

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Thiago Haniel Gomes Santos

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA E SEUS DESAFIOS PARA
O DIAGNÓSTICO**

São Paulo
2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Santos, Thiago Haniel Gomes

Leucemia mieloide crônica atípica e seus desafios para o diagnóstico / Thiago Haniel Gomes Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

37 p.

Orientação de Patricia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Diagnóstico 2. Leucemia mieloide crônica atípica BCR-ABL
negativa 3. Pesquisa 4. Terapêutica I. Oliveira, Patricia Aparecida
Ferreira de II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.994

Thiago Haniel Gomes Santos

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA E SEUS DESAFIOS PARA O
DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Ms. Patricia Aparecida Ferreira de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo
2023

Thiago Haniel Gomes Santos

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA E SEUS DESAFIOS PARA O
DIAGNÓSTICO

São Paulo, _____ de _____ de 2023.

Professora Orientadora: Ms. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

Professor Examinadora: Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Professora Examinadora: Ms. Adriana Ramos Rinaldi

2023

SÃO PAULO

2023

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa) é uma neoplasia mieloproliferativa que se assemelha à Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em alguns aspectos, mas não apresenta o rearranjo patognomônico BCR-ABL1. A LMCa foi recentemente reclassificada como parte das Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas (SMD/NMP) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022. Seu diagnóstico é desafiador devido à falta de um marcador específico, mas os critérios incluem esplenomegalia, leucocitose com neutrofilia, desvio à esquerda e displasia granulocítica. O tratamento ocorre de forma paliativa, já que não existem protocolos de terapias específicas. O Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoéticas é a única opção de cura, mas é limitado a poucos casos. O uso de drogas citotóxicas, como a hidroxiureia, e agentes hipometilantes é uma abordagem para controlar a proliferação celular e reduzir a contagem de blastos em pacientes não candidatos ao transplante. Além disso, terapias-alvo estão sendo investigadas, incluindo o uso de inibidores da JAK (ruxolitinib) e inibidores quinase SRC (como o dasatinibe). A LMCa é uma condição rara e desafiadora, com diagnóstico e tratamento complexos devido à sua heterogeneidade e à falta de um sistema de estratificação claro baseado em riscos. A pesquisa contínua é necessária para desenvolver abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes para essa doença além de possibilitar o diagnóstico mais assertivo.

Palavras-chaves: Leucemia Mieloide Crônica atípica. Diagnóstico. Tratamento. Casos clínicos. Características.

ABSTRACT

Atypical Chronic Myeloid Leukemia (aCML) is a myeloproliferative neoplasm that resembles Chronic Myeloid Leukemia (CML) in some aspects but lacks the pathognomonic BCR-ABL1 rearrangement. Recently, aCML has been reclassified as part of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN) according to the World Health Organization (WHO) in 2022. Its diagnosis is challenging due to the absence of a specific marker, but criteria include splenomegaly, leukocytosis with neutrophilia, left shift, and granulocytic dysplasia. Treatment is palliative, as there are no specific therapy protocols. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is the only curative option but is limited to a few cases. The use of cytotoxic drugs like hydroxyurea and hypomethylating agents is an approach to control cell proliferation and reduce blast counts in patients ineligible for transplantation. Additionally, targeted therapies are under investigation, including the use of JAK inhibitors (e.g., ruxolitinib) and SRC kinase inhibitors (such as dasatinib). aCML is a rare and challenging condition, with complex diagnosis and treatment due to its heterogeneity and the lack of a clear risk-based stratification system. Ongoing research is needed to develop more specific and effective therapeutic approaches for this disease and to enable more accurate diagnosis.

Keywords: Atypical Chronic Myeloid Leukemia. Diagnosis. Treatment. Clinical Cases. Characteristics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIG.1 ESQUEMA DA HEMATOPOISE SIMPLIFICADO.....	15
FIG.2 CARIÓTIPO DE CROMOSSOMOS REGULARES (ESQUERDA), CARIÓTIPO DE UM PACIENTE COM A T(9;22), ONDE PODE SER VISUALIZADO O CROMOSSOMO PHILADELPHIA (DIREITA).....	17
FIG.3 REPRESENTAÇÃO DA TRANSLOCAÇÃO ENTRE OS CROMOSSOMOS 9 E 22 RESULTANDO NO CROMOSSOMO PHILADELFIA (Ph) E O REARRANJO BCR-ABL.....	19
FIG.4 ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA (LMCA).....	27
IMAGEM 1: ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO.....	19
IMAGEM 2: ALTERAÇÕES OBSERVADAS EM ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA.....	22
IMAGEM 3: DISPLASIA DA SÉRIE GRANULOCÍTICA.....	22
IMAGEM 4: ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO E ASPIRADO DE MEDULA LMCa.....	23
IMAGEM 5: DISPLASIA DA SÉRIE ERITROIDE.....	25

LISTA DE QUADROS

QUADRO1: PONTUAÇÕES PROGNÓSTICAS NA LINHA DA BASE DA LMC..... 21

QUADRO 2: DADOS APRESENTADOS NO HEMOGRAMA DO CASO 127

QUADRO 3: DADOS DO HEMOGRAMA DO CASO CLÍNICO 228

QUADRO 4: COMPARAÇÃO DE DIVERSOS ASPECTOS DOS CASOS DE 1 A 4 APRESENTADOS 32

LISTA DE SIGLAS

ACML	<i>ATYPICAL CHRONIC MYELOID LEUKEMIA</i>
ATP	ADENOSINA TRIFOSFATO
ATRA	ÁCIDO ALL-TRANS-RETINOICO
CML	<i>CHRONIC MYELOID LEUKEMIA</i>
EPO	ERITROPOETINA
ESAS	<i>ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS</i>
ESMO	<i>EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY</i>
HIF-1	<i>HYPOXIA INDUCTOR FACTORY 1</i>
HMA	<i>HYPOMETHYLATING AGENTS</i>
HSCT	<i>HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION</i>
HU	HIDROXIUREIA
ITK	INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE
JAK	JANUS QUINASE
LMA	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
LMC	LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
LMCa	LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ATÍPICA
MDS	<i>MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME</i>
MP	MIELOFIBROSE PRIMÁRIA
MPN	<i>MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA</i>
NGS	<i>NEXT GENERATION SEQUENCING</i>
NMP	NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
PCR	<i>POLIMERASE CHAIN REACTION</i>
PEG-INF _{alfa}	<i>PEGYLATED INTERFERON ALFA</i>
Ph	CROMOSSOMO PHILADELFIA
PV	POLICITEMIA VERA
SMD	NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA
SSC	<i>SIDE SCATTER</i>
TE	TROMBOCITEMIA ESSENCIAL
TKIS	<i>TIROSINE KINASE INIBHITOR</i>
TPO	TROMBOPOETINA
WHO	<i>WORLD HEALTH ORGANIZATION</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos Gerais	13
2.2 Objetivos Especificos.....	13
3 METODOLOGIA	14
4 DESENVOLVIMENTO	15
4.1 Hematopoiese e seu Controle	15
4.2 Leucemias	17
4.3 Leucemia Mieloide Crônica.....	18
4.4 Leucemia Mieloide Crônica Atípica.....	22
4.5 Tratamento	26
4.6 Apresentação de Casos Clínicos	28
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

As células circulantes no sangue são oriundas da medula óssea por um processo denominado hematopoiese. Toda a produção das séries eritrocitária, leucocitária e megacariocítica é regulada por uma série de complexos fatores que visam promover o controle necessário a fim de proporcionar um ambiente adequado para a proliferação celular (Rodrigues, 2021).

O controle da produção e desenvolvimento das células sanguíneas se dá por meio de fatores químicos denominados citocinas, que são proteínas com a capacidade de alterar e/ou modificar a atividade de uma célula, e são intituladas como fatores. Sua produção por células endoteliais, fibroblastos medulares e pelos próprios leucócitos é o fator predominante para que haja regulação da leucopoiese. As leucemias, doenças hematológicas, podem ocorrer devido a alteração na produção destas citocinas, dessa forma gerando a falta ou excesso de leucócitos (Silverthorn, 2017).

De acordo com ABBAS *et al*, 2018, leucemia é uma condição maligna que afeta os precursores das células sanguíneas na medula óssea. Nesse processo, ocorre uma proliferação significativa de células leucêmicas, as quais podem ocupar tanto a medula óssea quanto circular pela corrente sanguínea periférica. A leucemia linfocítica é derivada de precursores das células B ou T, as leucemias eritroides são provenientes dos precursores dos eritrócitos e as leucemias mieloides são provenientes dos precursores de granulócitos, monócitos e megacariócitos.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia clonal mieloproliferativa definida pela translocação de um fragmento do cromossomo 9 com um fragmento proveniente do cromossomo 22, $t(9;22)(q34;q11)$, que gera o cromossomo Philadelphia (Ph), principal marcador diagnóstico de LMC e consequentemente, a oncoproteína BCR-ABL1. Esta oncoproteína possui o sítio de tirosina quinase mutado e, portanto, promove a transformação leucêmica; quando não tratada induz, junto de outros fatores, à progressão da fase crônica (inicial) para as fases acelerada (intermediária) e a fase blástica (avançada); apesar da nova revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) propor a retirada da fase intermediária desta classificação.

O tratamento se baseia no uso de fármacos com capacidade de inibir os domínios de tirosina quinase (TKIs) e interferem fortemente na interação entre a oncoproteína e o trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando a proliferação celular do clone maligno e melhorando o prognóstico da doença (Jabbour, 2020; Breccia 2021; Khoury, 2022).

Há ainda outras neoplasias mieloproliferativas que não apresentam um marcador específico e que com isso o diagnóstico pode ser mais difícil de ser concluído, como a Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa), que se assemelha em diversos aspectos a LMC, porém é ausente do rearranjo patognomônico BCR-ABL1 (Breccia 2021). De acordo com a última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2022, a respeito de Tumores dos Tecidos Linfoides e Hematopoiéticos, a LMCa agora se torna parte do conglomerado denominado de Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas (SMD/NMP).

