

Leucemia linfoblástica aguda e aspectos microscópicos: relato de caso

Leticia da Silva
Wendel Dietze
César Augusto Soares Costa
Mariangela da Costa Allgayer
Maria Inês Witz

RESUMO

Existem duas principais formas clínicas de leucemia descritas em cães e gatos, a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia linfocítica crônica (LLC). A LLA ocorre em animais adultos jovens de meia-idade, sendo caracterizada pela presença de linfoblastos no sangue e na medula óssea. Para diferenciar leucemias linfocíticas de células T e B, indica-se a utilização de análise molecular ou colorações citoquímicas para detecção de CD34 confirmando a classificação de uma leucemia aguda. Neste relato de caso ressalta-se, porém, a importância do diferencial leucocitário microscópico, mesmo quando há a utilização dos dados obtidos por contadores hematológicos sanguíneos, pois inicialmente a presença de células linfoides atípicas e imaturas em esfregaços sanguíneos sugere leucemia, podendo não ser mensuradas pela automatização, assim como descreve este relato, onde foi diagnosticada LLA devido a alterações morfológicas e quantificação de linfoblastos no esfregaço sanguíneo juntamente com exames clínicos.

Palavras-chave: Cão. Diferencial leucocitário. Leucemia linfoblástica aguda.

Acute lymphoblastic leukemia and microscopic aspects: Case report

There are two main clinical forms of leukemia described in dogs and cats, acute lymphoblastic leukemia (ALL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). ALL occurs in young adult animals in middle age, characterized by the presence of lymphoblasts in the blood and bone marrow. To differentiate lymphocytic leukemias from T and B cells, indicative of molecular analysis or colors cytochemical staining for detection of CD34 confirming a classification of an acute leukemia. However, in this case report the difference of the microscopic leukocyte, when the data obtained by blood hematological counters occurs, initially a presence of atypical and immature lymphoid cells in blood smears suggests leukemia, and may not be measured by automation, as described This report, where ALL was diagnosed due to morphological alterations and quantification of non-smear lymphoblast's along with clinical exams.

Keywords: Dog. Leukocyte differential. Acute lymphoblastic leucemia.

Leticia da Silva – Médica-Veterinária Residente em Patologia Clínica do Hospital Veterinário da ULBRA.
Wendel Dietze – Aluno de graduação em Medicina Veterinária na Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.
César Augusto Soares Costa – Médico-Veterinário Autônomo.
Mariangela da Costa Allgayer – Prof. Dr. do curso de Medicina Veterinária da Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.
Maria Inês Witz – Profa. Dra. do curso de Medicina Veterinária da Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.

Veterinária em Foco	Canoas	v.14	n.1	p.3-9	jul./dez. 2016
---------------------	--------	------	-----	-------	----------------

INTRODUÇÃO

Com a preocupação do bem-estar animal e atualização da Medicina Veterinária, percebe-se que é dada cada vez mais importância aos exames complementares na rotina clínica, pois a maioria apresenta resultados rápidos e que auxiliam o clínico na tomada de decisões, direcionamento e confirmação de suspeitas clínicas, ou utilização para controle e acompanhamento de enfermidades e tratamentos.

Entre os exames complementares mais solicitados, compete ao hemograma uma análise sanguínea geral, abordando eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas, podendo este ser realizado por metodologias automáticas, manuais, ou ambas, em que a contagem automatizada é conferida microscopicamente.

Com a grande demanda de exames complementares nas clínicas veterinárias, percebe-se que há um investimento em aquisições de aparelhos hematológicos automatizados, sendo estes utilizados algumas vezes pelos próprios clínicos, no qual o resultado emitido nem sempre é fidedigno, por não haver uma conferência da contagem e análise morfológica através do diferencial leucocitário em esfregaços sanguíneos, comprometendo o auxílio diagnóstico em diversas enfermidades, uma vez que, segundo Walker (2009), a visualização de células atípicas ou bizarras ou agrupamento desorganizado de células imaturas em esfregaços sanguíneos podem sugerir doenças como leucemia.

