na indução e 1 pós-remissão. Em um paciente foi perdido o seguimento, pois, mudou-se para outro país 12 meses após indução.

2.3 Vivos : Dois pacientes estavam vivos em 31/12/97, 158 dias após remissão e o outro 3 dias após remissão.

4.2. LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA COM MATURAÇÃO (M2)

Características do grupo:

LMA M2 é, conforme vários trabalhos, a mais comum em adultos e corresponde a cerca de 30% dos casos de LMA³. Leucocitose está presente em aproximadamente 50% dos pacientes no diagnóstico inicial, os outros 50% tem contagem normal ou são leucopênicos. Trombocitopenia está quase sempre presente⁵. Em nossa casuística, de 59 casos, somente 3 foram classificados como M2 (5%), e todos tinham leucocitose em SP com média de 78% de blastos em SP. Todos eram do sexo masculino com idade média de 41 anos e eram todos brancos.

Dos critérios para o diagnóstico das LMA do subtipo M2: (conforme grupo FAB) encontramos blastos que variam de 30-89% das células não-eritróides da medula óssea; um componente granulocítico maduro (promielócitos a leucócitos polimorfonucleares) na medula óssea maior que 10% das células não-eritróides, e um componente monocítico na medula óssea (monoblastos a monócitos) menor que 20% das células não-eritróides, e outros critérios para LMA M4 não encontrados³ foram observados. Nenhum dos 3 casos foram LMA M2 eosinofílica ou basofílica.

Colorações com peroxidase e Sudan Black B são mais fortemente positivas e maior porcentagem de células mostram reatividade na M2 que na M1⁵ e isto foi demonstrado nos 3 casos, todos com MPO positiva em mais de 90% dos casos.

As esterases específicas e não específicas são usualmente negativas⁵ e foram nos 3 casos.

A imunofenotipagem revela células mielóides que são CD13 e CD15 fortemente positivos¹³. Nos 3 casos o CD15 não foi realizado.

O CD13 foi no entanto positivo nos 3 casos, embora não fosse necessário em nenhum dos casos o estudo imunofenotípico, pois a citologia e a citoquímica foram diagnósticas em todos.

Casos de LMA M2 são fortemente associados com uma translocação cromossômica envolvendo os cromossomos 8 e 21, t (8;21) (q 22;22). Quando a t (8; 21) está presente, mudanças cromossômicas adicionais tal como perda de um cromossomo sexual e deleção do braço curto do cromossomo 9 (9q-), são comuns^{5,14}. A presença da t (8;21) está usualmente associada com um melhor prognóstico^{5,14} e é vista em 7% de todos os casos de LMA e 18% dos casos de M2¹⁴. Na t (8; 21) o AML1 gene é fundido com o ETO gene¹⁵. Há uma forte associação entre anormalidade cromossômica t (6;9) em M2 com basofilia e/ou síndrome mielodisplásica (SMD) prévia. Basofilia em LMA M2 também está associada com deleção do braço curto do cromossomo 12 (12 p-)³.

Os 3 casos apresentados tiveram estudo citogenético realizado: 2 cariótipos normais e em 1 tivemos demonstrado a t (9,21).

2. Evolução dos Casos de LMA M2:

2.1 Tratamento: os 3 pacientes foram tratados com regime quimioterápico intensivo com Ara-C (7dias) + Ida (3 dias), 2 obtiveram remissão e 1 não.

2.2 Óbitos: dos 3 pacientes, 1 paciente faleceu durante a 2ª tentativa de indução, as custas de quadro séptico e pancitopenia..

2.3 Vivos em 31/12/97: 2 pacientes: 01 paciente 2 anos e 10 meses após remissão e outro 2 anos e 5 meses após remissão. Destes 1 apresentava no diagnóstico a t (9;21).

4.3 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA) (M3)

Características do grupo:

Subgrupo M3 corresponde a 5-10% dos casos de LMA³. Ela ocorre em uma faixa etária mais jovem que a M1 e M2⁵. A média de idade no diagnóstico é 39 anos⁵. O achado clínico mais comum é o sangramento⁵. Duas formas de M3 tem sido descritas: tipo hipergranular típico e o variante hipogranular ou microgranular (M3v)^{5,16}. Em nosso levantamento, dos 59 casos de LMA, 13 (22%) eram M3, sendo 6 casos de M3 variante ou hipogranular. A idade média dos casos foi de 39 anos (variando de 17 até 70 anos).

Dois casos ocorreram em pacientes com mais de 65 anos. Sete pacientes eram homens e 6 eram mulheres e 12 eram brancos.

Na LMA M3 hipergranular a maioria dos pacientes são leucopênicos ou exibem somente leve aumento na contagem dos leucócitos, sendo raramente alta^{5,16}. No presente trabalho, dos 7 casos de LMA M3 clássica, somente 1 paciente tinha hiperleucocitose, com mais de 100.000/ leucócitos/mm³ em SP; os outros 6 eram na sua maioria leucopênicos e sem blastos em SP.

Blastos e promielócitos com intensa granulação e múltiplos bastonetes de Auer são encontrados no esfregaço de sangue. Anemia e trombocitopênia são achados típicos⁵.

Maioria das células na medula óssea são promielócitos anormais com intensa granulação azurofílica⁵. Bastonetes de Auer estão presentes em 50% dos casos. Alguns casos há grânulos gigantes ou múltiplos bastonetes de Auer (Fagot Cells).

Na LMA M3 variante microgranular: a contagem de leucócitos é usualmente elevada e a célula predominante no SP é o promielócito com um núcleo bilobular, rinifrome ou multilobulado e citoplasma sem grânulo ou com somente poucos grânulos azurofílicos finos^{5,16}. Está associada com uma menor sobrevida média de RC¹⁶. Isto foi observado em 5 de 6 casos de LMA M3v. Somente 1 caso era leucopênico, porém com blastos circulantes. A leucometria média dos pacientes com M3v foi de 77.000/mm³ (variando de 700 até 163.000 leucócitos/mm³), com a média de 79% de blastos em SP.

As reações citoquímicas na LMA M3 revelam promielócitos hipergranulares usualmente fortemente positivo para MPO, SBB e CAE. A respeito das células agranulares ou hipogranulares da M3v, estes casos mostram reações citoquímicas semelhantes a M3, sendo em alguns casos mais fracas. ANAE, ANBE e NASDAE podem ser positivas e, como para a linhagem monocítica, é fluoride sensitiva, sendo esta reação mais fraca em promielócitos anormais que em células monocíticas³. Nos 13 pacientes as reações citoquímicas acima foram todas fortemente positivas, com padrão de positividade de mais de 90% das células blásticas.

A imunofenotipagem dos blastos na M3 demonstra CD15 e CD13 mas o HLA/DR está ausente^{13,16} na maioria dos casos. Dos 13 casos, em 12 foi realizado estudo imunofenotípico, e este foi compatível com perfil de LMA M3.