Devido à sua heterogeneidade, os desafios em torno da LMCa, envolvem desde seu diagnóstico até o tratamento, seja pela ausência do marcador específico, quanto pelo maior índice de transformação para Leucemia Mieloide Aguda e marcada ainda pela menor taxa de sobrevivência dos pacientes quando comparada a outras leucemias crônicas (Crisá, 2020).

Os critérios diagnósticos da LMCa mudaram significativamente ao longo dos anos, sendo atualmente caracterizados por esplenomegalia e presença de leucocitose à custa de neutrofilia, apresentando desvio à esquerda com granulocitose acompanhado pela displasia granulocítica (como por exemplo neutrófilos hipolobulados e hipogranulares). A contagem global da série branca deve estar minimamente em $13 \times 10^9/L$ com ao menos 10% de granulócitos imaturos presentes no sangue periférico (incluindo a presença de promielócitos, mielócitos e metamielócitos) (Sadigh, et al., 2020).

A distinção da LMCa para as outras SMD, como a Leucemia Neutrófila Crônica, Leucemia Mielomonocítica Crônica e a Mielofibrose Primária, se baseia na integração dos achados no sangue periférico, a avaliação dos achados morfológicos da medula óssea e associados aos aspectos moleculares, assim possibilitando a distinção entre outras SMD (Khoury, 2022; Gotlib, 2017).

O diagnóstico então é baseado na análise das características morfológicas e laboratoriais ao mesmo tempo em que exclui outras síndromes. Por definição, a LMCa não possui o cromossomo Ph, entretanto, é possível constatar

outras aberrações cromossômicas. Cerca de metade dos casos apresentam alterações como trissomia do cromossomo 8, deleção do Y, isocromossomo 17 e deleções envolvendo os cromossomos 12, 13, 14 e 17. Todas estas alterações levam a cariótipos complexos e sem um marcador específico definido. O maior número de casos se observa em homens, com idade em torno de 70 anos, e os motivos desta predominância ainda são desconhecidos (Crisá, 2020).

A raridade da LMCa e sua lacuna de classificação por muitos anos, acabaram resultando na falta de um sistema de estratificação aceito que apresente recomendações para o tratamento baseado no risco-benefício (Diamantopoulos, 2021).

A remissão total só é possível quando da realização do Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoéticas. Não há protocolos de terapias específicas, utilizam-se drogas citotóxicas a fim de controlar a proliferação celular e reduzir a contagem de blastos (como a hidroxiureia) em pacientes sem indicação para o transplante alogênico; outra possibilidade é o uso de agentes hipometilantes em cenários que não há a possibilidade de participação em estudos clínicos de novas terapias, além do uso de agentes estimuladores da eritropoiese visando melhoria da anemia, sendo assim a conduta médica se dá de forma paliativa (Crisá, 2020; Gotlib, 2017).

Terapias-alvos continuam sendo investigadas, podendo ser citado o uso do inibidor da JAK (Janus Kinase) (ruxolitinib) e do inibidor quinase SRC como o dasatinibe utilizado no tratamento da LMC (Diamantopoulos, 2021).

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre a Leucemia Mieloide Crônica atípica.

2.2 Objetivo Específico

Descrever as dificuldades do diagnóstico laboratorial, escolha de opções terapêuticas e apresentar relatos de casos.

3. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando livros da área de Hematologia disponíveis na Biblioteca Padre Inocente Radrizzani, situada no Centro Universitário São Camilo, campus Ipiranga. Também foram utilizados artigos científicos pesquisados nas plataformas digitais Scielo, NIH, Google Acadêmico e PubMed, sendo eles nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2014 e 2023, sendo utilizados 20 trabalhos no total. O critério de inclusão foi definido com intuito de responder às perguntas do estudo, para isso foi usado o filtro pelas palavras-chaves (Leucemia Mieloide Crônica atípica. Diagnóstico. Tratamento. Casos clínicos. Características). O critério de exclusão foi aplicado com base nos artigos mais recentes. Foram eliminados artigos que não se concentravam no diagnóstico da doença, na abordagem do tratamento ou apresentassem relatos de caso que não eram relevantes para o estudo.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Hematopoiese e seu Controle

A geração de todas as células sanguíneas ocorre por um processo chamado hematopoiese, que engloba a proliferação, diferenciação e maturação celular. Esse processo tem início durante o desenvolvimento fetal em estruturas como as ilhotas sanguíneas próximas ao saco vitelino, fígado e baço; persiste ao longo da vida e após o nascimento passa a ocorrer nos ossos longos do esqueleto. À medida que ocorre o desenvolvimento do indivíduo, a hematopoiese se torna restrita à medula dos ossos chatos (Abbas *et al*, 2019; Regina, 2019).

Em circunstâncias normais ao longo da vida adulta, a medula óssea mantém sua posição como o principal órgão responsável pela hematopoiese. Pode ser subdividida didaticamente em uma variedade de processos: eritropoiese, responsável pela produção de eritrócitos; granulopoiese, para granulócitos; monopoiese, que contribui para a formação de monócitos; trombopoiese, encarregada da produção de plaquetas, e a linfopoiese, que se encarrega da origem dos linfócitos. No entanto, a maturação dos linfócitos inicia-se nos órgãos linfoides primários, como o timo e a medula óssea, e, consecutivamente é finalizada nos órgãos linfoides secundários, tais como os linfonodos e o baço, entre outros (Regina, 2019).

Sob situações adversas, como quando a medula óssea sofre lesões ou quando há necessidade excepcional de produção de novas células sanguíneas, é comum que o fígado e o baço assumam o papel de locais para hematopoiese extramedular (Abbas *et al*, 2019).

Todas as células sanguíneas têm origem em um único tipo de precursor celular, conhecido como célula-tronco hematopoiética pluripotente. Esta possui a capacidade de se desenvolver e se especializar, gerando assim a diversidade de células presentes no sangue, quando estimulada por sinais específicos no ambiente da medula óssea (Silverthorn, 2017; Regina, 2019).

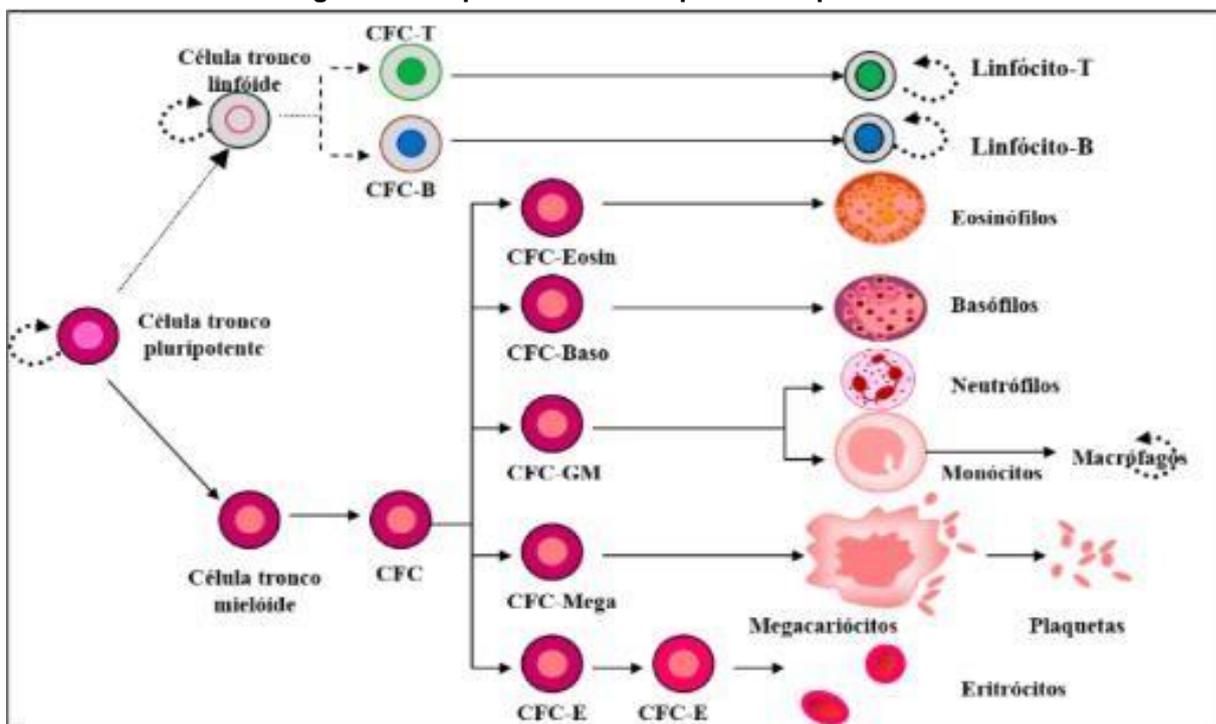
O controle da produção e desenvolvimento das células sanguíneas na medula óssea é promovido pela ação de citocinas, que são peptídeos ou proteínas responsáveis por modular o crescimento e atividade celular. A eritropoiese é controlada pela glicoproteína denominada eritropoetina (EPO) e auxiliada através de

demais citocinas no processo de produção dos glóbulos vermelhos. O hormônio é predominantemente sintetizado nos rins de adultos. Sua liberação ocorre em resposta à hipóxia, caracterizada por baixos níveis de oxigênio nos tecidos. Esse cenário desencadeia a liberação do fator de transcrição denominado HIF-1 (fator induzível por hipóxia 1), o qual ativa o gene EPO, estimulando assim a síntese da glicoproteína. A Trombopoetina (TPO) é a glicoproteína responsável pela regulação do crescimento e maturação dos megacariócitos, célula precursora das plaquetas, e é produzida principalmente no fígado (Silverthorn, 2017).

