

Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda

Evaluation of the cytological and laboratory aspects of acute lymphoid leukemia

Evaluación de los aspectos citológicos y de laboratorio de la leucemia linfóide aguda

Fabiana Leandro Moreira^{1*}, Itamara Regina Pereira Ferreira¹, Wilian Reis Rosário¹, Domingos Magno Santos Pereira¹, Jeferson Noslen Casarin^{1,2}, Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e analisar os aspectos citológicos da leucemia linfóide aguda (LLA), além dos marcadores imunológicos da LLA e correlacionar os métodos laboratoriais com as fases da LLA. **Revisão bibliográfica:** A leucemia linfóide aguda (LLA) é um câncer de neoplasia maligna que atinge na infância e adolescência de 2-5 anos (80%) dos casos e em adultos acima de 60 anos (20%) dos casos, acometendo as células hematopoiéticas da linhagem linfóide, ocorrendo a multiplicação de células blásticas que ocasionam o acúmulo de células jovens na medula óssea. Para a avaliação dos aspectos citológicos das células é realizado uma análise por técnicas citológicas e laboratoriais por meio de exames de hemograma, imunofenotipagem, mielograma, métodos citoquímicos e citogenéticos. **Considerações finais:** As avaliações morfológicas da LLA, contribui para a identificação e classificação da linhagem B ou T das leucemias, com o uso das técnicas citológicas avaliam as características das células leucêmicas para a diferenciação através de técnicas laboratoriais, resultando no diagnóstico preciso. É importante o início rápido do tratamento para um diagnóstico precoce da patologia para garantir melhor qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda, Aspectos citológicos, Laboratoriais, Infância.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and analyze the cytological aspects of acute lymphoid leukemia (ALL), in addition to the immunological markers of ALL and to correlate laboratory methods with the stages of ALL. **Bibliographic review:** Acute lymphoid leukemia (ALL) is a cancer of malignant neoplasia that affects in childhood and adolescence of 2-5 years (80%) of the cases and in adults above 60 years (20%) of the cases, affecting the cells hematopoietic of the lymphoid lineage, with the multiplication of blast cells that cause the accumulation of young cells in the bone marrow. For the evaluation of the cytological aspects of the cells, an analysis is carried out by cytological and laboratory techniques by means of hemogram, immunophenotyping, myelogram, cytochemical and cytogenetic methods. **Final considerations:** The morphological evaluations of ALL, contributes to the identification and classification of the B or T lineage of leukemias, with the use of cytological techniques they evaluate the characteristics of the leukemic cells for differentiation through laboratory techniques, resulting in an accurate diagnosis. It is important to start treatment quickly for an early diagnosis of the pathology to ensure a better quality of life for the patient.

Keywords: Acute Lymphoid Leukemia, Cytological aspects, Laboratory, Childhood.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar y analizar los aspectos citológicos de la leucemia linfóide aguda (LLA), además de los marcadores inmunológicos de LLA y correlacionar métodos de laboratorio con los estadios de LLA. **Revisión bibliográfica:** La leucemia linfóide aguda (LLA) es un cáncer de neoplasia maligna que afecta en la infancia y adolescencia de 2-5 años (80%) de los casos y en adultos mayores de 60 años (20%) de los casos, afectando las células hematopoyético de linaje linfóide, con la multiplicación de blastos que provocan la acumulación de células jóvenes en la médula ósea. Para la evaluación de los aspectos citológicos de las células se realiza un análisis por técnicas citológicas y de laboratorio mediante hemograma,

¹ Universidade CEUMA, Imperatriz - MA. *E-mail: fabiana.leandro0709@gmail.com

² Faculdade Mineira (UNIMINAS), Juiz de Fora - MG.

inmunofenotipificación, mielograma, métodos citoquímicos y citogenéticos. **Consideraciones finales:** Las evaluaciones morfológicas de LLA, contribuyen a la identificación y clasificación del linaje B o T de leucemias, con el uso de técnicas citológicas evalúan las características de las células leucémicas para su diferenciación mediante técnicas de laboratorio, dando como resultado un diagnóstico certero. Es importante iniciar el tratamiento rápidamente para un diagnóstico precoz de la patología y asegurar una mejor calidad de vida al paciente.