LPA é associada com uma translocação diagnóstica envolvendo cromossomos 15 e 17, t (15; 17) (q22; q21). Esta aberração tem sido vista somente na LPA^{5,11,17}. É um dos mais comuns rearranjos, encontrada em 6% dos casos de LMA¹⁴. Na maioria dos casos a t (15; 17) é a única mudança, mas em cerca de 30% mostram também trissomia do 8 e outras anormalidades podem ocorrer, particularmente na recidiva¹⁴. Esta translocação envolve um rearranjo do gen para o α - receptor da ácido retinóico e o PML gene⁵. Clinicamente pacientes

com t (15;17) são jovens, tem baixa contagem de leucócitos e quase sempre sangramento ou coagulação intravascular disseminada. No levantamento realizado, dos 13 casos de LMA M3, 6 casos demonstraram a translocação acima, e 1 revelou alteração envolvendo o cromossoma 17 não classificada. Dois casos tiveram cariótipo normal; em 1 não houve metáfase; e 2 outras alterações cromossômicas foram identificadas.

As manifestações clínicas mais freqüentes na LMA M3 foram palidez, petéquias e/ou equimoses e febre, conforme a tabela IV:

Tabela IV: Manifestação clínica na LMA M3

Manifetações Clínicas	Número de pacientes
Palidez	10 (77%)
Petéquias e/ou equimoses	10 (77%)
Febre	04 (31%)
Infecção	04 (31%)
Emagrecimento	04 (31%)
Gengivorragia	03 (23%)
Hipertrofia gengival	01 (8%)

2. Evolução do Grupo:

2.1 Tratamento: dos 13 casos somente 1 paciente não fez nenhum tipo de tratamento.

Ácido All trans-retinóico (ATRA) foi utilizado em 11 casos, e em 7 foi o único tratamento inicialmente instituído e 6 obtiveram resposta com maturação dos pró mieloblastos. Um caso não foi possível avaliar.

Em 4 casos o ATRA foi utilizado em associação com quimioterapia intensiva já na indução.

De 12 pacientes, 1 não iniciou tratamento com ATRA e sim com quimioterapia intensiva (Ara-C 7 dias + Ida 3 dias).

Dos 11 pacientes inicialmente tratados com ATRA 6 receberam quimioterapia intensiva com Ida (3 dias) + Ara-C (7 dias) e 3 com Dauno (3 dias) + Ara-C (7 dias).

Dos 12 pacientes inicialmente tratados, ou só com ATRA ou com ATRA + quimioterapia intensiva, 9 obtiveram remissão, e em 3 não foi possível avaliar e 8 continuavam em remissão em 31/12/97.

2.2 Óbitos: de 13 casos avaliados, 5 casos evoluíram para óbito: 1 antes de iniciar qualquer forma de tratamento, 4 na fase da indução com ATRA, provavelmente por toxicidade pelo ATRA e sangramento (SNC e pulmão) e 1 em recidiva 455 dias após remissão.

2.3 Vivos em 31/12/97 : Oito vivos com sobrevida em remissão completa variando de 30 dias até 790 dias.

4.4 LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA (M4)

Características do Grupo:

Neste grupo de LMA encontramos diferenciação mielocítica e monocítica no sangue periférico e medula óssea. É uma das mais comuns variantes da LMA, correspondendo a 15 - 20% dos casos de LMA³. De 59 casos de LMA, 16 (27%) foram de LMA M4. Sem dúvida o subtipo mais comum em nossa casuística. A média de idade dos pacientes foi de 42 anos (variando de 17 a 84 anos), foram 8 homens e 8 mulheres e eram todos brancos.

Infiltração pelas células leucêmicas em locais extramedulares é mais freqüente aqui que em outras variantes granulocíticas puras. Hiperplasia gengival está presente em cerca de 10% dos pacientes. Nível sérico e urinário de muramidase está usualmente elevado devido a proliferação monocítica⁵.

De 16 casos, 5 tinham hipertrofia gengival e em 1 caso, uma mulher de 54 anos tinha um estudo contrastado de colo que revelava tumor infiltrativo. Este tumor foi biopsiado e o diagnóstico foi de sarcoma granulocítico. Esta paciente não tinha hiperplasia gengival.

As manifestações clínicas mais freqüentes encontradas podem ser vistas na tabela V.

Tabela V: Manifestações Clínicas na LMA M4

Manifestações Clínicas	Número de Pacientes
Palidez	15 (94%)
Febre	07 (44%)
Hipertrofia gengival	05 (31%)
Petéquias e/ou equimoses	04 (25%)
Linfonomegalia	04 (25%)
Emagrecimento	03 (19%)
Esplenomegalia	02 (13%)
Hepatomegalia	01 (6%)

Os critérios para diagnóstico de LMA subtipo M4 foram uma contagem de blastos maior ou igual a 30% das células não-eritróides da medula óssea; um componente granulocítico da medula óssea (mieloblastos a leucócitos polimorfonucleares) maior ou igual a 20% das células não-eritróides; e um componente monocítico significativo como mostrado por um dos seguintes critérios: Componente do SP maior ou igual $5 \times 10^9/l$ e confirmado pela citoquímica ou concentração sérica ou urinária da lisozima aumentada³.

Métodos citoquímicos demonstram 2 populações de células - monoblastos / promonócitos e mieloblastos / promielócitos. Mieloblastos são positivos para peroxidase, Sudan Black B, e Naphthol AS-D chloroacetate esterase. Monoblastos são negativos ou levemente positivos para peroxidase e Naphthol AS-D chloroacetate esterase e demonstram uma positividade granular fina ou negativa para Sudan Black B. As esterases não específicas são positivas e inibidas pelo NaF⁵. Em nossa casuística dos 16 casos, somente 1 não revelou positividade para MPO, embora fosse SBB positivo.

A positividade da MPO variou de 35% até 90%.

As esterases não específicas foram inconclusivas em 5 casos e nos demais foram positivas e inibidas pelo NaF.

Dos 5 casos de esterases inconclusivas o diagnóstico foi firmado pelo estudo imunofenotípico, pois as células blásticas monocitárias podem ser identificadas usando CD14 e CD11c principalmente, além é claro dos anticorpos granulocíticos restritos^{5,8,20}.

Em alguns casos de M4 com eosinofilia, eosinófilos anormais correspondem a 5% ou mais das células nucleadas não-eritróide na medula óssea. Existe grânulos eosinofílicos e grandes, e atípicos grânulos basofílicos dentro da mesma célula. Estas células coram-se positivamente com Naphthol AS-D chloroacetate e PAS, enquanto eosinófilos normais não⁵. A variante eosinofílica da M4 é fortemente correlacionada com translocação, deleção ou inversão do braço longo do cromossomo 16, t (16;16), del (16q) e inv 16⁵.