Entre as demais citocinas, destacam-se os fatores estimuladores, que recebem este nome devido a sua capacidade de estimular o crescimento e desenvolvimento de diversas colônias leucocitárias ou eritroides, e as interleucinas, elementos produzidos por células endoteliais, fibroblastos medulares e até mesmo pelos próprios leucócitos que desempenham um papel importante na regulação da produção de novos leucócitos (Silverthorn, 2017; Abbas *et al*, 2019).

Com essa complexa interação entre células e citocinas na medula óssea, ocorre o controle preciso da produção, diferenciação e maturação das células sanguíneas, permitindo a manutenção de um equilíbrio saudável e funcional do sistema hematopoiético (Abbas *et al*, 2019).

Figura 1 – Esquema da hematopoiese simplificado.



Fonte: INGHO, 2021.

4.2 Leucemias

As leucemias são um conjunto de enfermidades caracterizadas pelo crescimento e desenvolvimento anormal de células hematopoiéticas, resultando na formação de células malignas monoclonais, podendo ou não afetar o sangue periférico (Silverthorn, 2017). De acordo com Regina (2019), existem vários fatores desencadeantes que estão diretamente relacionados ao desenvolvimento das leucemias e outros tipos de neoplasias. Esses fatores abrangem a exposição à radiação ionizante, o uso de drogas e agentes químicos, a infecção por vírus, influências genéticas, imunodeficiência e a presença de disfunção crônica na medula óssea (Hoffbrand, 2018).

A caracterização como neoplasias monoclonais se deve pela proliferação maligna de células hematopoiéticas envolvendo uma ou mais alterações genéticas, resultando na expressão alterada de proto-oncogenes (genes relacionados a proliferação celular) ou anti-oncogenes (genes supressores de tumor), assim levando ao crescimento e desenvolvimento atípico de leucócitos e demais células sanguíneas. Em decorrência das anormalidades citogenéticas, que podem ser primárias ou secundárias, resultam na formação de clones de células malignas que têm a capacidade de sobrepujar as células normais devido à perda do controle do ciclo celular. A progressão da leucemia envolve a dominância clonal, seguida pela insuficiência da medula óssea e infiltração das células neoplásicas em órgãos e tecidos, resultando na disfunção e comprometimento funcional (Regina, 2019).

Fatores como herança genética, estilo de vida e influências ambientais como: exposição a agentes químicos (como o benzeno), fármacos alquilantes, radiação sobre a medula óssea e infecções são fatores leucomogênicos. Entretanto, a maioria dos casos de leucemias e linfadenopatias parecem ser resultado de alterações citogenéticas aleatórias (Hoffbrand, 2018).

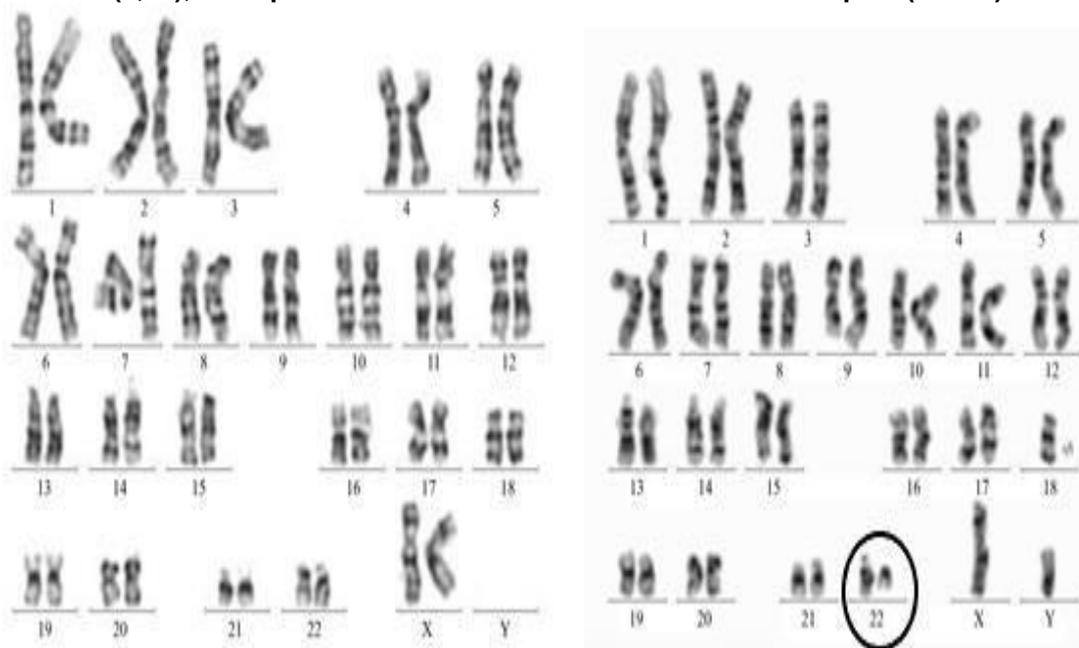
Algumas doenças genéticas, como a síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, neurofibromatose, síndrome de Klinefelter e síndrome de Wiskott-Aldrich, estão associadas a um aumento significativo na incidência de leucemias. Na síndrome de Down, por exemplo, a ocorrência de leucemia é de 20 a 30 vezes maior do que na população em geral. Além disso, há uma predisposição genética menos marcante em relação a doenças como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfomas, incluindo o

linfoma de Hodgkin. Entretanto, os genes específicos que desempenham um papel nesse aumento de risco ainda não foram identificados (Hoffbrand, 2018).

4.3 Leucemia Mieloide Crônica

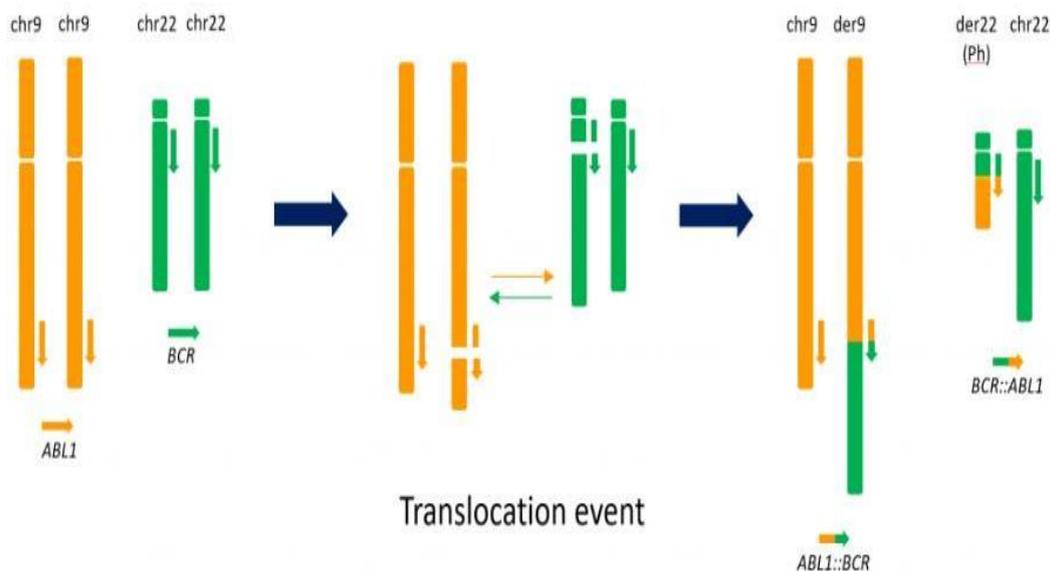
A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença hematológica caracterizada como uma desordem mieloproliferativa que resulta na superprodução de células da linhagem mieloide. Geneticamente, é caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph) (figura 2), sendo este um marcador patognomônico. Sua origem é decorrente da translocação de um fragmento do cromossomo 9 com um fragmento proveniente do cromossomo 22, gerando assim a oncoproteína p210 proveniente do rearranjo BCR-ABL (figura 3). Essa oncoproteína apresenta o sítio de tirosina quinase constitucionalmente ativado, sendo responsável pela transformação leucêmica. Além disso, atua em conjunto com outras vias para induzir a progressão da doença das fases iniciais para as fases mais avançadas (Breccia, 2021; Ramdohr, 2022).

Figura 2 : Cariótipo de cromossomos regulares (esquerda), cariótipo de um paciente com a $t(9;22)$, onde pode ser visualizado o cromossomo Philadelphia (direita)



Fonte: YAN, et. Al, 2019.

Figura 3 - Representação da translocação entre os cromossomos 9 e 22 resultando no cromossomo Philadelphia (Ph) e o rearranjo BCR-ABL.