Palabras clave: Leucemia linfocítica aguda, Aspectos citológicos, Laboratorios, Infancia.

INTRODUÇÃO

Segundo Mayene JR, et al. (2019) o câncer tornou-se um problema crescente na saúde pública mundial, no Brasil as neoplasias malignas é uma das principais causas de morte. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de crianças e adolescentes é considerado raro em comparação ao câncer em adultos, assim representando de 2% a 3% dos tumores malignos registrados no Brasil. É uma das patologias mais complicadas que o Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta, pois, está relacionado a um problema epidemiológico, social e econômico encontrado pelo menos em um terço dos casos no mundo que poderiam ser evitados anualmente, sendo assim o câncer é a doença com mais óbitos em crianças e adolescentes no Brasil (MORAES ES, et al., 2017; VIEIRA AF, et al., 2018).

Em concordância com o INCA (2019), o câncer se manifesta a partir de uma mutação genética, ou seja, devido a uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para os sistemas. Assim, essas alterações ocorrem em genes especiais, sendo denominados proto-oncogenes que a princípio são inativos em células normais, quando ativados esses proto-oncogenes se tornam somente oncogenes, sendo assim, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas.

Dentre os vários cânceres tem-se a Leucemia, onde uma célula sanguínea que não atingiu a maturação sofre mutações genéticas, transformando-se em uma célula cancerosa. Dessa forma, a célula anormal não funciona de maneira correta, ocorrendo uma multiplicação mais rápida que o normal, e ao mesmo tempo morrendo menos do que uma célula regular. Baseado nisso, as células saudáveis vão sendo substituídas pelas células anormais cancerosas ocorrendo assim, o câncer. Existem quatro tipos de leucemias, que se dividem em: Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020).

A LMA é um câncer que acomete principalmente os adultos, apresenta-se com uma incidência proporcional acima de 65 anos. O prognóstico da LMA é variável, pois resulta da idade do paciente e sua condição física. A LMC apresenta características de uma síndrome mielo proliferativa crônica de origem da célula tronco que no decorrer da maturação apresenta um início insidioso. A LMC é de predominância do sexo masculino, ocorrendo por volta dos 55 anos de idade. A LLC é a mais comum dentre as leucemias linfocíticas, sendo considerada a mais comum das leucemias no geral. Tem predominância no sexo masculino, apresentando idade média de 70 anos (CIMOLIN LC, et al., 2019).

Considera-se a LLA uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas de linhagem linfocítica. A doença se dá por acúmulos de linfoblastos B ou T anormais que podem estar localizados na medula óssea, no sangue periférico e demais locais medulares. A LLA é um câncer predominantemente infantil, e dois terços dos novos casos são diagnosticados em pré-adolescentes com menos de 15 anos (CHABNER BA e LONGO DL, 2015).

Segundo Pinheiro ML (2018) a Leucemia aguda (LA) representa 75% a 80% de casos cancerígenos registrados em pediatria e cerca de 20% acometem os adultos, a LLA corresponde em torno de 80% dos casos mais comum na infância, ocasionando assim um pico de incidência entre 2 a 5 anos, sendo eles registrados. Podendo ser encontrado com maior intensidade na raça de cor branca e tem uma discretíssima predominância de 57% no sexo masculino, além de casos em idosos acima de 60 anos.

De acordo com a divulgação dos dados em 2016 pelo INCA, estimou-se que no Brasil no ano de 2017 ocorreriam cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes, apresentando as regiões Sudeste e Nordeste com o maior índice em números de casos, com 6.050 e 2.750 respectivamente, seguidos das regiões Sul (1.320), Centro-Oeste (1.270) e Norte (1.210) (VIEIRA AF, et al., 2018).

Em concordância com Cavalcante MS, et al. (2017) a LLA apresenta manifestações clínicas com substituição de células sanguíneas normais, impossibilitando que essas células realizem suas funções fisiológicas. Para a realização do diagnóstico da patologia são realizados os seguintes exames; o hemograma (exame de sangue), o mielograma exame para a definição e confirmação do diagnóstico, a imunofenotipagem um exame para detectar o nível do processo leucêmico e por último os métodos citoquímicos/citogenéticos. Na avaliação dos aspectos citológicos desta patologia são analisados a morfologia de células sanguíneas neoplásicas, a partir disso, é possível identificar a leucemia de acordo com o critério de classificação conhecida como FAB (Franco-Americano-Britânico), assim permitindo classificá-las nos subtipos: LLA - L1, L2 e L3 (SOARES GM, 2019).