Diferenciação também pode haver para via basofílica (M4 Baso). Basofilia é associada com t (6;9). Trissomia 4 (+4) e uma variedade de deleções e translocações envolvendo 11q23 são associados com M4⁵.

Em nosso trabalho não tivemos nenhum caso de LMA variante eosinofílica ou basofílica.

Em relação ao estudo citogenético 14 pacientes realizaram (em 2 não foi coletada). Destes 6 tiveram cariótipo normal e 8 foram anormais. As principais anomalias encontradas foram numéricas, com 4 pacientes apresentando 47 cromossomos (não sendo possível definir qual cromossomo); um paciente apresentou translocação 8;21 e 1 paciente apresentou inversão do cromossoma 16. Um paciente apresentou poliploidia em algumas células e hipodiploidia em outras, e 1 paciente apresentou t (9;22); o que nos levou a pensar que talvez

pudesse tratar-se de um caso de LMC que iniciou quadro já em crise blástica (a paciente não apresentava esplenomegalia no diagnóstico).

2. Evolução dos casos:

2.1 Tratamento: De 16 pacientes, 12 foram tratados com regime quimioterápico intensivo, sendo que 4 pacientes, dos 12, remitiram e 6 não entraram em remissão

2.2 Óbito: Dois óbitos na indução, 1 óbito em recidiva e 4 com doença resistente a quimioterapia.

2.3 Vivos em 31/12/97: Cinco pacientes estavam vivos, 3 em remissão completa e 2 com doença resistente a quimioterapia de indução.

4.5 LEUCEMIA MONOCÍTICA (M5)

Características do grupo:

Este subgrupo responde por 15% dos casos de LMA³. Neste trabalho tivemos 59 casos de LMA, 3 (5%) casos foram LMA M5 (02 M5A e 01 M5B). A idade média encontrada foi de 28 anos (01 paciente com 14 anos, 01 com 23 e outro com 46 anos) e foram 02 homens e duas mulheres, todos brancos. Os achados clínicos mais comuns foram fraqueza, sangramento, e um rash cutâneo eritematoso difuso. Há uma alta frequência de infiltração extramedular dos pulmões, cólon, meninges, linfonodos, bexiga e laringe⁵. Hepatomegalia e esplenomegalia também são mais frequentes aqui¹. Nível sérico e urinário de muramidase é quase sempre extremamente elevado⁵. Em nosso trabalho hipertrofia gengival, esplenomegalia e lisosima sérica aumentada foram observadas em 1 caso para cada uma das variáveis.

O critério para diagnóstico de LMA M5 foram blastos que correspondem a 30% das células não-eritróides na medula óssea e que 80% ou mais de todas as células não-eritróides na MO sejam monocíticas (incluindo monoblastos, promonócitos e monócitos). Há 2 distintas formas de LMA M5: A e B, classificados de acordo com o grau de diferenciação⁵.

M5A - pobremente diferenciada:

É mais frequente em crianças. Monoblastos correspondem a 80% ou mais de todas as células monocíticas na MO. Os outros 20% das células monocíticas são

monócitos com raros promonócitos⁵. Neste estudo foram documentados 2 casos, 1 caso em um paciente masculino de 14 anos e outro em uma mulher de 28 anos.

M5B - bem diferenciado :

Esta bem diferenciada forma de M5 também revela mais de 80% de células monocitóides não eritróides na medula óssea. Em contraste com a M5A, na M5B monoblastos correspondem a menos que 80% do componente monocítico. Monócitos no SP estão aumentados e monoblastos estão quase sempre presentes⁵. Neste trabalho ocorreu um caso em paciente do sexo masculino, de 46 anos de idade.

O diagnóstico de M5A e M5B é usualmente confirmado pela coloração citoquímica. A coloração com esterases não específicas, Alpha-Naphthyl butyrate esterase (ANBE) ou Alpha-Naphthyl acetate esterase (ANAE), são positivas. A esterase específica, Naphthol AS-D chloroacetate, é negativa. Mieloperoxidase e Sudan Black B mostram-se negativas ou com atividade difusa fraca nos monoblastos⁵. Este perfil citoquímico foi observado nos 3 casos, não deixando dúvidas na classificação.

Marcadores mielóides especialmente CD14 e CD13, são quase sempre positivos¹³, e também foram nos casos de LMA M5. Em dois, dos três casos, observamos pelo painel de imunofenotipagem a presença de antígenos linfóides: CD2 e CD7. Dois casos apresentaram forte positividade para CD11b e CD11c, além de positividade para CD33 e CD13 e um destes, positividade para CD68.

Anormalidades no braço longo do cromossomo 11 com translocações ou deleções, são características, em particular a t (9;11) e t (11;17) são encontradas em monócitos leucêmicos¹, entretanto não diagnósticas para leucemias

monocíticas⁵. Nesta casuística não encontramos nenhuma translocação. A única anormalidade encontrada em 1 caso foi trissomia do cromossomo 8.

O manejo da leucemia monocítica é complicado pela maior incidência de doença no SNC ou meníngea no diagnóstico ou como uma forma de recidiva durante a remissão. Portanto, um exame do líquido deve ser feito mesmo na ausência de sintomas¹. Dos três casos em nenhum foi documentado doença em SNC.

2. Evolução dos casos:

2.1 Tratamento: Todos os três pacientes foram tratados com quimioterapia intensiva. Um com Ara-C e Ida e 02 com Ara-C, Ida e VP-16.

Dois casos obtiveram remissão e um foi resistente a dois ciclos de indução com Ida + Ara-C + VP-16.

Óbitos: Em 31 de dezembro de 1997 todos os três pacientes haviam falecido: 1 sem doença ativa; 1 em recaída e 1 refratário a quimioterapia.

Um paciente faleceu em remissão pós segunda indução, já recuperado da pancitopenia, com infecção bacteriana pulmonar por bactéria Gram negativa multiresistente.

O tempo médio de sobrevida após remissão documentada, foi 5 dias para 1 caso e 395 dias até recidiva para o outro.

A paciente que não remitiu sobreviveu 90 dias desde o diagnóstico até o óbito.

4.6 ERITROLEUCEMIA (M6)

Características do grupo:

Eritroleucemia é uma rara forma de leucemia que responde por menos de 5% dos casos de LMA^{1,3,5}. Usualmente afeta adultos acima de 50 anos de idade⁵. É quase inexistente em crianças, e primariamente afeta as células não eritróides⁵. Os sintomas mais freqüentes são sangramento e aqueles relacionados à anemia. Média de sobrevida é 11 meses⁵. Dos 59 pacientes houve somente 1 caso de LMA M6, em paciente do sexo feminino, branca, com 71 anos de idade.