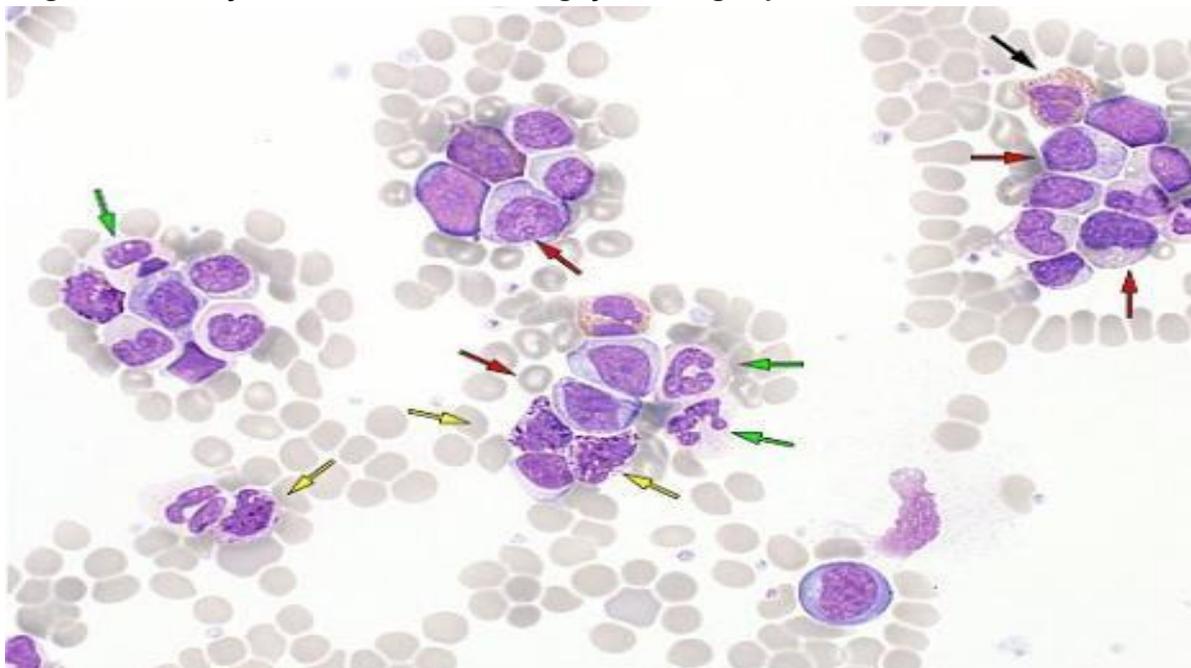


Fonte: Cancer Genetics and Genomics Laboratory, 2023.

A produção do transcrito BCR-ABL leva à proliferação anormal de toda a linhagem granulocítica, mas ainda assim preservando sua diferenciação. A LMC apresenta uma estimativa de ocorrência de 100 mil casos anuais (Monroy, 2022).

A doença, quando não tratada, percorria três fases: a fase crônica, caracterizada pela elevação no número de leucócitos, principalmente neutrófilos nas diversas fases de sua maturação (imagem 1), além de eosinofilia e basofilia absolutas e variação no número de plaquetas; a fase acelerada, marcada por anormalidades aceleradas na diferenciação de granulócitos, com aumento do número dos precursores mais imaturos e basófilos; e a fase aguda, evidenciando um aumento no número de blastos indiferenciados, semelhante ao observado na leucemia aguda (Shimada, 2019). Contudo, devido à nova revisão da classificação proposta pela OMS, que se fundamenta nos tratamentos cada vez mais eficazes, a segunda fase foi abolida (OMS, 2022).

Imagem 1 – Alterações observadas em esfregaço de sangue periférico



Esfregaço de sangue periférico, de um paciente com LMC, revelando leucocitose, destacando neutrófilos em diversos estágios de maturação - mielócitos (setas vermelhas) e neutrófilos segmentados (setas verdes). Também são observados basófilos (setas amarelas) e eosinófilos (setas pretas). Fonte: Atlas of Haematological Cytology [online]. 2016

Sinais e sintomas podem ser categorizados de acordo com a fase da doença. Dependendo do estágio o paciente pode manifestar diversos sintomas, incluindo, mas não se limitando à: fadiga, sudorese noturna, mal-estar, perda de peso, inapetência, desconforto abdominal no quadrante superior esquerdo e esplenomegalia. Além disso, podem ocorrer sintomas menos comuns, como priapismo, hemorragia retiniana, trombose, sangramentos e hepatomegalia (Monroy, 2022).

Inicialmente o tratamento estava baseado apenas no uso de agentes citorrredutores como o bussulfano, interferon- α e a hidroxiureia. Porém não apresentava grande efetividade na eliminação de clones malignos. O desenvolvimento dos agentes inibidores de tirosina quinase (ITK) revolucionaram a terapia para LMC ao melhorar os resultados clínicos e o prognóstico para o paciente. A proteína p210, resultado da fusão BCR-ABL, possui constitutivamente ativado o domínio Abl. tirosina quinase, que leva a proliferação sem controle das células leucêmicas. Os ITKs atuam no sítio de ligação do transcrito BCR-ABL1 impedindo que se associem ao ATP e promovam sua ativação (Monroy, 2022; Shimada, 2019; Breccia, 2021).

A primeira geração de ITKs é constituída pelo Imatinibe, que apresenta menor taxa de respostas citogenéticas e moleculares quando comparado com os de segunda geração, que apresentam a capacidade de rápida diminuição na carga da doença, resultando em uma redução subsequente na taxa de progressão e um aumento nas taxas de respostas moleculares, tornando possível a descontinuação com o passar do tempo (Breccia, 2021; Monroy, 2022).

Esta capacidade é possível pois os ITKs de segunda geração (Dasatinibe e Nilotinibe) apresentam maior capacidade de inibição do domínio quinase ABL1, sendo comumente utilizados em pacientes refratários ao tratamento inicial com Imatinibe (Shimada, 2022).

Segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em 2017, a recomendação do uso de ITKs como primeira linha de tratamento deve estar baseada em fatores específicos do paciente, como idade, presença de comorbidades, e fatores relacionados à doença, como o prognóstico baseado no *score* de Sokal, a fim de obter maior eficácia no tratamento juntamente da redução de colaterais.

O *score* de Sokal (quadro 1), o primeiro desenvolvido para estratificação do prognóstico, foi publicado em 1984. Com base nas informações de sobrevida de 813 pacientes com LMC que receberam tratamentos convencionais, incluindo quimioterapia com um único agente (principalmente busulfano) ou quimioterapia combinada (com ou sem interferon), foram estabelecidas classificações de risco em três categorias: baixo, intermediário e alto risco. Essas classificações foram determinadas levando em consideração diversos fatores prognósticos, como contagem de plaquetas, tamanho do baço, percentagem de blastos no sangue periférico e idade dos pacientes (Breccia, 2021).

Apesar de ainda ser utilizado, não é considerado o melhor indicador no cenário atual, uma vez que foi originalmente criado com base apenas em tratamentos quimioterápicos de citorredução, em contraste com os inibidores de tirosina quinase que são atualmente considerados a melhor alternativa no manejo clínico da LMC (Breccia, 2021).

Quadro 1 – Pontuações prognósticas na linha de base da LMC

Cálculo do Score	Definição de Grupos de Risco
0,0116 x (idade – 43,4)	Baixo Risco: <0,8
+ 0,0345 x (baço – 7,51)	Risco Intermediário: 0,8 – 1,2
+ 0,188 x [(contagem de plaquetas/700) ² - 0,563]	Alto Risco: > 1,2
+ 0,0887 x (blastos no sangue – 2,10)	

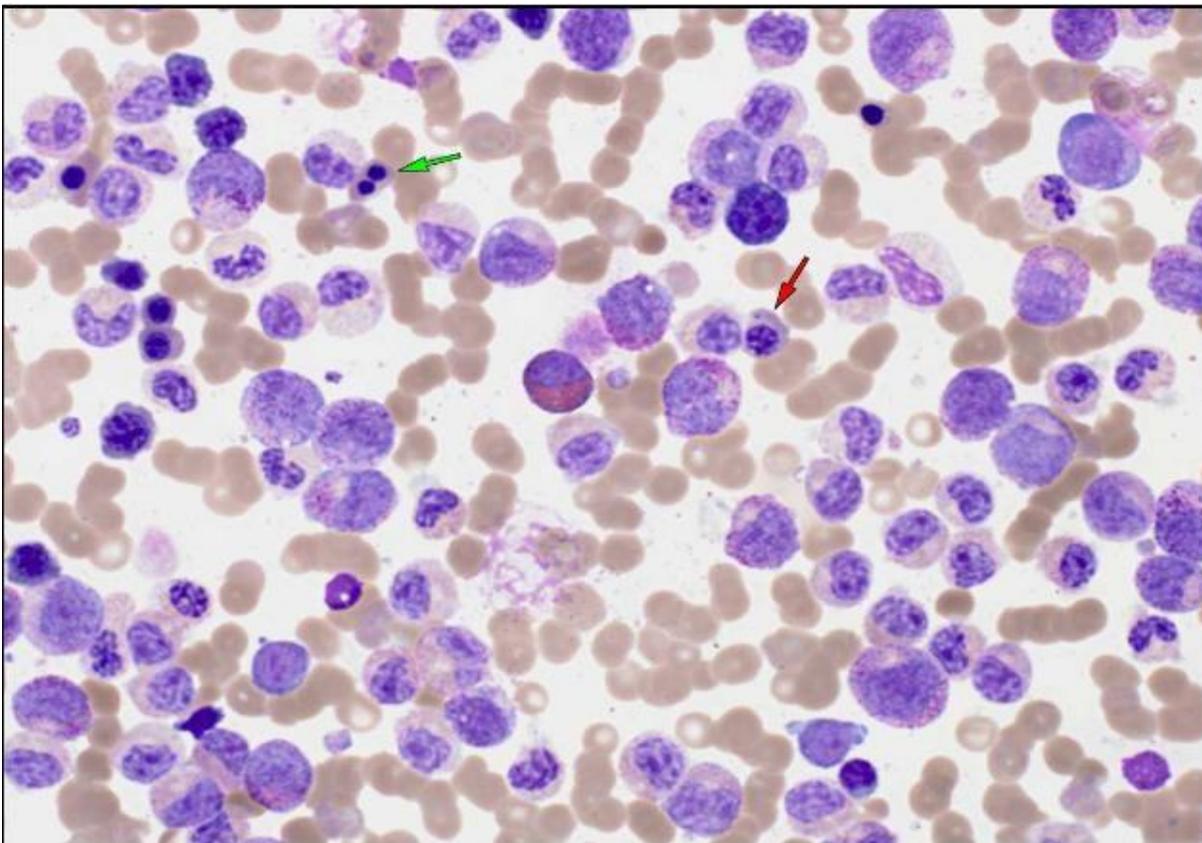
Fonte: Autoria própria, 2023. Adaptado de Breccia, 2021

4.4 Leucemia Mieloide Crônica Atípica

A Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa) é um subtipo raro de neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL1 negativa que se caracteriza por um maior risco de evolução para Leucemia Mieloide Aguda (LMA), resultando em um prognóstico menos favorável. O diagnóstico da LMCa é desafiador devido à sua heterogeneidade, e seu manejo clínico é complicado pela falta de um padrão de tratamento estabelecido. Essa condição é mais comum em homens idosos, geralmente em torno dos 70 anos, embora não haja estudos que expliquem essa predominância. Os sintomas clínicos da LMCa incluem esplenomegalia, leucocitose devido ao aumento de neutrófilos em desvio à esquerda (imagens 2 e 3), frequentemente acompanhados de displasia, como neutrófilos pseudo Pelger-Huet, células hipogranulares e hipolobuladas (imagem 4), com alterações anormais na cromatina e projeções nucleares (em alguns casos, a displasia pode afetar outras linhagens celulares) (Castellino, 2021).