A partir disso tem-se como objetivo, com este estudo informar e revisar a importância da Leucemia Linfóide Aguda, além da compreensão sobre a avaliação dos aspectos citológicos da patologia, por uso de técnicas laboratoriais para a identificação e classificação do tipo de leucemia a fim de confirmar o diagnóstico e consequentemente contribuir com o tratamento e qualidade de vida do paciente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos Gerais

Segundo Mayene JR, et al. (2019) a LLA é uma doença genética consequente de uma proliferação desordenada de células neoplásicas em decorrência de acúmulos de linfócitos imaturos na medula óssea e em outros tecidos linfóides, dessa forma ocorre a substituição progressiva das células normais da medula óssea por células neoplásicas, resultando na perda da sua capacidade de diferenciação e gerando complicações clínicas.

Aspectos laboratoriais

A avaliação laboratorial da LLA é realizada com técnicas referentes ao diagnóstico precoce da patologia, com precisão tendo como objetivo permitir a identificação da leucemia e assim classificá-la. Dessa forma, realiza-se o hemograma, o mielograma, a imunofenotipagem, métodos citoquímicos e citogenéticos (DANTAS GKS, et al., 2015).

O hemograma é um exame de rotina essencial para diagnosticar de forma precoce, pois através dele pode-se observar alterações sanguíneas com características referentes a hemopatia, mostrando alterações dos índices hematimétricos (anemias normocíticas e normocrômicas), alterações nas taxas de eritrócitos e hemoglobina, trombocitopenia. Pode-se ainda observar a contagem de leucócitos, que pode apresentar valor elevado superior a 11.000 mm³ em relação aos valores de referência 4000 a 11000/μL. No entanto, é frequente encontrar esses valores normais ou diminuídos, além disso é encontrado muitos blastos e ausência de células normais (MAYENE JR, et al., 2019).

O mielograma é um exame que consiste na avaliação da punção da medula óssea, é realizado de uma punção efetuada no esterno, ossos do quadril e tíbia, sendo de grande importância no diagnóstico da patologia, pois é possível observar que através da técnica a quantidade de linfoblastos, tendo em vista que a existência de vários linfoblastos (>25%) é indicativo de um quadro clínico leucêmico (CAVALCANTE MS, et al., 2017).

Os métodos citoquímicos tem a finalidade de diferenciar as leucemias mielóides das leucemias linfóides agudas, portanto utilizando os corantes químicos nas células sanguíneas e medula óssea. Os métodos citogenéticos têm como princípio identificar as alterações estruturais, numerosas e translocações dos cromossomos para um possível diagnóstico (ARAUJO LBL, 2019).

Aspectos Citológicos

No decorrer das avaliações dos aspectos citológicos das células são observadas as características morfológicas como: tamanho celular, coloração, granulação, nucléolos, cromatinas, citoplasma e núcleo. Assim, a partir de variações nas características citomorfológicas pode-se identificar e classificar em qual subtipo a leucemia está caracterizada (DANTAS GKS, et al., 2015)

Cavalcante MS, et al. (2017), cita que a técnica de coloração citológica utilizada para diferenciar e identificar os blastos LLA no diagnóstico são: reação mieloperoxidase (MPO), Sudan Black (SBB) e a Reação Ácido Periódico de Schiff (PAS). A coloração MPO e SBB estão associadas com o diagnóstico da leucemia mieloide, pois é negativa para a confirmação de blastos leucêmicos, sendo necessária para confirmar a LLA, excluindo a existência de um outro tipo de leucemia. A PAS é representante da linhagem linfóide (MOREIRA LA, et al., 2018)

Com a reação SBB tem-se a finalidade de corar lipídios, gorduras neutras, fosfolipídios e ésteres. Essa coloração é específica para as células da linhagem mieloide e acompanha geralmente a coloração MPO. A coloração é fortemente positiva, a partir dos promielócitos que estão aumentados no decorrer da maturação. A avaliação é realizada a partir de dois esfregaços de aspirado medular (DANTAS GKS, et al., 2015).