As maiores mudanças no SP são anemia, com extraordinária poiquilocitose e anisocitose. Leucócitos e plaquetas são usualmente diminuídos, sendo no presente caso anemia e leucopenia importantes, com plaquetopenia moderada (< de 100000/mm³).

O diagnóstico de eritroleucemia pode ser feito quando mais de 50% de todas as células nucleadas medulares são eritróides e 30% ou mais de todas as células não eritróides remanescentes são mieloblastos^{3,5}.

Eritroblastos normais são PAS negativos³. Na eritroleucemia, alguns eritroblastos, especialmente pronormoblastos, demonstram positividade difusa ou positividade granular⁵. Em nosso estudo as reações citoquímicas foram todas negativas, e o diagnóstico de LMA M6 foi firmado pelo estudo imunofenotípico da MO, que foi fortemente positivo para marcadores mielóides CD33, CD13 e CD15 e para glicoforina A com positividade de 97%.

Aneuploidia (anormal número de cromossomos) e anormalidades do cromossomo 5 e 7 são associadas com este subtipo⁵. Este caso apresentou alterações cromossômicas em todas as células e as mais importantes foram a

presença de 50 cromossomos em algumas células e alteração no cromossoma 13 ou 14 não identificada.

2. Evolução do caso:

A paciente não foi tratada em função da idade e de doença cardíaca associada, sendo mantida apenas com terapia de suporte. A média de sobrevida destes casos é 330 dias⁵ e esta paciente sobreviveu 153 dias falecendo do quadro infeccioso na vigência de falência medular.

4.7 LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA (M7)

Características do grupo:

A doença é rara (2 - 4% das LMA)³ e pode ocorrer de Novo ou como uma transformação leucêmica da LMC e SMD⁵.

Pacientes usualmente apresentam palidez e fraqueza por causa da anemia e sangramento. Exame físico não mostra organomegalia significativa⁵.

Em nossa casuística 2 (3%) casos foram de LMA M7. Um paciente masculino, branco, de 15 anos de idade e outro paciente também masculino, branco, com 75 anos. Um paciente tinha anemia severa e outro leve. Nenhum apresentava sangramento ou qualquer manifestação hemorrágica cutânea ou de mucosa. A leucometria média para os 02 casos foi 34000/mm³ e o percentual de blastos no SP variou de 82 a 89%. A contagem plaquetária no paciente de 15 anos era de 25000/mm³ e a do paciente de 75 anos 1800000 plaquetas/mm³.

Aspiração da MO usualmente resulta em insucesso (“dry tap”) devido a extensa fibrose medular na maioria dos pacientes¹. A biópsia revela fibroblastos aumentados e/ou reticulina aumentada e mais que 30% de blastos. A fibrose acredita-se ser secundária ao aumento de megacariócitos⁵. Nos 2 casos havia mielofibrose pelo estudo histopatológico, porém foi possível aspiração medular.

Os blastos podem ser identificados como megacariócitos pela citologia, imunofenotipagem, e microscopia eletrônica. Cerca de 20 - 30% dos blastos são 2 a 3 vezes o tamanho dos linfócitos⁵. Displasia de todas as linhagens celulares é um achado comum⁵.

Peroxidase, Sudan Black B e Naphthol AS-D chloroacetate esterase são negativos, distinguindo megacarioblastos de mieloblastos. Em célula mais madura o PAS pode ser positivo⁵.

A Alpha-Naphthyl butyrate esterase é negativa mas a alpha naphthyl acetate esterase é positiva, uma reação típica para megacarioblastos. Fosfatase ácida também mostra positividade localizada. Blastos indiferenciados podem ser identificados como megacarioblastos pela microscopia eletrônica⁵.

Estas células imaturas exibem sistema de demarcação de membranas e uma reação de peroxidase plaquetária (PPO) positiva a nível ultraestrutural⁵.

Anticorpos monoclonais que reagem com glicoproteínas plaquetárias, Ib (CD42b), IIb/IIIa (CD41), e IIIa (CD61), tem sido usada para identificar células da linhagem megacariocítica.

Os anticorpos contra IIb/IIIa ou IIIa reconhecem ambos megacarioblastos e megacariócitos maduros, mas anticorpo contra Ib reconhece somente megacariócitos mais maduros⁵. Os 2 pacientes tiveram as citoquímicas todas negativas, e o diagnóstico foi firmado pelo estudo imunofenotípico dos blastos, que além dos marcadores mielóides, tinham também marcadores para megacariócitos CD61 e CD41. Um paciente tinha marcadores linfóides espessos: CD19, CD7, CD2, CD3 e CD4.

Anormalidades do cromossomo 21 e 8 têm sido descritos na associação com M7. Entre os pacientes com Síndrome de Down que desenvolveram leucemia megacarioblástica, todos tem uma translocação no cromossomo 21⁵. Dos 2 casos, 1 tinha cariótipo normal e outro apresentava triploidia.

Anormalidades nos cromossomos 5 e 7 são associados com leucemia secundária.

2. Evolução dos casos:

2.1 Tratamento: Os dois casos foram tratados intensivamente, 1 com Ara-C (7 dias) + Ida (3 dias) + VP-16 (3dias) e o outro com Ara-C (7 dias) + Novantrone (3 dias).

2.2 Óbito: O paciente mais jovem tratado com Ara-C + Ida + VP-16 entrou em remissão, recaindo 180 dias após e falecendo 60 dias após a recaída com doença ativa com quadro de insuficiência hepática grave por hepatite B.

O paciente idoso não remitiu e faleceu 21 dias após o início do tratamento com quadro séptico secundário a neutropenia severa.

4.8 LMA COM MÍNIMA DIFERENCIAÇÃO (M0)

Características do grupo:

Esta LMA mostra mínima diferenciação mielóide e tem sido classificada como LMA indiferenciada. Os blastos são negativos com a convencional coloração citoquímica para células mielóides, e diferenciação morfológica está ausente. Os blastos podem mostrar atividade peroxidase (MPO) por técnicas designadas para analisar as células a nível ultraestrutural. Se a peroxidase ultraestrutural é negativa, as células devem ser positivas em pelo menos um anticorpo monoclonal da linhagem mielóide (CD13, CD33, CD11b, CD11c, CD14, CD15) para ser classificado como LMA MO⁵. O diagnóstico de LMA MO não pode ser feito somente com a morfologia e requer imunofenotipagem para excluir da linhagem linfóide^{5,18}.

Dos 59 casos estudados 1 paciente branca do sexo feminino, de 44 anos de idade teve este diagnóstico: LMA M0. Tinha leucometria normal em SP, com pequeno número de blastos circulantes (< 10%), com plaquetopenia (entre 20 – 50 mil) plaquetas, sem manifestações hemorrágicas.