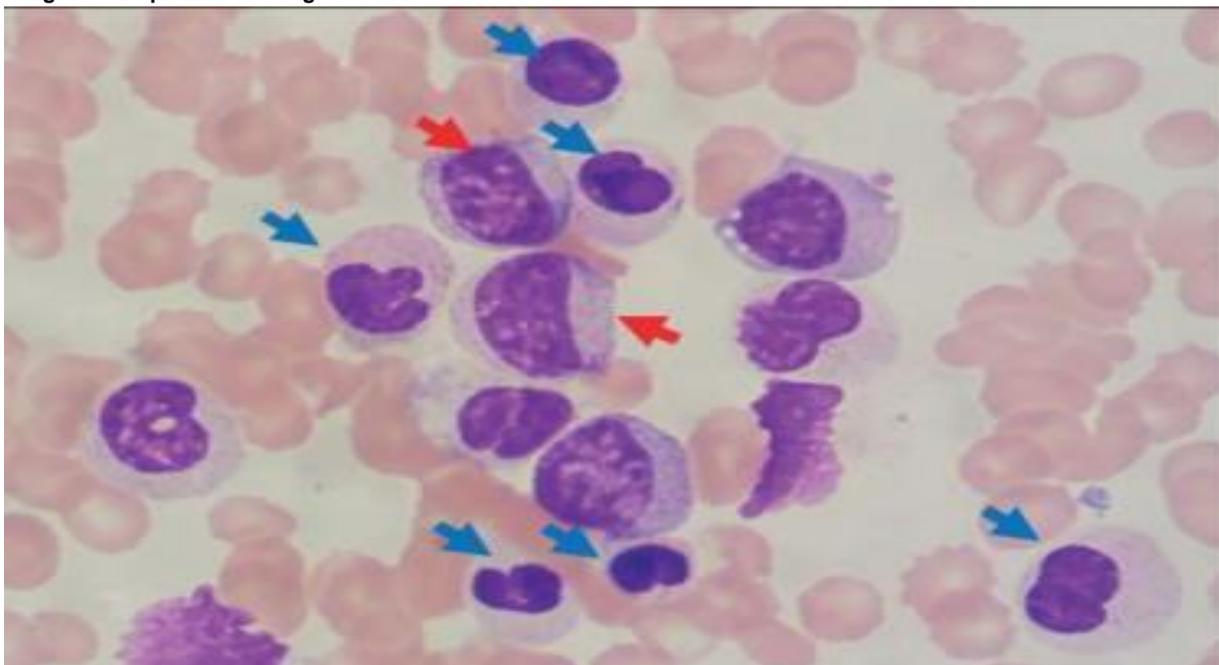
Até recentemente, o diagnóstico da LMCa era predominantemente morfológico, o que pode ter resultado em uma subestimação da frequência real da doença. Somente nos últimos tempos, com a evolução dos conhecimentos na biologia molecular das Neoplasias Mieloproliferativas, conseguiu-se uma compreensão mais aprofundada das bases da LMCa. Isso permitiu obter um melhor entendimento do perfil genético dessa doença. A incorporação da tecnologia de Sequenciamento de Nova Geração (NGS), como um complemento ao diagnóstico baseado nos critérios morfológicos e laboratoriais definidos pela OMS para neoplasias mieloides, pode oferecer uma maior especificidade na distinção entre a LMCa e outras neoplasias mieloproliferativas alternativas (Crisá, 2020).

Imagem 2 – Alterações observadas em aspirado de medula óssea.



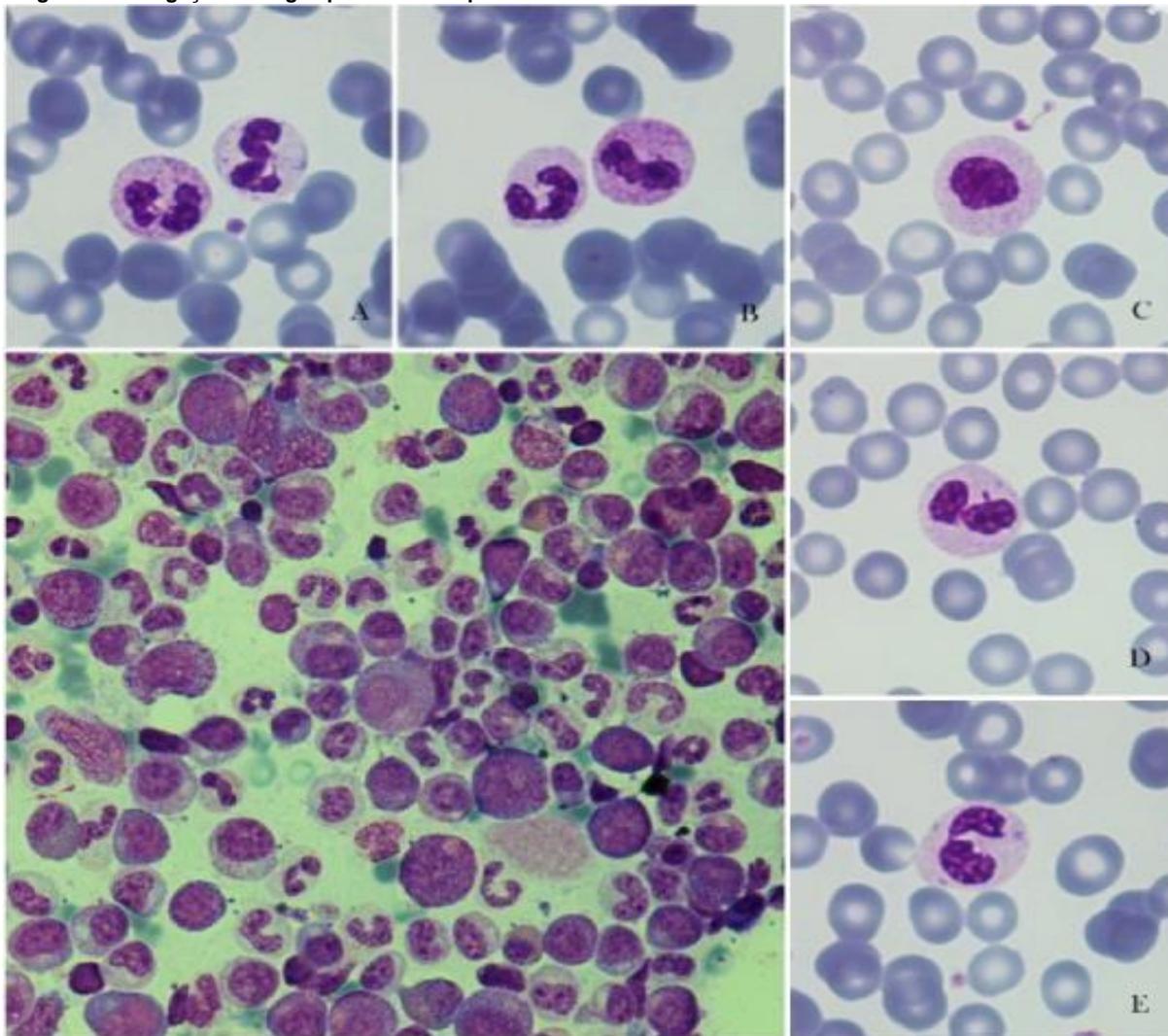
Fonte: Esfregaço de medula óssea mostra hiper celularidade devido a um aumento no número de células granulocíticas. Visível displasia eritroide; um eritroblasto tardio binucleado com uma ponte nuclear (seta verde) e outro eritroblasto tardio com aglomeração atípica da cromatina nuclear e um corpo de Howell-Jolly no citoplasma (seta vermelha). *Atlas of Haematological Cytology* [online]. 2016.

Imagem 3: Displasia da série granulocítica



Esfregaço de sangue periférico mostra desvio a esquerda, apontando um grande número de células polimorfonucleares imaturas hipolobuladas e hipogranulares (setas azuis) e mielócitos/juvenis hipogranulares (setas vermelhas). Fonte: Faundez, 2022.

Imagem 4 - Esfregaço de sangue periférico e aspirado de medula óssea LMCa



Imagens A e B: sangue periférico com uma dupla população de neutrófilos, alguns devidamente granulados e outros hipogranulados com apêndices de cromatina. Imagens C-E: Neutrófilos hiposegmentados, hipogranulados e com corpos de Döhle. Na foto maior aumento na celularidade geral da medula óssea com notável hiperplasia granulocítica. Fonte: Atlas do Grupo Espanhol de Citologia Hematológica, 2023.