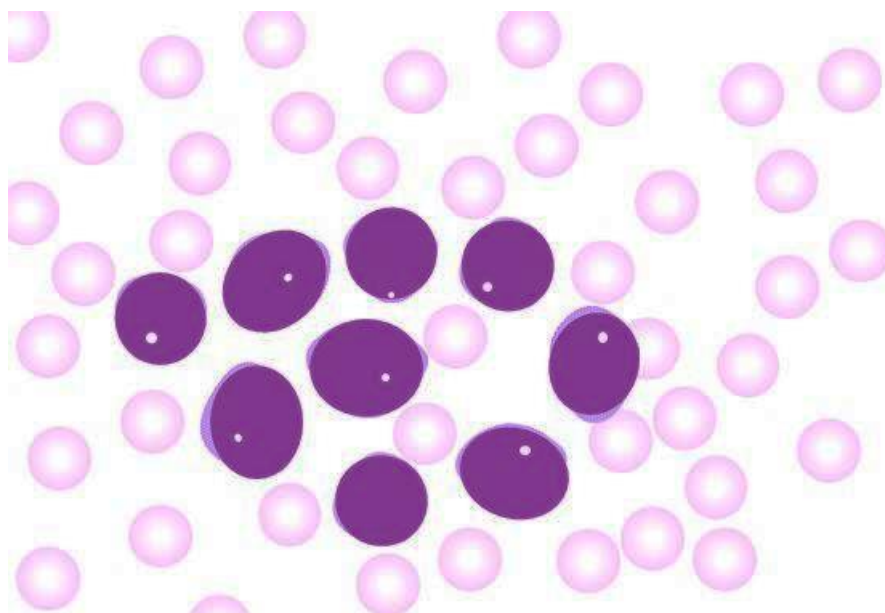
A reação MPO tem como princípio estabelecer o diagnóstico da LMA, apresentando uma coloração positiva para os blastos, sendo específica para diferenciação em LMA. O princípio do teste se dá a partir da MPO promovendo a clivagem do peróxido de hidrogênio, ocorrendo assim a liberação de oxigênio que reage com a benzidina, formando um composto de cor castanho esverdeado, indicando que essa reação é adequada para a diferenciação entre leucemias linfóides e mielóides (DANTAS GKS, et al., 2015).

O teste de PAS apresenta uma coloração evidente nos linfoblastos da LLA e se apresentam em torno de 40% a 70% em forma de anéis concêntricos de grânulos grosseiros. A PAS negativa é mais habitual na LLA da linhagem T que na linhagem B, encontrando-se uma coloração grosseira que quando corado com o ácido periódico de Schiff é caracterizado pela presença de linfoblastos (SOARES GM, 2019).

A classificação da leucemia linfóide aguda é iniciada com a análise morfológica. Este exame tem a finalidade de identificar a LLA, a partir de um método criado na década de 1970 por um grupo de especialistas franceses, americanos e britânicos (Francesa-Americana-Britânica-FAB), que a classificaram morfológicamente em três categorias: LLA-L1; LLA-L2; LLA-L3, essa classificação se dá devido a morfologia das células. Estima-se, que nas crianças cerca de 85% dos casos apresentam o subtipo LLA-L1, 14% o subtipo LLA-L2 e 1% o subtipo LLA-L3 (SOARES GM, 2019).

Na LLA do subtipo L1 as células apresentam morfologia regular (homogênea), tamanho pequeno, núcleos arredondados, sem nucléolos, citoplasma escasso, cromatina fina ou aglomerada, ligeira basofilia e vacúolos citoplasmáticos variáveis. Este subtipo é mais comum na infância (**Figura 1**) (MARQUES EA, 2017).