O aspirado medular revelou 66% de células blásticas cujo perfil citoquímico foi todo negativo. A conclusão diagnóstica foi feita pelo perfil imunofenotípico, onde os blastos revelaram positividade para CD33, CD13, CD14, CD11 e CD15 (em 40 a 60% dos blastos). Tinha também alta positividade nos blastos para CD4 (marcador linfóide).

O estudo citogenético, neste caso, revelou cariótipo 46,XX, com hipodiploidia em algumas células.

2.Evolução do caso:

A paciente foi induzida com quimioterapia intensiva com Ara-C (7 dias) e Ida (3 dias), tendo realizado 2 ciclos para obter remissão, e em 31/12/1997 estava viva com 60 dias de sobrevida após remissão documentada.

4.9 LEUCEMIA BIFENOTÍPICA AGUDA

Características do grupo:

Através da combinação de estudos morfológicos, citoquímicos, imunológicos, citogenéticos e ultraestrutural é possível demonstrar a heterogeneidade da linhagem na proliferação das células blásticas, desde que a linhagem primária seja identificada¹³.

A presença de atividade peroxidase sozinha é um forte indicador da linhagem mielóide, e a demonstração de imunoglobulina de superfície absolutamente define a linhagem linfóide B¹³.

Para demonstrar estado bifenotípico, a segunda linhagem específica deveria conter ao menos 1 característica maior e 2 menores e que estas possam mais tarde ser aceitáveis para definir uma linhagem específica. Em outras palavras, CD2 ou CD19 sozinhos expressados na LMA era insuficiente para chamar de proliferação bifenotípica, e pela mesma razão, CD13 sozinho (sem MPO) não definia a linhagem mielóide¹³.

De 59 casos de LMA, um caso foi de LMA bifenotípica em paciente de 15 anos, masculino, branco. O mesmo no diagnóstico tinha anemia e plaquetopenia moderadas com hiperleucocitose, e 78% de blastos em SP. A citoquímica destas células foi negativa para SBB, MPO, PAS e Esterases.

A imunofenotipagem concluiu tratar-se de uma leucemia bifenotípica pois tinha percentual alto de células CD34, CD33, CD13 positivas e com outra população blástica com percentual alto de células CD7 e CD2 positivas (mais de 90%).

2. Evolução dos casos:

Em adultos, leucemias bifenotípicas podem ter uma pior resposta terapêutica, uma melhor resposta terapêutica ou podem requerer modificação do regime dependendo do balanço entre o padrão bioquímico linfóide e mielóide¹.

Nosso paciente foi tratado com quimioterapia intensiva com Ara-C (7 dias) + Ida (3 dias) e entrou em remissão com 1 ciclo, estando em 31/12/97 com 60 dias de sobrevida após documentação da remissão.

4.10 LMA SECUNDÁRIA À SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD)

Características do grupo:

LMA secundária à SMD: é mais comum em pacientes idosos^{19,20}, com um aumento exponencial com a idade²⁰. É associada à anormalidades citogenéticas comuns à mielodisplasia (5q-, -7,+8), quase sempre tem documentada uma fase mielodisplásica pré-leucêmica com progressão clínica e citogenética^{19,20}. Frequentemente tem por trás um padrão displásico e uma hematopoiese clonal na apresentação (ou diagnóstico). Geralmente responde pobremente a quimioterapia citotóxica¹⁹ com doença resistente, recidiva precoce, reserva medular insuficiente, freqüente expressão de MDR1 na apresentação²⁰ e pode reverter para mielodisplasia ou hematopoiese clonal com tratamento ao invés da remissão tradicional^{19,20}. Estudos de clonalidade sugerem que esta forma de LMA pode derivar de uma célula tronco mielóide multipotencial²⁰.

Dos 59 casos apresentados neste trabalho, 9 (15%) foram casos de LMA secundárias à Síndrome Mielodisplásico.

A idade média dos 9 casos foi de 53 anos, sendo que 2 pacientes do sexo feminino tinham menos de 20 anos (variou de 15 a 79 anos). Quando excluídas as 2 pacientes jovens, a idade média subiu para 62 anos.

Todos os pacientes eram brancos, 6 eram homens e 3 mulheres.

Os 9 pacientes se apresentaram no diagnóstico de LMA com palidez cutâneo mucosa importante com hematócrito médio de 23%. Manifestações hemorrágicas espontâneas foram documentadas em somente 2 casos, já que a plaquetometria média nos 9 casos foi de 70000 plaquetas/mm³ (variando de 1000 até 164000/mm³).

Dos 9 casos, 5 tinham leucopenia, 1 com leucometria normal e 3 tinham leucocitose (26000/ 49000/ 78000 leucócitos/mm³), sendo que em 8 havia blastos em SP, com média de 46% de blastos.

O estudo citoquímico de MO não foi realizado em 2 casos pois os pacientes apresentaram medula óssea "dry tap"; e em dois casos não foi possível avaliar.

Dos 5 casos avaliados para citoquímica, todos foram MPO com ou sem SBB positivos, com maior ou menor positividade das esterases não específicas.

A imunofenotipagem foi realizada em 7 casos (MO ou SP) e em todos o diagnóstico de LMA foi confirmado (positividade alta para CD33, CD34, CD13 principalmente). Presença de CD61 com forte expressão foi documentada em 2 casos, justamente pacientes com lesões ósseas sugestivas de fibrose. Em 5 pacientes houve expressão dos antígenos linfóides: CD2 em 2 casos e CD7 em 3 casos.

Em relação as alterações citogenéticas, neste grupo houve 1 caso de trissomia 8, 1 caso de trissomia 9, 1 caso de 5q-, 2 casos houve ausência de metáfases, 2 casos de cariótipo normal, e em 2 casos não foi possível colher estas informações dos prontuários.

2. Evolução dos casos:

Tratamento: Dos 9 casos, foram tratados com quimioterapia intensiva 3 casos. Os demais utilizaram protocolos com esquemas de Ara C em baixa dose (4 casos) ou somente medidas de suporte (2 casos). Nenhum dos 3 casos tratados intensivamente obtiveram remissão e todos faleceram em curto espaço de tempo desde o diagnóstico de LMA (45, 60 , 90 dias respectivamente), com quadro infeccioso secundário a pancitopenia.

Óbitos: Os 4 pacientes tratados com Ara-C em baixas doses faleceram em média 120 dias após diagnóstico, todos por insuficiência medular. Dois pacientes tiveram evolução muito rápida para óbito após diagnóstico, sendo impossível maiores avaliações.

4.11 EVOLUÇÃO GLOBAL DOS 59 CASOS DE LMA

O conceito de cura para LMA é relativamente recente. A evolução na terapia das leucemias mielóides agudas, usando principalmente combinações de drogas quimioterápicas tem resultado em uma situação na qual remissão completa pode ser atingida na maioria dos adultos jovens com LMA^{21,22}.