Incluso nos critérios diagnósticos estão: uma contagem de leucócitos igual ou superior a $13 \times 10^3/\mu\text{L}$, principalmente devido à neutrofilia e ao aumento de precursores mieloides (promielócitos, mielócitos e metamielócitos), que devem representar pelo menos 10% dos leucócitos, com notável presença de disgranulopoiese. Além disso, a contagem de blastos no sangue periférico e na medula óssea deve ser inferior a 20%. A análise morfológica da medula óssea deve revelar proliferação granulocítica com possibilidade de displasia, que pode ou não estar presente também nas linhagens eritroide (imagem 5) e plaquetária. A monocitose deve estar ausente ou ser mínima, com uma contagem de monócitos

inferior a 10% em comparação com a

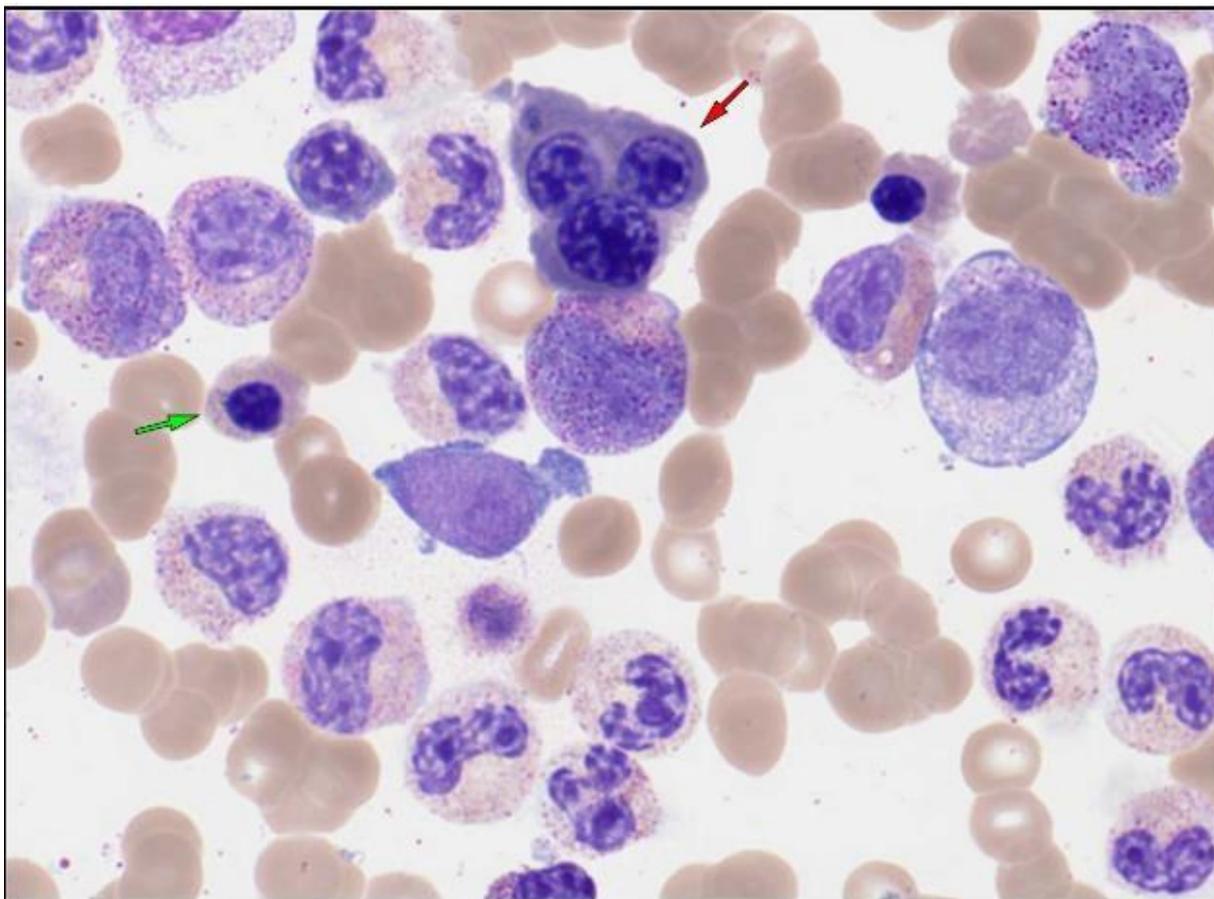
contagem total de leucócitos. Do ponto de vista molecular, não devem estar presentes rearranjos como PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ou PCM1-JAK2, o cromossomo Philadelphia ou a fusão do gene BCR-ABL1. Além disso, não devem ser atendidos quaisquer critérios diagnósticos para Policitemia Vera (PV), Trombocitemia essencial (TE) e Mielofibrose primária (MP) (Castellino, 2021).

Em certo momento, alguns casos de LMCa foram descritos como "síndromes semelhantes à LMC", devido às características compartilhadas com a LMC, como hiperplasia mieloide na medula óssea e leucocitose no sangue periférico, acompanhadas por um espectro de imaturidade mieloide. No entanto, a diferenciação entre essas condições se baseia em características morfológicas distintas, sendo a LMCa caracterizada pela proeminente displasia da linhagem granulocítica, que inclui anormalidades citoplasmáticas e nucleares (Gotlib, 2017; Cross, 2020).

O conhecimento obtido por meio do NGS complementa os critérios da OMS para neoplasias mieloides, permitindo uma diferenciação mais específica entre LMCa e outras condições mielodisplásicas/mieloproliferativas ou neoplasias mieloides. No diagnóstico e tratamento da LMCa, é fundamental considerar os resultados da citogenética convencional e dos testes de mutação mieloide, pois podem identificar alvos terapêuticos. É importante destacar que, ao contrário da LMC, que possui o cromossomo Ph como marcador característico, a LMCa não apresenta uma anormalidade molecular específica associada à doença (Gotlib, 2017; Cross, 2020).

Genes comumente mutados, presentes em mais de 20% dos casos, incluem SETBP1, ASXL1, N/K-RAS, SRSF2 e TET2. Com menor frequência, em menos de 10% dos casos, encontram-se mutações em CBL, CSFR3, JAK2, EZH2 e ETNK1. A maioria dessas mutações afeta as vias de sinalização JAK-STAT, MAPK e ROCK, que podem ser alvo de tratamento com inibidores já em uso clínico. Uma compreensão mais aprofundada do perfil genético possibilita o tratamento personalizado para pacientes que não são candidatos ao transplante alogênico, que, até o momento, é a única opção capaz de proporcionar a cura completa da doença (Crisá, 2020).

Imagem 5 – Displasia da série eritroide



Nesta imagem de esfregaço de medula óssea, observam-se um eritroblasto intermediário com três núcleos (seta vermelha) e um eritroblasto tardio com pontilhado basofílico (seta verde) como exemplos de anormalidades na formação de células vermelhas do sangue (eritropoiese). Fonte: Atlas of Haematological Cytology [online]. 2016.

4.5 Tratamento

Ainda que sem protocolos específicos a serem seguidos, dado o prognóstico desfavorável da LMCa, é apontada como primeira escolha a consideração para pacientes elegíveis que tenham um doador compatível, como demonstrado na figura 4, independentemente dos resultados iniciais dos testes de mutações mieloides, a opção por transplante de células tronco (Gotlib,2017).

Caso não haja um doador imediatamente disponível ou se a redução da carga da doença for recomendada, os resultados dos testes de mutações mieloides são considerados na escolha entre participar de ensaios clínicos ou explorar oportunidades de tratamento direcionado, como o uso de ruxolitinibe para pacientes com mutações CSF3R ou JAK2, assim como a inibição de MEK em pacientes com mutações RAS. A terapia de hipometilação apresenta-se como uma possibilidade

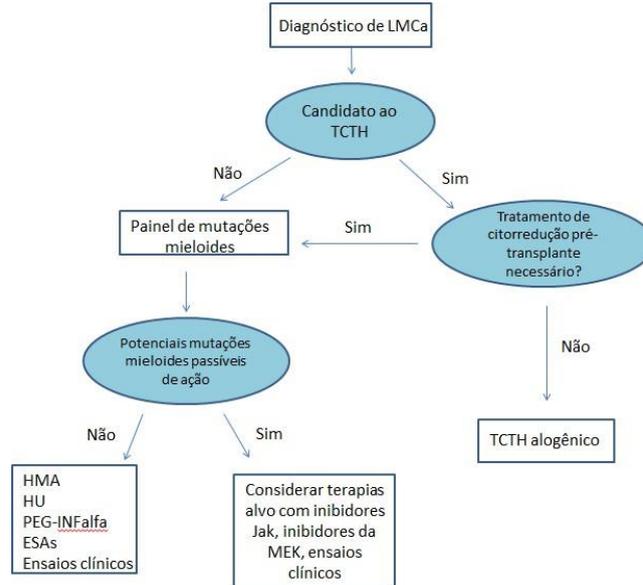
para os pacientes ainda sem o resultado dos testes de mutações (Gotlib,2017; Crisá, 2020).

Independentemente dos resultados dos testes de mutações, a terapia de hipometilação pode ser uma opção para esses pacientes, pois a relação entre essas mutações e a resposta ao tratamento é desconhecida. Os resultados do painel de mutações mieloides são cuidadosamente considerados para pacientes que não são candidatos ao transplante, a fim de avaliar oportunidades de participação em ensaios clínicos ou tratamentos direcionados. Na ausência de opções desse tipo, a abordagem passa a considerar a terapia de hipometilação ou ensaios clínicos que não se baseiem em mutações tratáveis. Além disso, estratégias de tratamento direcionadas a condições como as SMD são aplicadas de maneira personalizada, abordando as principais questões clínicas de cada paciente, como leucocitose, anemia, sintomas constitucionais, esplenomegalia e o risco potencial de progressão para leucemia mieloide aguda. Essas alternativas secundárias ou complementares podem incluir PEGIFN- α , hidroxiureia e/ou ESA (Gotlib,2017; Diamantopolous, 2021).