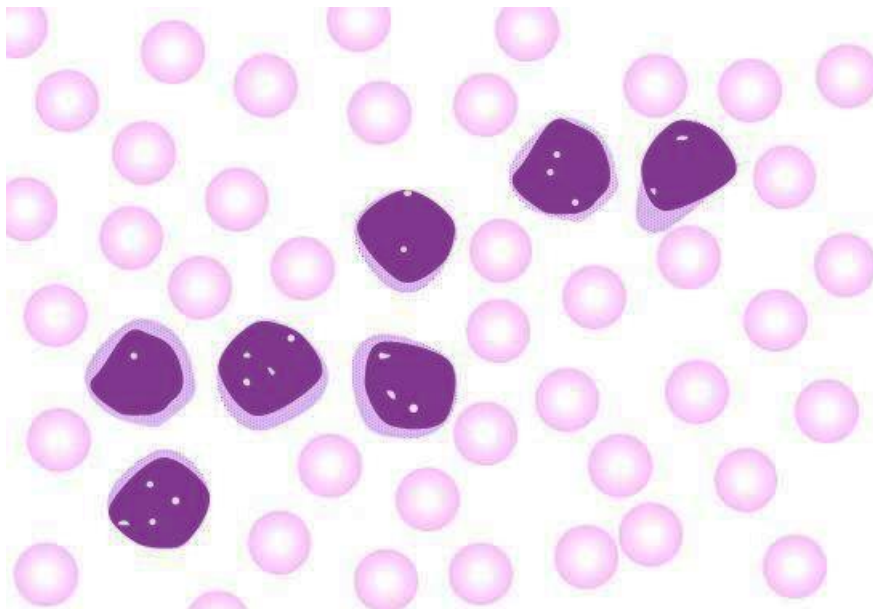
Figura 1 - Leucemia Linfóide Aguda, subtipo LLA – L1.



Fonte: Moreira FL, et al., 2021. Software: Publish®; Microsoft.

No subtipo LLA-L2 as células apresentam tamanhos variáveis e grandes, cromatina nuclear fina, possuem nucléolos grandes e visíveis podendo apresentar irregularidade no contorno, núcleos pequenos quantidade de citoplasma moderadamente abundante e pouca basofilia citoplasmática (**Figura 2**) (MARQUES EA, 2017).

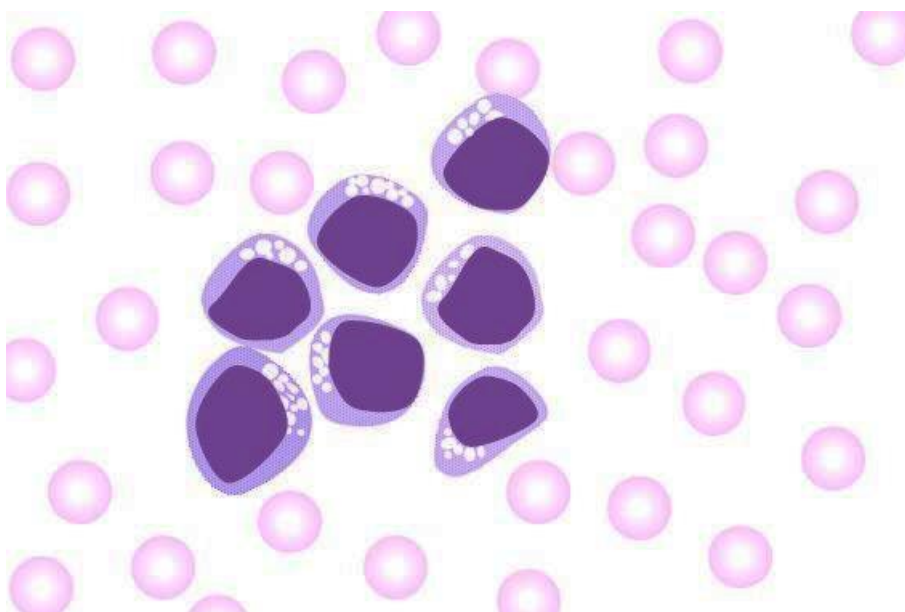
Figura 2 - Leucemia Linfoide Aguda, subtipo LLA-L2.



Fonte: Moreira FL, et al., 2021. Software: Publish®; Microsoft.