O termo leucemia vem do grego *leukos* (“branco”) + *Haima* (“sangue”) = “sangue branco” e refere-se ao aumento da camada leucocitária. É a presença de células neoplásicas hematopoiéticas no sangue ou na medula óssea decorrente de proliferação neoplásica originária na medula óssea ou, algumas vezes, no baço (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

Animais com LLA frequentemente apresentam grande quantidade de células neoplásicas na circulação, com morfologia atípica de linfócitos, predominando linfócitos grandes, de aspecto imaturo, como um linfoblasto típico (REAGAN; ROVIRA; DeNICOLA, 2011). Assim como nos distúrbios mieloproliferativos, os sinais clínicos estão relacionados à carência de células hematopoiéticas normais ou a infiltração neoplásica de órgãos. Achados clínicos comuns incluem mucosas hipocrômicas, esplenomegalia e hepatomegalia.

RELATO DE CASO

Em julho de 2015 foi realizado o atendimento no HV-ULBRA de cão Rottweiler, fêmea, quatro anos e peso de 37kg, tendo apatia como queixa principal. Na anamnésia o proprietário também relatou a ingestão de osso no almoço e, após este, apresentou-se deprimida e com apetite caprichoso. A paciente não possuía vacinação em dia, vivia em casa com pátio e não era castrada.

De acordo com a anamnésia, a suspeita inicial sugeria corpo estranho. Desse modo, o animal foi encaminhado ao setor de imagem para realização de radiografias e

ultrassonografia, pois possuía temperamento agressivo, o que impossibilitou um exame clínico minucioso. O paciente necessitou de sedação para a realização dos exames de imagem e coleta de sangue para hemograma e exames bioquímicos.

A radiografia não evidenciou corpo estranho, e na ultrassonografia evidenciou-se esplenomegalia difusa severa, parênquima heterogêneo, hepatomegalia com parênquima hipocogênico e veia porta proeminente, compatível com hepatite aguda, rins assimétricos, estômago com parede espessada, repleto de líquido e gás, sugerindo gastrite grau leve.

No hemograma, os valores de eritrograma permaneciam dentro dos valores de referência para a espécie, severa trombocitopenia e o leucograma evidenciou acentuada leucocitose, apresentando 50.200/uL leucócitos totais. Este dado foi obtido através da contagem eletrônica do contador hematológico Sysmex pocH-100iV, e o diferencial leucocitário foi realizado por microscopia óptica, evidenciando valores semelhantes a contagem automática, em que em ambos tiveram acentuada linfopenia, além de moderadas anisocitose e poiquilocitose, discreta policromasia, linfócitos reativos, corpúsculos de Howell-Jolly, anisocitose plaquetária, macroplaquetas e o plasma apresentava-se icterício.

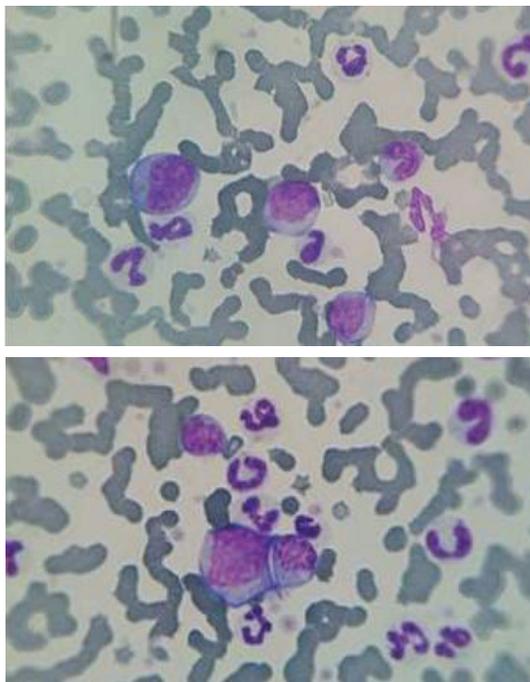
Os exames bioquímicos solicitados foram; creatinina, ureia, GGT, albumina, ALT e FA, tendo apenas este último valor fora do padrão de referência, estando elevado.

O animal foi internado com terapia de suporte e, após dois dias, apresentou melhora clínica, recebendo alta com prescrições medicamentosas e solicitado retorno em 10 dias para nova avaliação, ou antes, caso houvesse necessidade.

O paciente retornou dois dias após alta, com piora clínica significativa, segundo tutor. Foram relatados episódios de vômitos e prostração. Ao exame clínico, o animal apresentava apatia grave, acentuada icterícia, temperatura retal 40,4°C e mucosas hiperêmicas. Na consulta, foi novamente coletado sangue periférico para pesquisa de hemocitozoários, apresentando negativo para este, além de amostras para nova avaliação hematológica e bioquímica.