A abordagem para casos confirmados de LMC, como apresentado por Rhamdor, 2022, segue um protocolo estabelecido há muito tempo, desde a introdução dos Inibidores de Tirosina Quinase (ITK) como a principal terapia. No entanto, é crucial realizar um diagnóstico diferencial quando se deparam com semelhanças morfológicas entre essas condições. Apenas por meio de testes moleculares é possível chegar a um diagnóstico definitivo e, com base nisso, determinar o tratamento mais adequado de acordo com as características individuais do paciente (Diamantopolous, 2021; Castellino, 2021).

Ao longo do tempo, diversos tratamentos foram testados nos pacientes portadores de LMC. Inicialmente, foi realizada a terapia uma associação de quinina e ferro, porém sem resultados satisfatórios. Posteriormente, em 1863 a esplenectomia começou a ser empregada para pacientes que apresentavam estágio avançado da doença, a fim de proporcionar uma maior qualidade de vida. Em 1865 iniciou-se então o tratamento administrando baixas doses de arsênico com iodo e cloreto de potássio, o que proporciona a redução do baço, da leucometria e melhora da anemia (Azevedo *et al*, 2017).

Figura 4 – Esquema de Tratamento para Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa).



TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; HMA: Agentes Hipometilantes; HU: Hidroxiureia; PEG-INFalfa: Interferon-alfa Peguilado; e ESAs: Agentes Estimuladores da Eritropoese. Fonte: Castellino, 2021.

4.6 Apresentação de Casos clínicos

A seguir, serão apresentados quatro casos clínicos de pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa). O objetivo é demonstrar, por meio de situações práticas, a caracterização clínica da doença e as abordagens médicas adotadas no tratamento desses pacientes (quadro 4).

Caso 1

Apresentado por Senín e colaboradores, relata-se o caso de uma paciente de 84 anos que foi encaminhada a um centro médico para investigação de pancitopenia. Os resultados correspondentes à quadro indicam uma série de achados laboratoriais:

Quadro 2 – Dados apresentados no hemograma do Caso 1

Parâmetro	Valor
Hemoglobina	9 g/dL
Leucócitos	$4,57 \times 10^3 \mu\text{L}$
Plaquetas	$84 \times 10^3 \mu\text{L}$

Fonte: Autoria própria.

Um aspirado de medula óssea foi realizado, revelando citopenia refratária e displasia em múltiplas linhagens. Além disso, um estudo citogenético não detectou alterações relevantes. Iniciou-se um tratamento com análogos de eritropoetina, contudo, não apresentou resposta ao tratamento, necessitando de suporte transfusional regular. Após aproximadamente um ano, a paciente desenvolveu leucocitose e recebeu o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa). Devido à sua idade avançada, a possibilidade de um Transplante de Medula Óssea (TMO) foi descartada, optando-se por um tratamento citorrredutor com hidroxiureia e suporte transfusional. Apesar das tentativas, a paciente foi a óbito após três meses de tratamento (Senín, *et al*, 2015).

Caso 2

De acordo com o cenário apresentado por Gotlib, 2017, uma paciente de 62 anos apresentava leucocitose com variação entre 15 e 20 x 10³/μL. Durante avaliação morfológica revelou-se:

Quadro 3 – DADOS DO HEMOGRAMA DO CASO CLÍNICO 2

Tipo de célula	Porcentagem (%)
Neutrófilos	46
Formas de bastonete	12
Monócitos	6
Metamielócitos	12
Mielócitos	6
Promielócitos	2
Eosinófilos	2
Linfócitos	14
Basófilos	0

Fonte: Autoria própria.

A leucocitose juntamente com o desvio à esquerda foram interpretados, a princípio, como resposta devido aos episódios de diverticulite associados a sangramento gastrointestinal anterior. Após a resolução dos problemas prévios, continuou a apresentar anormalidades no hemograma.

Foram identificados sinais de hepatomegalia durante o exame físico. Novos exames de sangue revelaram uma contagem de glóbulos brancos persistentemente elevada, atingindo $24,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina em 11,2 g/dL e contagem de plaquetas de $160 \times 10^3/\mu\text{L}$, com um padrão semelhante de células imaturas na diferenciação mieloide.

A biópsia e o aspirado de medula revelaram hiperplasticidade com predominância de células mieloides imaturas e características como granulócitos hipogranulares e segmentação nuclear anormal. Além disso, observaram-se distúrbios na formação de glóbulos vermelhos e megacariócitos displásicos, incluindo formas com lobulação reduzida. Os resultados da citogenética estavam normais, e os testes de reação em cadeia da polimerase para BCR-ABL1 foram negativos. Diante desse quadro, foi feito o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa), e a paciente foi encaminhada para avaliação de opções de tratamento (Gotlib, 2017).

Caso 3

O caso relatado por Faundéz e colaboradores envolve uma mulher de 66 anos que procurou atendimento médico de emergência devido a um agravamento súbito de seu estado de saúde junto com um quadro de dispneia progressiva que havia se iniciado apenas alguns dias antes. Ela recebeu o diagnóstico de pneumonia e foi hospitalizada para investigação e tratamento. Ao realizar o hemograma de admissão, foi observado anemia, trombocitopenia e leucocitose, acompanhada de notável displasia nos neutrófilos. Um mielograma subsequente revelou a presença de 2% de blastos, juntamente com displasia nas linhagens granulocíticas, eritroide e megacariocítica.

A avaliação por citometria de fluxo do sangue periférico identificou 4% de células mieloides CD34+, as quais exibiam intensa expressão de marcadores como CD7, HLA DR, CD117 e CD13, enquanto apresentavam expressão fraca de CD33 e CD38. Além disso, foi observada redução no espalhamento lateral (SSC), ausência de expressão de CD10 nos neutrófilos e variação na expressão de CD36 e CD71 nos eritroblastos.

A biópsia da medula óssea indicou hiperplasia granulocítica com marcada expressão de CD15 e mieloperoxidase em blastos e precursores de neutrófilos, sem evidência de fibrose. O cariótipo revelou complexas alterações cromossômicas, incluindo 7q e trissomia do cromossomo 8 em 20% das células. Vale ressaltar que o estudo para detecção do gene BCR-ABL1 por meio da PCR (reação em cadeia da polimerase) resultou negativo, concluindo então o diagnóstico de LMCa. Nos dias subsequentes à internação, a paciente desenvolveu insuficiência respiratória progressiva e falência de múltiplos órgãos, vindo a falecer uma semana após a admissão (Faundéz, 2023).

Caso 4

Em caso clínico descrito por Faundéz, um homem de 57 anos, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e um histórico de seminoma testicular clássico tratado previamente com orquiectomia direita e radioterapia, procurou atendimento médico devido a fraqueza muscular e dores de cabeça persistentes, acompanhadas do surgimento de equimoses em seu tronco e episódios de hematúria com 15 dias de duração. Os exames iniciais de admissão revelaram a presença de anemia, trombocitopenia e leucocitose, com 7% de promielócitos identificados no sangue periférico, além de hipofibrinogenemia. Diante da suspeita de leucemia promielocítica aguda, o paciente foi imediatamente submetido a tratamento com ácido all-trans-retinóico (ATRA) como medida profilática, além de dexametasona, suporte transfusional e profilaxia contra síndrome de lise tumoral.

Uma amostra de medula óssea foi coletada por meio de aspiração, revelando hiperplasia granulocítica e evidências de displasia em neutrófilos e eritroblastos em diferentes estágios de maturação. A análise imunofenotípica da medula óssea revelou uma expressão uniforme de CD34 nas células mieloides CD34, com baixa expressão de CD38 e CD33, e uma expressão intensa de CD13, HLA-DR e CD117, enquanto a expressão de CD7 estava ausente. Além disso, foi observada uma interrupção na maturação da série de neutrófilos e uma expressão heterogênea de CD71 na série de eritroblastos, bem como uma redução na dispersão lateral (SSC) em mastócitos. Testes de PCR para BCR-ABL1 p190 e p210, PML/RARa, JAK2 V617F e mutação de CALR resultaram negativos.

A biópsia da medula óssea indicou hiperplasticidade, presença de células mieloides imaturas e displasias, com hiposegmentação celular na série de neutrófilos, sem evidências de fibrose. A partir das características morfológicas observadas e da ausência de mutações detectáveis, o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa) foi estabelecido.

Durante o período de internação, o paciente desenvolveu insuficiência renal aguda, que foi investigada por meio de ultrassonografia abdominal, revelando sinais de nefropatia bilateral sem presença de litíase. Além disso, foram identificadas hepatosplenomegalia e esteatose hepática difusa. Três dias após a admissão, o paciente experimentou uma dor de cabeça intensa e uma diminuição em seu nível de consciência, com um escore de Glasgow de 12 pontos. Posteriormente, ele apresentou sonolência, anisocoria e uma postura de decorticação, levando à necessidade de intubação orotraqueal (Faundéz, 2023).

Os casos clínicos mencionados apresentam uma variedade de motivos para a procura de atendimento médico, incluindo a investigação de achados anormais no hemograma e a presença de sinais e sintomas clínicos. Todos os pacientes demonstraram semelhanças nos resultados dos hemogramas, exibindo anemia, leucocitose e trombocitopenia (quadro 4).

O diagnóstico preciso da doença foi alcançado principalmente por meio de pesquisas citogenéticas e testes moleculares, complementados pelos achados morfológicos. No entanto, é importante ressaltar que, em alguns casos, houve um atraso significativo no diagnóstico. Por exemplo, no caso 1, o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa) só foi confirmado após um ano, quando o paciente desenvolveu leucocitose persistente. No caso 4, houve um diagnóstico inicial incorreto de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), resultando em um tratamento inadequado.