O tratamento para LMA tem tradicionalmente sido dividido em 2 partes^{21,22}: (1) aquele para retornar a MO ao normal, chamado de Terapia de Indução de Remissão; (2) o tratamento administrado após a remissão ter sido atingida chamado de consolidação.

A Terapia de Consolidação ou Terapia Pós Remissão tem sua razão baseada na observação de que tanto para LLA, quanto para LMA, a maioria dos pacientes que não continuaram a terapia quimioterápica irão desenvolver recorrência da leucemia^{21,22}.

A sinergia entre as antraciclinas (Dauno, Idarrubicina e Novantrone) e Ara-C já foi bem demonstrada em vários trabalhos, principalmente quando Ara-C é administrado em infusão contínua por 7 dias^{21,22}. Com tais esquemas a remissão tem sido obtida, variando de 48% a 78% nos pacientes adultos, conforme trabalhos internacionais^{21,23,24,25,26,27} incluindo pacientes com mais de 60 anos.

Trabalho do M.D. Anderson Cancer Center²², com 18 anos de acompanhamento de 1123 casos de LMA de Novo 48% atingiram R.C. com um curso de indução; 20% morreram dentro de 4 semanas do início do tratamento e 32% estavam vivos com persistência da leucemia após 1º curso, e deste total 38% atingiram R.C. com 2º curso, sendo que 15% morreram dentro de 4 semanas do início do 2º curso. Estes percentuais também tem sido mostrados em trabalhos brasileiros de diferentes instituições^{9,28,29}.

No presente trabalho, foram tratados com regime de quimioterapia intensiva com Ara-C (7 dias) e uma antraciclina (3 dias) 44 pacientes, sendo que 39 (88%) pacientes utilizaram Idarrubicina, 16 (36%) receberam também Etoposide (UP-16) por 3 dias.

A remissão foi obtida em 24 (55%) pacientes e 16 (36%) pacientes não remitiram. Ocorreram neste grupo 4 (9%) óbitos precoces, sendo 3 pacientes com LMA M4, 1 por hemorragia de SNC e 2 por infecção pulmonar e 1 paciente com LMA M1 também com infecção pulmonar.

Dos 24 pacientes em remissão, 17 (70%) estavam vivos, sem evidência de doença em 31/12/97, com sobrevida em remissão completa (SRC) variando de 4 a 1015 dias (média de 395 dias).

A frequência dos diferentes subtipos FAB encontrada nos pacientes vivos em 31/12/97 foi conforme tabela VI.

Tabela VI: Frequência dos subtipos FAB nos pacientes vivos em 31/12/197.

FAB	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Bifenotípica
Nº de casos	1	2	2	8	3	0	0	0	1

Quatro (16%) pacientes haviam falecido por recidiva, com quadros de pancitopenia severa, sendo 1 caso de LMA M3, 1 caso de LMA M4, 1 caso de LMA M5 e 1 caso de LMA M7. Dois (8%) pacientes faleceram em remissão, 1 com LMA M1 por complicação secundária a aplasia de MO pós-quimioterapia, com broncopneumonia por Gran negativo multiresistente (*Klebsiella pneumoniae*)

e outro com LMA M5, já recuperado da aplasia de MO por broncopneumonia por Gram negativo multiresistente (E. Coli).

Tais observações estão em concordância com os relatos da literatura que apontam 2 razões básicas para falência de remissão nas leucemias mielóides agudas: Leucemia Resistente e Morte Precoce por infecção ou hemorragia²¹.

Quando buscamos relacionar fatores de risco para falência de remissão nos 16 pacientes encontramos 3 casos de LMA Secundária a SMD, 3 casos de LMA em paciente com mais de 60 anos de idade e 8 casos de pacientes com as seguintes alterações citogenéticas: 2 casos com trissomia 8; 2 casos com t (9;22); 1 caso com 5q-; 1 caso de monossomia do cromossoma 3; 1 caso de inversão do cromossomo 16 e 1 caso de triploidia. Seis pacientes tinham cariótipo normal e em 2 casos ausência de metáfase. Estes achados no entanto não são possíveis de conclusão, exceto pelo fato de haver descrição na literatura e de se ter demonstrado também tais alterações nesta casuística.

No que se refere a classificação FAB como fator prognóstico, pacientes com LMA M3 teriam melhor sobrevida, assim como LMA M2 e M4²¹.

No presente trabalho dos 24 pacientes que remiram 9 (37%) pacientes tinham LMA M3 e destes, 8 estavam vivos em 31/12/97, com somente 01 caso de recaída neste período de 3 anos. Já para a LMA M4, somente 4 (17%) pacientes obtiveram remissão, percentual igual para LMA M1. No entanto, vivos e em remissão haviam 3 pacientes para LMA M4 e 2 pacientes para LMA M1.

Houveram somente 3 casos de LMA M2, com 2 destes casos em remissão completa duradoura. Infelizmente não podemos correlacionar com um fator de bom prognóstico, pelo pequeno número de LMA M2 em nossa casuística.

Dos 16 pacientes com leucemia resistente, 14 faleceram com doença resistente ou refratária, sendo 4 pacientes com LMA M1; 1 com LMA M2; 4 com LMA M4; 1 com LMA M5; 1 com LMA M7 e 3 com LMA Secundária à SMD.

Neste grupo as causas de óbito foram todas relacionadas a pancitopenia, sendo que em 07 casos por infecção documentada.

Somente 2 pacientes com LMA M4 refratária estavam vivos em 31/12/97, com sobrevida variando de 40 a 105 dias (média de 72 dias).

5. CONCLUSÕES

De janeiro de 1995 a dezembro de 1997 consta em nossa casuística 59 pacientes com diagnóstico de LMA, dos quais 50 (85%) LMA de Novo e 9 (15%) LMA secundárias à SMD.

Os subtipos FAB mais freqüentes são M4 (27%) em 1º lugar, seguido da M3 (22%), M1 (17%) e M2 e M5 (5% cada).

O sexo masculino predomina neste grupo (1,5 H : 1 M). A idade média é 42 anos, 96,6% dos pacientes da raça branca.

As manifestações clínicas mais comumente encontrados foram palidez, febre, petéquias e /ou equimoses, infecção e emagrecimento.

O hematócrito médio nesta população é 26%. A leucometria varia entre 570 a 188.000 leucócitos/mm³ (média de 49.000/mm³). A plaquetometria média encontrada é 76.000 plaquetas/mm³, e uma percentagem média de blastos no SP de 65%.

Cinquenta e nove por cento dos pacientes apresentam anormalidades citogenéticas sendo a t (15; 17) a anormalidade mais expressiva, encontrada em 10% dos casos de LMA M3.