O eritrograma manteve-se com os parâmetros dentro na normalidade, mas o paciente permanecia com trombocitopenia, e o leucograma evidenciou um aumento significativo na leucocitose já apresentada, tendo 95.500/uL leucócitos totais. Nesse exame, porém, o diferencial leucocitário realizado por microscopia evidenciou significativa diferença leucocitária, principalmente na contagem de linfócitos, em que, na automatização, os linfócitos foram quantificados em 3%, e no esfregaço sanguíneo foram quantificados 26%, sendo, dessa contagem, 12% de linfoblastos (Figura 1). O soro e plasma apresentaram-se icterícios e na avaliação bioquímica. ALT e FA e bilirrubinas direta e total apresentaram padrões superiores aos valores de referência para a espécie. Os resultados do hemograma evidenciaram Leucemia Linfoblástica Aguda.

FIGURA 1 – Esfregaço sanguíneo de cão com LLA evidenciando linfoblastos.



Fonte: o autor.

Neste mesmo dia o paciente foi encaminhado ao setor de quimioterapia, recebendo a primeira aplicação de doxorrubicina. Dois dias após quimioterapia, foi realizado novo exame hematológico e bioquímico, apresentando eritograma sem alterações, trombocitopenia e discreta queda na leucocitose, sendo a contagem de 67.800/uL leucócitos totais, não apresentando diferença significativa no diferencial leucocitário automático em relação ao microscópico. Ainda foram observadas discretas anisocitose e plasma icterico.

Após seis dias, o paciente permanecia internado. Foram repetidos os exames hematológicos pré-quimioterapia, em que se evidenciou anemia normocítica hipocromica, leucocitose (44.100/uL leucócitos totais), sem significativa diferença no diferencial leucocitária automatizado em relação ao microscópico, porém na microscopia óptica foi evidenciado 1% de linfoblastos, discreta anisocitose e hipocromasia, além de plasma levemente icterico. O animal recebeu a segunda aplicação de quimioterápico, recebendo alta, com prescrições medicamentosas, orientações de cuidados com as excretas e retorno em seis dias para nova avaliação hematológica e quimioterápica.

O animal retornou assim como solicitado, e o novo hemograma evidenciou anemia normocítica hipocrômica e acentuada leucocitose. No diferencial leucocitário automatizado os linfócitos foram quantificados em 6%, enquanto na microscopia

óptica foram quantificados 26%, sendo destes 17% linfoblastos, também foram observados linfócitos reativos, anisocitose, poiquilocitose, anisocitose plaquetária e plasma icterico. Na avaliação bioquímica, ALT evidenciou valores elevados para a espécie.

Decorrente a anemia evidenciada neste dia (hematócrito 20% e hemoglobina 6,4 g/dL), a quimioterapia fora cancelada e reprogramada para a semana seguinte. Na semana seguinte o paciente não retornou ao HV-ULBRA para nova avaliação e quimioterapia, e após contato com o tutor, foi informado que a paciente viera a óbito.

DISCUSSÃO

Segundo Weiser (2006), o termo leucemia refere-se à presença de células neoplásicas na circulação sanguínea. O tipo de leucemia é indicado pelo tipo de célula neoplásica presente, caso suas características morfológicas de diferenciação sejam suficientes para identificação.

No relato de caso abordado, a paciente foi diagnosticada com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) através da visualização e identificação de linfoblastos imaturos no esfregaço sanguíneo submetido à microscopia óptica.

Além do diagnóstico estabelecido com base no achado de células blásticas características no sangue ou na medula óssea associada às anormalidades hematológicas, colorações citoquímicas auxiliam na identificação destas células, já que em alguns casos as células podem parecer indiferenciadas, dificultando a classificação do distúrbio em questão (JAIN et al., 2006).

A LLA em humanos tem como causa o acúmulo de mutações somáticas em células precursoras da linhagem linfóide B ou T (linfoblastos), resultando o descontrole na proliferação celular, interrupção na diferenciação e resistência à indução apoptótica (SILVA et al., 2016). Sua etiologia nos cães ainda é incerta, mas alguns casos foram associados a mutações genéticas, em gatos, a maioria dos casos de LLA foi associada em animais positivos para o vírus da leucemia felina (HARVEY, 2001 apud TOMAZ et al., 2013).