Já na LLA do subtipo L3 apresenta-se com células grandes, basofilia citoplasmática evidente, cromatina nuclear fina, núcleo regular, nucléolos grandes, quantidade de citoplasma abundante, vacúolos evidentes. É considerada uma patologia agressiva para o sistema linfático, sendo associada com a morfologia do linfoma de Burkitt (**Figura 3**) (MARQUES EA, 2017).

Figura 3 - Leucemia Linfoide Aguda, subtipo LLA-3.



Fonte: Moreira FL, et al., 2021. Software: Publish®; Microsoft.

Segundo Alves GVA (2012), o subtipo L1 é mais frequente em crianças 76% a 89% do que em adultos 31% a 43%, já o subtipo L2 é mais presente em adultos 49% a 60% que em crianças 14% a 22%, e por fim o subtipo L3 que é raramente encontrado, sendo assim, mais frequente em crianças do que em adultos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e European Group for the Immunological Classification for leucemias (EGIL), a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) se divide em dois grandes grupos: LLA de precursor B, correspondendo 80% dos casos e LLA de precursor T.

A análise imunofenotípica é um padrão para a expressão dos marcadores de superfície dos blastos na diferenciação das células investigadas, que permite a definição da linhagem celular e maturação na classificação das leucemias agudas, pois contribui para estratificação de risco e no acompanhamento dos pacientes (SANTOS CC, et al., 2014). A análise imunofenotípica é importante para a diferenciação entre linfóide e mieloide, pois através desse exame tem-se uma precisão no diagnóstico, a partir da linhagem dos antígenos presentes nos blastos e nas células envolvidas no processo de maturação, assim avaliando a maturação das células e as detecções de aberrações fenotípicas (BIGARDI BC, et al., 2017; SILVEIRA NA, et al., 2012).

De acordo com Marques EA, et al. (2017) a LLA de linhagem B no decorrer do estágio de maturação dos linfócitos B, são expressos antígenos de superfície, citoplasma ou núcleo das células IgM e IgD, assim os marcadores CD79a, CD10, CD19 e CD22 da linhagem B são pesquisados para identificar o subtipo da leucemia B, assim possibilitando a diferenciação entre os dois. Essas células podem ser subdivididas em quatro subtipos: pró-B, B comum, pré-B e B-maduro.

O subtipo da LLA pró-B representa 5% dos casos infantis, estando relacionada com o surgimento em crianças menores de 2 anos de idade, apresentando alterações elevadas na leucometria durante o diagnóstico. Além disso, esse subtipo apresenta uma característica de imunofenotipagem de ausência do antígeno comum LLA (CD10) (MARQUES EA, 2017; SANCHEZ LB, 2020).

O Subtipo comum da LLA apresenta positividade ao expressar CD10 nos casos pediátricos de 75%, sendo considerada uma leucemia com bom prognóstico. Aparece, em 50% dos casos em adultos, com outros marcadores, o CD22 citoplasmático e CD19 e/ou CD20. O subtipo Pré-B da LLA apresenta características da expressão da cadeia μ citoplasmática, em conjunto a outros marcadores específicos CD19, CD20 e CD10 representando em 15% dos casos em crianças que apresentam LLA e 10% dos casos em adultos (MARQUES EA, 2017; BORGES RGP, 2020).

Por fim, o subtipo LLA B-maduro apresenta 2% a 5% em crianças e adultos, com característica principal de presença da expressão de cadeias leve de imunoglobulina (Kappa ou Lambda) na superfície da membrana celular, apresentando assim um fenótipo incomum. Neste subtipo, os blastos leucêmicos apresentam-se morfológicamente semelhantes com as células do linfoma de Burkitt (ANDRADE KN, et al. 2012; BORGES RGP, 2020).

A LLA de linhagem T é dividida de acordo com os estágios de maturação tímica normal dos linfócitos T, sendo divididas em subtipos: pré-T, intermediário e T maduro. No entanto, as características expressadas por essas células serão bastante precisas para identificar o processo leucêmico do paciente (MARQUES EA, 2017; MAYENE JR, et al., 2019).