A imunofenotipagem foi diagnóstica nos casos de LMA M0, LMA M6, LMA M7 e Leucemia Aguda Bifenotípica. Foi dispensável nos casos de LMA M3, LMA M2 e LMA M5 e em 40% dos casos de LMA M4 onde a análise morfológica e citoquímica persistiu como meio diagnóstico primordial.

Iniciaram tratamento quimioterápico intensivo 44 (74%) dos pacientes. Trinta e oito (88%) pacientes utilizaram regimes com Ara-C + Ida e 16 (36%) pacientes, Ara-C + Ida + VP-16.

Remissão completa foi alcançada em 55% dos pacientes.

Doença resistente encontra-se em 16 (36%) pacientes.

Como morte na indução tivemos 4 casos (9%), sendo infecção pulmonar a causa mais freqüente (75%).

Dezessete pacientes (70% dos que entraram em remissão) estavam vivos em 31/12/97, com SRC variando de 4 a 1.015 dias (média 395 dias).

Somente 2 casos de LMA M4 resistentes a terapia estavam vivos em 31/12/97, com SG variando de 40 - 105 dias (média 72 dias).

6. REFERÊNCIAS

1. Lichtman AM. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman AM, Coller BS, Kipps TJ. Hematology. 5^a ed. New York: McGraw-Hill; 1995 p 272-88.
2. Bennett JC, Plum F. Leukemia. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC Cecil-Textbook of Medicine. 20^a ed. Philadelphia: W.B.Sounders Company; 1996.
3. Bain BJ. Leukemia diagnosis. A guide to the FAB classification. 1^a ed. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1990.
4. Goasguen JE. Biological Diagnosis of Leukemias. Temas de Hematologia. 1997; 1:13-28.
5. McKenzie SB. Textbook of Hematology. 2^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
6. Del Moral, JAG. Citogenética nas leucemias - análise de 145 casos. Trabalho de conclusão PRM em Hematologia, HGCR/HEMOSC, 1995.
7. Job F, Rottollo M, Hungria VTM, Maia R, Zanichelli MA, Silveira F, et al. Esquema intensivo de indução e pós-remissão com a combinação indarubicina + Ara C, associados ou não ao etoposide no tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticada. In: XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1997, Belo Horizonte. *Anais...*
8. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC, et al. Leucemia mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. Boletim 1995;17(169):33-9.
9. Conceição AA, Khouri MM, Strapasson E, Andrade RJ, Pasquini R, Medeiros CR, et al. Leucemia mielóide aguda (LMA), análise de tratamento e

- acompanhamento. In: XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1995, Águas de Lindóia. *Anais...*
10. Garand R, Robillard N. Immunophenotypic characterization of acute leukemias and chronic lymphoproliferative disorders: practical recommendations and classifications. *Hematol-Cell-Ther* 1996;38:471-86.
 11. Russell NH. Biology of acute leukaemia. *The Lancet* 1997; 349:118-22.
 12. Yamamoto M, Mello AA, Sthel VM, Kimura EYS, Turkowski LGF, Castro GM, et al. Classificação FAB de leucemia mielóide aguda (LMA) de adulto: estudo de 88 casos. IN: XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1997, Belo Horizonte. *Anais...*
 13. Goasguen JE, Bennett JM, Henderson ES. Biologic diagnosis of leukemias. In; Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*, 6^a ed. Philadelphia: Saunders; 1982 p 8-34.
 14. Potter AM, Watmore A. Cytogenetics in myeloid leukaemia. In: Rooney DE, Czepulkowski BH. *Human Cytogenetics-Malignancy and acquired abnormalities*, 1^a ed. Oxford: Oxford University Press; (s/d) p 30-47.
 15. Van der Reijden BA, van Ommen G-JB, Hagemeijer A, Breuning MH. Acute myelogenous leukemia: a disorder of gene splicing? *Leukemia* 1996; 10:204-6.
 16. Invernizzi R, Iannone AM, Bernuzzi S, D'Alesio A, Fiamenghi C, Ippoliti G, et al. Acute promyelocytic leukemia: morphological and clinical features. *Haematologica* 1993; 78:156-61.
 17. Machnick JL, Bloomfield CD. Clinical significance of the cytogenetics of acute leukemias. *Oncology* 1990; 10(4):23-36.
 18. Rego E. Citometria de fluxo em leucemias agudas. *Temas de hematologia* 1995; 8:200-6.
 19. Head DR, Downing JR. Pathology and immunology of leukemia. *Current Opinion in Oncology* 1992; 4:14-23.

20. Head DR. Revised classification of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10:1826-31.
21. Rohatiner A, Lister TA. Acute myelogenous leukemia in adults. In; Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*, 6^a ed. Philadelphia: Saunders; 1982 p 479-510.
22. Lister TA, Rohatiner ZS. The treatment of acute myelogenous leukemia in adults. *Seminars in Hematology* 1982; 19(3):172-88.
23. Anderlini P, Ghaddar HM, Smith TL, Pierce S, Kantarjian HM, O'Brien S. Factors predicting complete remission and subsequent disease-free survival after a second course of induction therapy in patients with acute myelogenous leukemia resistant to the first. *Leukemia* 1996; 10:964-9.
24. Reiffers j, Huguet f, Stoppa a-m, Molina l, Marit g, Attal m, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996;10:389-95.
25. Harousseau jl, Pignon b, Witz f, Polin v, Tellier z, Hurteloup p, et al. Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults. The GOELAM experience. *Hematol-Cell-Ther* 1996;38:381-91.
26. Thomas x, Archimbaud e. Mitoxantrone in the treatment of acute myelogenous leukemia: a review. *Hematol-Cell-Ther* 1997;39:163-74.
27. Wahlin a, Brinch l, Hörnsten p, Evensen as, Öberg g, Simonsson b, et al. Outcome of a multicenter treatment program including autologous or allogeneic bone marrow transplantation for *de Novo* acute myeloid leukemia. *Eur-J-Haematol* 1997;58:233-40.
28. Rosário rcs, Hungria vtm, Godinho ch, Bortolheiro tc, Chiattonne cs. Tratamento de indução em pacientes com leucemia mielóide aguda de Novo. In: *Hemo 96*, 1996, Porto Alegre. *Anais....*

29. Dorlhiac-Llacer PF, Beitler B, Pozzi DB, Chamone DAF. Tratamento quimioterápico da LMA, experiência de 16 anos da disciplina de hematologia e hemoterapia da FMUSP. In: : XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1995, Águas de Lindóia. *Anais...*

7. RESUMO

Foram estudados retrospectivamente 59 pacientes adultos, portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) diagnosticados e tratados no Hospital Governador Celso Ramos, cidade de Florianópolis (SC), de janeiro de 1995 a dezembro de 1997. Não foram excluídos pacientes que tenham recebido apenas tratamento suportivo, nem pacientes com leucemia secundária à mielodisplasia.