Outro aspecto relevante é a falta de um protocolo de tratamento padronizado para essas condições. A ausência de um protocolo específico resulta em abordagens clínicas que visam apenas mitigar os sintomas, em vez de tratar efetivamente a doença subjacente. Estudos de casos, como os mencionados, desempenham um papel fundamental na caracterização da doença e na construção de um banco de dados que pode, eventualmente, levar ao desenvolvimento de um protocolo de tratamento padronizado. No entanto, é importante observar que muitas

vezes esses estudos não fornecem informações detalhadas sobre os tratamentos ou os exames específicos realizados, o que pode dificultar a análise e o desenvolvimento de protocolos eficazes.

Quadro 4 - Comparação de diversos aspectos dos casos 1 a 4 apresentados

Aspecto	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Idade dos pacientes	84 anos	62 anos	66 anos	57 anos
Apresentação Clínica	Pancitopenia	Leucocitose	Dispneia Progressiva	Fraqueza muscular e cefaleia
Hemograma	Anemia, leucocitose, trombocitopenia	Anemia, leucocitose, trombocitopenia	Anemia, leucocitose, trombocitopenia, displasia de neutrófilos	Anemia, leucocitose, trombocitopenia
Medula Óssea	Citopenia refratária, displasia em diversas linhagens	Hiperplasia da linhagem mieloide, displasia em diversas linhagens	Presença de blastos, displasia em diversas linhagens	Hiperplasia granulocítica, displasia em diversas linhagens
Citogenética	Sem alterações relevantes	Sem alterações relevantes	Cariótipo apresentou complexas alterações cromossômicas	Não especificado
Testes Moleculares	SNP Array – sem alteração	PCR para BCR-ABL1 negativo	PCR para BCR-ABL1 negativo	PCR para BCR-ABL1 e diversas mutações negativo
Diagnóstico	Análise morfológica, SNP Array	Análise morfológica, PCR	Análise morfológica, Imunofenotipagem, PCR	Análise morfológica, Imunofenotipagem, PCR
Tratamento	Análogos de eritropoetina, suporte transfusional, hidroxiureia	Não especificado	Não especificado	ATRA, dexametasona, suporte transfusional
Progressão da doença	Leucocitose após 1 ano, óbito	Não especificado	Insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos, óbito	Coma, óbito após 3 dias

Fonte: Autoria própria.

A análise criteriosa de casos clínicos desempenha um papel de suma importância no aprofundamento do conhecimento sobre a progressão da Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa). A combinação multifatorial de desafios, como a dificuldade em alcançar um diagnóstico preciso e a falta de terapias específicas, associados ao prognóstico desfavorável da doença, torna seu manejo clínico uma tarefa complexa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa) é uma forma rara de neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL1 negativa que apresenta um risco aumentado de evolução para Leucemia Mieloide Aguda (LMA), resultando em um prognóstico desfavorável. O diagnóstico da LMCa é desafiador devido à sua heterogeneidade, frequentemente levando a subestimação de casos. A incorporação de tecnologias como o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), juntamente com critérios morfológicos e laboratoriais, é fundamental para uma diferenciação mais precisa entre a LMCa e outras neoplasias mieloproliferativas alternativas.

A análise de casos clínicos desempenha um papel fundamental na compreensão da evolução da Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCa). Ao longo de muitos anos, a complexidade diagnóstica decorrente da heterogeneidade da doença resultou na subestimação do número real de casos. Mesmo com os avanços tecnológicos atuais, um maior entendimento das doenças hematológicas e ferramentas diagnósticas aprimoradas, o diagnóstico da LMCa ainda permanece desafiador.

A combinação de várias ferramentas, como sequenciamento de próxima geração, citometria de fluxo, PCR e outras técnicas de análise biomolecular, pode ser essencial para obter um diagnóstico claro. Essas abordagens, juntamente com os achados clínicos, desempenham um papel crucial no processo diagnóstico.

A dificuldade em estabelecer um perfil clínico distinto para a LMCa muitas vezes leva a diagnósticos por exclusão. Como observado em casos anteriores, o prognóstico desfavorável, que resultou em óbito para todos os pacientes afetados, é atribuído à rápida progressão da doença e à falta de tratamentos específicos. Atualmente, o foco do tratamento é a mitigação dos sintomas clínicos individuais de cada paciente.

Investir na caracterização molecular da LMCa pode proporcionar não apenas a possibilidade de diagnósticos mais rápidos, mas também abrir portas para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. *et al.* **Imunologia celular e molecular**. Rio De Janeiro (Rj): Elsevier, 2008.

ABUZNEID, Y. S. *et al.* **Atypical CML with TET2 mutation, associated with NRAS and KRAS: A case report and literature review**. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 71, p. 102980, nov. 2021.

ASNAFI, A. A. *et al.* **Chronic myeloid leukemia with complex karyotypes: Prognosis and therapeutic approaches**. *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, n. 5, p. 5798-5806, 14 nov. 2018.

BANDYOPADHYAY, D. *et al.* **Atypical CML with massive splenic infarct: an extremely rare presentation**. *BMJ Case Reports*, v. 2015, n. nov12 1, p. bcr2015212821-bcr2015212821, 12 nov. 2015.

BCR: ABL1 – FISH (Dx) – Cancer Genetics and Genomics Laboratory. Disponível em: <<http://cancergeneticslab.ca/hematological/cml/cml-fish-dx/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

BRECCIA, M. *et al.* **Measuring prognosis in chronic myeloid leukemia: what's new?** *Expert Review of Hematology*, v. 14, n. 6, p. 577-585, 3 jun. 2021.

CASTELLINO, A. *et al.* **Atypical Chronic Myeloid Leukemia: New Developments from Molecular Diagnosis to Treatment**. *Medicina*, v. 57, n. 10, p. 1104, 14 out. 2021.

Chronic myeloid leukaemia (CML), “BCR-ABL1”-positive: chronic phase - CELL - Atlas of Haematological Cytology. Disponível em: <<https://www.leukemia-cell.org/atlas/index.php?pg=images--myeloproliferative-neoplasms--chronic-myeloid-leukaemia-bcr-abl1-positive--chronic-phase#1>>. Acesso em : 12 OUT 2023.

CRISÁ, E. *et al.* **Atypical Chronic Myeloid Leukemia: Where Are We Now?** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6862, 18 set. 2020.

CROSS, N. C. P. Update on CML-Like Disorders. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 20, n. 1, p. S101-S102, set. 2020.

DAO, K.-H. *et al.* **Efficacy of Ruxolitinib in Patients With Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia**. *J Clin Oncol*, v. 38, n. 10, p. 1006-1018, 26 nov. 2020.

DAO, K.-H.; TYNER, J. **What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia? Off-label drug use: Ruxolitinib for targeting of JAK2 signaling downstream of mutated CSF3R in CNL and aCML.** HHS Public Access. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, v. 2015, p. 264-271, 2015.

DHAKAL, P. *et al.* **Atypical chronic myeloid leukemia: a rare entity with management challenges.** Future Oncology, v. 14, n. 2, p. 177-185, jan. 2018.

DIAMANTOPOULOS, P. T.; VINIOU, N.-A. **Atypical Chronic Myelogenous Leukemia, BCR-ABL1 Negative: Diagnostic Criteria and Treatment Approaches.** Frontiers in Oncology, v. 11, 17 nov. 2021.

FIGUEROA FAÚNDEZ, F. *et al.* **Leucemia mieloide crónica atípica BCR-ABL1 negativa: reporte de 2 casos.** [s.l.: s.n.]. Acesso em: 9 out. 2023.

GALIACHO, V.; OLMEDO, A. **8.2 Leucemia mieloide crónica atípica, BCR/ABL1 negativo.** Disponível em: <https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_k2&view=itemlist&task=category&id=118:8-2-leucemia-mieloide-cronica-atipica-bcr-abl1-negativo&lang=es>. Acesso em: 10 out 2023.

GOTLIB, J. **How I Treat How I treat atypical chronic myeloid leukemia.** BLOOD, v. 129, n. 7, 17 nov. 2017.

HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand.** [s.l.] Artmed, 2017.

JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. **Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring.** American Journal of Hematology, v. 95, n. 6, 10 abr. 2020.

KHOURY, J. D. *et al.* **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.** Leukemia, v. 36, n. 7, p. 1703-1719, 22 jun. 2022.

MASSOTTI, M. **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA.** Disponível em: <https://atlas.gechem.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=1923:leucemia-mieloide-cronica-atipica&lang=es>. Acesso em: 10 out 2023.

RAMDOHR, F. *et al.* **Atypical presentation of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase—Case report.** Frontiers in Oncology, v. 12, 29 ago. 2022.

REGINA, M. **HEMATOLOGIA BASICA: FISIOPATOLOGIA E DIAGNOSTICO LABORATORIAL**. 6. ed. [S. l.]: Thieme Revinter Publicações LTDA, 2019. 438 p. ISBN 9788554651374.

RIVERA MONROY, G. *et al.* Philadelphia-positive atypical chronic myeloid leukemia, BCR/ABL negative: a case report. **Proceedings of Scientific Research Universidad Anáhuac. Multidisciplinary Journal of Healthcare**, v. 2, n. 3, p. 36-40, 3 maio 2022.

SADIGH, S.; HASSERJIAN, R. P.; HOBBS, G. **Distinguishing atypical chronic myeloid leukemia from other Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms**. **Current Opinion in Hematology**, v. 27, n. 2, p. 122-127, mar. 2020.

SENÍN, A. *et al.* **Caracterización molecular de la leucemia mieloide crónica atípica y la leucemia neutrofílica crónica**. **Medicina Clínica**, v. 144, n. 11, p. 487-490, jun. 2015.

SHIMADA, A. **Hematological malignancies and molecular targeting therapy**. **European Journal of Pharmacology**, v. 862, p. 172641, nov. 2019.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. [s.l.] Artmed, 2017.

YAN, J.; TUCCI, E.; JAFFE, N. **Detection of t(9;22) Chromosome Translocation Using Deep Residual Neural Network**. **Journal of Computer and Communications**, v. 07, n. 12, p. 102-111, 2019.