Segundo Reagan, Rovira, DeNicola (2011), os linfoblastos costumam ser maiores que os linfócitos. Contêm núcleo proeminente com um ou mais nucléolos, possuem a cromatina mais aberta e finamente pontilhada se comparada com o linfócito normal. De acordo com Thrall, Weiser, Jain (2006) e Kociba (2004), os linfócitos no sangue têm aspecto imaturo, enquanto que na leucemia linfocítica crônica os linfócitos podem ser pequenos com aspecto bem diferenciado e não havendo linfadenopatia, descarta-se a possibilidade de linfoma na fase leucêmica.

Inicialmente a paciente chegou ao HV-ULBRA com sinais clínicos inespecíficos, com exames complementares evidenciando apenas alguns dados compatíveis com LLA, inicialmente com alterações como esplenomegalia e hepatomegalia evidenciadas

nos exames de imagem, seguidas da acentuada leucocitose e trombocitopenia no hemograma.

Após segunda internação da paciente, em que ela apresentou piora clínica significativa, as suspeitas para diagnóstico ficaram mais evidentes, pois foi descartada a possibilidade de babesiose frente ao resultado negativo para pesquisada de hemocitozóários em decorrência à esplenomegalia e icterícia e os resultados do hemograma onde evidenciou trombocitopenia e leucograma com 95.500/uL leucócitos totais, sendo 12% de linfoblastos sugeriram LLA. Ressalva-se aqui a importância da realização do esfregaço sanguíneo e realização do diferencial leucocitário por microscopia óptica, para a identificação de células neoplásicas e confirmação da trombocitopenia.

Após a primeira sessão de quimioterapia, a paciente, embora tivesse apresentado anemia, caracterizada pelo quadro linfoide, típico de anemias ferropênicas, diminuiu a leucocitose, não sendo visualizados linfoblastos no esfregaço sanguíneo. Houve, porém, piora clínica significativa, perceptível nos exames posteriores com anemia não regenerativa instalada e a elevação dos linfoblastos, impossibilitando a aplicação do quimioterápico, e a paciente veio ao óbito em poucos dias. Contudo, segundo Thrall, Weiser, Jain (2006), a quimioterapia, mesmo com interações e associações a prednisona, o tratamento pode resultar na remissão da doença, mas por um curto período.

CONCLUSÃO

Com a análise geral deste relato de caso, verifica-se a importância dos exames complementares na rotina clínica a ponto de guiar e direcionar o clínico para o diagnóstico e tratamento das enfermidades, sendo essencial não apenas no primeiro momento, mas como acompanhamento da evolução das enfermidades.

Ressalva-se a importância da realização do esfregaço sanguíneo, sabendo que o diferencial leucocitário automatizado não possui resultados fidedignos para animais que cursam com patologias em que o peso molecular e morfologia das células estejam alterados, como no caso de neoplasias medulares, assim como foi abordado.

Embora o diagnóstico tenha sido concluído e a terapia de suporte instituída, a etiologia da LLA nos cães ainda é incerta. Com apenas alguns casos associados a mutações genéticas, o prognóstico de leucemias é desfavorável, tendo uma rápida evolução ao óbito.

REFERÊNCIAS

- KOCIBA, G. J. Alterações Leucocitárias na Doença. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5.ed., v.2., São Paulo: Guanabara Koogan, p.1941-1958, 2004.
- REAGAN, W. J.; ROVIRA, A. R. I.; DENICOLA. *Atlas de Hematologia Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda., Cap.9, p.57-66, 2011.

SILVA, P. H.; ALVES, H. B.; COMAR, S. R.; HENNEBERG, R.; MERLIN, J. C.; STINGHEN, S. T. *Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos*. Porto Alegre: Artmed, Cap.11, p.263-316, 2016.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*. 2.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, Cap.2., p.45-89, 2011.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; JAIN, N. Avaliação Laboratorial da Medula Óssea. In: THRALL, M. A. et al. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca, p.141-169, 2006.

TOMAZ, R.; VALE, A. M.; SOTO-BLANCO, B. Leucemia linfoblástica aguda em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 41(Suppl 1): 19. 2013.

WALKER, D. Esfregaços de Sangue Periférico. In: COWELL, R. L. et al. *Diagnóstico Citológico e Hematologia de cães e gatos*. 3.ed. São Paulo: Medvet Ltda., p.390-422, 2009.