A idade média do grupo foi 42 anos, predomínio do sexo masculino (35 homens e 24 mulheres), 96,6% da raça branca.

As leucemias agudas foram classificadas de acordo com os critérios FAB, através de estudo morfológico, citoquímico, citogenético e imunofenotípico.

Dos 59 pacientes, 50 (85%) eram LMA de Novo e 9 (15%) leucemias secundárias à SMD. Os subtipos FAB de LMA mais freqüentemente encontrados foram a M4 (27%) em 1º lugar, seguido da M3 (22%), M1 (17%) e M2 e M5 (com 5% cada).

A manifestação clínica mais frequente foi a palidez (81%). Houve 1 caso de sarcoma granulocítico em LMA M4. O hematócrito médio foi 26%, a leucometria e a plaquetometria média encontradas foram $49.000/\text{mm}^3$ e $76.000/\text{mm}^3$ respectivamente, e uma porcentagem média de blastos no SP de 65%.

Trinta (51 %) pacientes apresentaram anormalidades citogenéticas, sendo a t(15;17) a mais expressiva e encontrada em 10% dos casos de LMA.

A imunofenotipagem foi diagnóstica nos casos de LMA M0, M6, M7 e na Leucemia Aguda Bifenotípica. Na LMA M2, M3, M5 e 40% dos casos de LMA M4 a análise morfológica e citoquímica persistiu como meio diagnóstico primordial.

Iniciaram tratamento quimioterápico intensivo 44 (74%) pacientes. A remissão completa foi obtida em 24 (55%) casos. Doença resistente foi encontrada em 16 (36%) pacientes.

Ocorreram 4 (9%) mortes na indução causada em 3 (75%) casos por infecção pulmonar e em 1 caso por sangramento em SNC (3 casos LMA M4 e 1 de LMA M1).

Dos pacientes que entraram em remissão, 17 (70%) pacientes estavam vivos em 31/12/97 com sobrevida em remissão completa variando de 4 a 1.015 dias (média de 395 dias).

8. SUMMARY

In a retrospective study, 59 adult patients with acute myelogenous leukemia (AML) were analyzed. All patients were diagnosed and treated at Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis (S.C.) from January 1995 to December 1997.

Patients with leukemia secondary to myelodysplasia and those who receive only supportive treatment were not excluded from the study.

The mean age was 42 years old with predominance of men (35), 96.6% of the studied population were white.

FAB criteria was used to classify the acute leukemias through morphologic, cytochemistry, cytogenetic and immunophenotypic studies.

Fifty patients (25%) presented AML de Novo, while 9 patients (15%) presented AML secondary to Myelodysplastic Syndrome. The FAB subtype most commonly seen was M4 (27%) followed by M3 (22%), M1 (17%), M2 and M5 (5% each).

Paleness was the most common clinical manifestation observed (81%). There was one case of granulocytic sarcoma in AML, M4 subtype.

The mean value for the hematocrit, leucocyte, and platelet count was 24%, 49000 and 76000 respectively and the mean blasts were found in the peripheral blood was 65%.

Cytogenetic abnormalities were seen in 30 patients (51%), t (15;17) was the most expressive, found in 10% of the AML cases.

The immunophenotyping was diagnostic among the cases of AML, subtypes M0, M6, M7 and acute biphenotypic leukemia. In AML subtypes M2, M3, M5

and in 40% of the M4 subtype, the morphological analysis remained the main diagnostic tool.

Intensive chemotherapy was initiated in 44 patients (74%). Complete remission was obtained in 24 (55%). Resistant disease was seen in 16 patients (36%).

Four patients (9%) died during the induction, 3 patients died from pulmonary infection and 1 patient died from central nervous system (CNS) bleeding.

Among the patients who reached remission, 17 (70%) were alive in 31/12/97. The life span following complete remission ranged from 4 to 1.015 days (mean = 395 days).

9. APÊNDICE

9.1 PROTOCOLO

DADOS DO PACIENTE

Identificação:

Nome: _____

Nº Prontuário _____ Sexo: masc fem

Raça: branca negra outra

Evolução:

Data do início do tratamento ___/___/___ Data da remissão ___/___/___

Data da recidiva: ___/___/___ Data do óbito ___/___/___

Causa do óbito _____

Ausência de resposta : Sim Não (até a data de avaliação para o trabalho)

Sobrevida sem doença: ___ dias Sobrevida global: ___ dias

Dados da admissão:

3 . Exame físico: Palidez Petéquias Petéquias e equimose
 Gengivorragia Linfonodos Hipertrofia gengival
 Hepatomegalia Esplenomegalia Febre
 Infecção Local _____ Emagrecimento
 Cefaléia Outros _____

3 b. Laboratório: Ht: _____ Leucometria: _____ Plaquetas: _____
 % Blastos (SP) _____
 LCR positivo para células neoplásicas

3 c. Status: 0 1 2 3 4

3 d. Classificação FAB:

MO M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7 Bifen

3 e. Imunofenotipagem:

	Sangue periférico	Medula óssea
	% positivos	% positivos
Marcadores não específicos		
CD45 (t-200, KC 56).....:		
Anti-DR/Ia (I3).....:		
CD34.....:		
Marcadores de células "B"	% positivos	% positivos
CD19.....:		
Marcadores de células "T"	% positivos	% positivos
CD (T11).....:		
Marcadores Mielóides/Monócitos	% positivos	% positivos
CD33 (My9).....:		
CD13 (My7).....:		
CD15 (My1).....:		
CD14 (Mo2).....:		
CD14 (My4).....:		
Outros:.....:		
.....:		
.....:		

Citoquímica:	Sangue periférico	Medula óssea
Sudam black.....:		
Peroxidade.....:		
P.A.S.....:		
Esterases		
Naftil AS-D Cloroacetato Esterase.....:		
Alfa Naftil Butirato Esterase.....:		
Alfa Naftil Acetato Esterase.....:		

3 f. Citogenética:

4. Indução:

I ciclo	
Agente	Dose
Ida	
Ara-C	
VP-16	
Outra	

II ciclo	
Agente	Dose
Ida	
Ara-C	
VP-16	
Outra	

5. Resposta ao tratamento:

I Ciclo II ciclo RC RP AR

6. Consolidação:

Agente	Dose
Ida	
Ara-C	
VP-16	
Outra	

7. Intensificação:

I ciclo	
Agente	Dose
Ida	
Ara-C	
VP-16	
Outra	

II ciclo	
Agente	Dose
Ida	
Ara-C	
VP-16	
Outra	

TCC
UFSC
CM
0333

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0333
Autor: Souza, Tatiana Fra
Título: LMA : apresentação de 59 casos



972803019

Ac. 253489

Ex.1 UFSC BSCCSM