De acordo com Borges RGP (2020) os marcadores expressados na identificação das linhagens, pré-T expressam CD3c no citoplasma e não na superfície, assim expressando também CD2, CD7, CD5 e TdT. O tipo T intermediário expressa nas células CD3, CD2, CD1a e consegue co-expressar CD4 e CD8. O fenótipo T apresenta-se em 25% nos adultos e 15% nas crianças com LLA, acontecendo em frequência em indivíduos do sexo masculino, sendo associado pela elevada taxa de leucometria apresentado no diagnóstico, apresenta também massa mediastínica e envolvimento do sistema nervoso central (SNC). O prognóstico de crianças com LLA T não é favorável, sendo considerada "pior" que a LLA B, assim requer regimes terapêuticos mais intensos (ANDRADE KN, et al., 2012).

Segundo Cavalcante MS, et al. (2017) diversos tipos de cânceres são gerados a partir de uma mutação genética do DNA de células somáticas. No entanto, existem alguns fatores ambientais que contribuem para

essa mutação como: exposição à radiação ionizante, exposição a agentes químicos, radioterapia, fármacos, quimioterapia e o tabagismo passivo que acarretam neoplasias em crianças com pais fumantes. Em pacientes adultos com a patologia, estão associados com os fatores relacionados a prognósticos de risco em consequência do imunofenótipo B, modificações cromossômicas e presença do cromossomo Filadélfia (Ph+).

De acordo com Pinheiro ML (2018) as anormalidades cromossômicas associadas a LLA, são detectadas nas anormalidades clonais 50% a 70% em adultos e 79% a 85% em crianças na medula óssea dos pacientes com LLA, assim representando um importante parâmetro laboratorial no prognóstico. Na Leucemia Linfóide Aguda, as alterações cromossômicas estruturais ou numéricas representam 60% a 85% dos casos de LLA, a hiperdiploidia (>50 cromossomos) nos blastos leucêmicos está associada a um bom prognóstico, a translocação dos cromossomos t(12;21) e t(10;14) do gene TEL-AML1 corresponde a 50% dos casos pediátricos, representando um bom prognóstico na LLA. Representando um mau prognóstico na LLA, a presença de hipodiploidia (<46 cromossomos), a translocação t(9;22) cromossomo Filadélfia (Ph) com fusão do gene BCR-ABL e a translocação t(4;11) com fusão do gene MLL-AF4 (DANTAS GKS, 2015; PINHEIRO ML, 2018; LOPES VB, et al., 2020).

Tratamento

O tratamento da LLA depende do estágio da doença, pois podem incluir quimioterapia e medicamentos que eliminam especificamente as células cancerígenas, os protocolos modernos podem ser modificados de acordo com o caso de cada paciente, e são divididos em cinco fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no Sistema Nervoso Central (SNC) e manutenção a remissão (MAYENE JR, et al., 2019).

De acordo com Cavalcante MS, et al. (2017) a primeira fase para o início do tratamento é realizada a indução a partir de uma terapia que tem como objetivo impulsionar a restauração da produção das células sanguíneas normais. A fase de intensificação-consolidação, tem a finalidade de prevenir o surgimento de células que são resistentes aos fármacos, sendo considerado um período intenso no tratamento. A reindução é a fase que são readministrados os fármacos usados na fase de indução da remissão. A prevenção da leucemia no SNC, consiste no processo de quimioterapia intratecal e radioterapia. E por fim, a manutenção da remissão tem o objetivo de prevenir o retorno da doença (MAYENE JR, et al., 2019; AMARAL CM e JUVENALE M, et al., 2020).

Segundo Mayene JR, et al. (2019) o transplante de medula óssea é um método indicado para alguns casos de LLA dependendo do estágio que o paciente se encontra, em consequência de uma segunda remissão após uma recaída da doença. Portanto, o tratamento tem o objetivo de eliminar as células leucêmicas e reativar as funções da medula óssea para a produção de células normais, assim a probabilidade de cura em crianças é de 90% e em adultos 50% com até 60 anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As avaliações morfológicas da LLA em crianças, adolescentes e adultos realizadas através de técnicas laboratoriais e análises dos aspectos citológicos, contribui para a identificação e classificação das leucemias em B ou T, assim diagnosticando em qual linhagem e estágio a Leucemia se enquadra. No contexto laboratorial avalia-se características citológicas como o tamanho celular, a coloração, a granulação, dentre outras, utilizando-se de técnicas laboratoriais como o hemograma, a imunofenotipagem, o mielograma e métodos citoquímicos e citogenéticos para o diagnóstico da patologia, resultando num diagnóstico preciso. Em se tratando de LLA encontra-se linfoblastos e pró-linfócitos que irão apresentar os marcadores da linhagem B (CD79a, CD10, CD19 e CD22) ou da linhagem T (CD3c, CD2, CD7 CD5 e TdT), ajudando assim na identificação do tipo de Leucemia. Diante desse contexto entende-se que é importante o uso das técnicas laboratoriais para diferenciação dentre os tipos de Leucemias, mas, ainda sim, é importante frisar que a recuperação do paciente se dá pelo início rápido do tratamento afim de melhorar a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO LBL. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em crianças e adolescentes: diagnóstico citogenético e molecular, RS. Monografia (Especialização em Biologia Molecular Aplicada à Saúde) - Universidade Feevale, Nova Hamburgo, 2019; 6p.
2. ANDRADE KNS, et al. expressão dos marcadores cd56, cd16 e cd57 na avaliação prognóstica de pacientes com leucemia linfóide aguda no estado do maranhão, MA. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2012; 22–24p.
3. AMARAL CM, JUVENALE M. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(3): 4770–4784.
4. ALVES GVA. Caracterização hematológica e imunofenotípicas em pacientes com leucemia linfoblástica aguda, RN. Tese (Doutorado em Biotecnologia da Saúde) – Centro de Tecnologia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012; 70–74p.
5. BORGES RGP. A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e monitoramento das leucemias linfóides agudas. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica) - Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2020; 6p.
6. BIGARDI BC. A importância da imunofenotipagem no diagnóstico das leucemias, com destaque para a leucemia bifenotípica, SP. Monografia (Pós-graduação em Hematologia clínica, laboratorial e banco de sangue) – Academia de Ciências Tecnologia, São José do Rio Preto, 2017; 9-11p
7. CIMOLIN LC, et al. Leucemias: Guia prático de hematologia. Unesc. 2019; 66–85.
8. CAVALCANTE MS, et al. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Revista Científica FAEMA*, 2017; 8(2): 151.
9. DANTAS GKS, et al. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 2015; 13(2): 13–18.
10. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Ministério da Saúde. Tipo de câncer: Leucemia [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em: 18 mar. 2021.
11. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Ministério da Saúde. Como surge o câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 18 mar. 2021.
12. LOPES VB, et al. Uma revisão bibliográfica da abordagem laboratorial nos diagnósticos das leucemias agudas. 2020; 0(8) 1-3.
13. MAYENE JR, et al. Leucemia Linfóide Aguda: Aspectos gerais e métodos diagnósticos. 153nd ed. São Paulo: brslab, 2019; 42-48p
14. MARQUES EA. Avaliação de marcadores imunofenotípicos por citometria de fluxo na detecção de doença residual mínima e determinação do prognóstico em crianças com Leucemia Linfóide Aguda B, BA. Tese (Doutorado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) – Instituto Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017; 36-38p.
15. MORAES ES, et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2017; 22(10): 3321–3332.
16. MOREIRA LA, et al. Diagnóstico de leucemias linfóides agudas: uma revisão. *Revista Saúde em Foco-UNIFA* 2018; 10(1): 2358-7946; 283-284p
17. PINHEIRO MLA. Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças-uma revisão de literatura, RS. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018; 1-15.
18. SANCHEZ LB. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas- Academia de Ciência e Tecnologia; São José do Rio Preto, SP. Monografia (Especialização em Hematologia e Banco de Sangue) – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2020; 1-13p.
19. SILVEIRA NA, et al. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão, 2012; 12(1); 5-14p.
20. SOARES GM. Diagnósticos da leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura Diagnosis of acute lymphoid leukemia: a literature review. *BIUS-Boletim Informativo Unimotrisaúde em Sociogerontologia*. 2019; 14(8): 1-19.
21. SANTOS CC, et al. Leucemia–Sociedade em risco. Faculdade São Paulo. 2014; 6-11.
22. VIEIRA AF, et al. Perfil epidemiológico da leucemia linfóide nas regiões do Brasil. *UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2018; 14(37): 2318-2083