

Hospital do Servidor Público Municipal

Bianca Corrêa Rocha

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: RELATO DE UM CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo

2012

Bianca Corrêa Rocha

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: RELATO DE UM CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Comissão de Residência Médica do Hospital
do Servidor Público Municipal, para obter o
título de Residência Médica

Área: Clínica Médica

Orientadora: Dra Fernanda de Oliveira Santos

São Paulo

2012

Bianca Corrêa Rocha

**LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: RELATO DE UM CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica referente ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica

Banca Examinadora:

Prof.(a) Dr.(a): **Dr. Cláudio Capuano**

Prof.(a) Dr.(a): **Dr. Carlos Saraiva Martins**

Prof.(a) Dr.(a): **Dr. Artur Antônio Pereira**

Conceito: _____

São Paulo, ____ de _____ de 2012

ABSTRACT

Acute leukemias are neoplasias of the hematopoietic system characterized by rapid expansion of an abnormal cell clone within the bone marrow. This leads to accumulation of young cells and loss of the ability to differentiate into mature cells. The lymphocytic subtype is more common in childhood and represents poor prognosis in adults. Clinical features are related with the symptoms caused by impaired formation of normal blood cells, such as bleeding and infections, which are the main cause of death among these patients. The diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is based on the presence of 20% of blasts in the bone marrow associated with immunophenotypic and genetic characterization, providing important prognostic information. Polichemotherapy is the fundamental treatment. Herein we report a case of a 42 year-old woman diagnosed with T-cell ALL and lung involvement, no BCR/ABL mutation, who developed infectious complications and unfavorable outcome after induction phase, demonstrating the need for further information about ALL in that age group in order to improve therapeutic response and increased long-term survival. The patient wasn't a candidate to stem cell transplantation due to the fact that she didn't achieve complete remission of the disease. However this kind of treatment, despite of high rate of procedure-related complications, has been presented as a promising option to consolidation therapy in acute leukemias and, in some cases, only chance of cure.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; prognosis; chemotherapy

RESUMO

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético caracterizadas pela rápida expansão de um clone celular anormal na medula óssea. Isso leva a acúmulo de células jovens e perda da capacidade de diferenciação em células maduras, sendo as de linhagem linfóide mais comuns na infância e ainda de prognóstico reservado nos adultos. O quadro clínico se relaciona com sintomas causados pela falha na formação de células sanguíneas normais, tais como sangramentos e infecções, estas a principal causa de óbito nos pacientes acometidos. O diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) se dá por meio de mielograma com evidência de mais de 20% de células blásticas, aliado a imunofenotipagem e estudo genético, o que gera informações prognósticas importantes. O tratamento se baseia em poliquimioterapia. Neste trabalho relata-se o caso de uma paciente de 42 anos, com diagnóstico de LLA de células T e envolvimento pulmonar, sem mutação do gene BCR-ABL, que evoluiu com complicações infecciosas e desfecho desfavorável, demonstrando a necessidade de se conhecer melhor a patologia nessa faixa etária, visando maior resposta terapêutica e aumento de sobrevida livre de doença. Como a paciente foi refratária à terapia de indução e ao resgate, não foi candidata a transplante de células tronco. Porém, esse tipo de tratamento, a despeito da alta taxa de complicações relacionadas ao procedimento, vem se apresentando como uma opção promissora na consolidação da remissão das leucemias agudas e, em alguns casos, a única possibilidade de cura.

Palavras-chave: leucemia linfóide aguda; prognóstico; quimioterapia

SUMÁRIO

1-	INTRODUÇÃO	6
2-	RELATO DO CASO	7
3-	DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA	10
4-	CONCLUSÃO	15
5-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1- INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético, compreendidas por um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela rápida expansão de um clone celular anormal na medula óssea^{1,2}, com acúmulo de células jovens e perda da capacidade de diferenciação em células maduras³. São classificadas conforme a origem da linhagem hematológica, divididas em mielóide ou linfóide. Posteriormente, atingem a circulação periférica e podem se infiltrar em outros sistemas orgânicos⁴.

São doenças mais comuns na infância, faixa etária em que se configuram o principal tipo de neoplasia, e a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa cerca de 75% dos casos. Entre os adultos esse percentual é menos representativo, nos quais a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é mais comum. Os precursores de linhagem de células B também são mais prevalentes em relação aos de células T⁵.

Para o diagnóstico laboratorial é necessário um mielograma, com demonstração de mais de 20% de linfoblastos na medula óssea, e imunofenotipagem, capaz de diferenciar imunologicamente as LLAs de acordo com a expressão de antígenos e linhagem celular⁶, tendo importância também para monitorização da doença durante o tratamento⁷. Em geral, as queixas são inespecíficas, estando associadas à falha na formação das células sanguíneas, como anemia, fadiga, febre e sangramentos, bem como sintomas decorrentes do comprometimento extra-medular, a exemplo do SNC³, o qual deve ser descartado com exame do líquido cefalorraquidiano (LCR).

O tratamento é baseado em esquema de quimioterapia, levando-se em consideração as características clínicas, imunológicas, citogenéticas e o envolvimento ou não de outros órgãos para a escolha do protocolo mais adequado, visando a remissão da doença. Por vezes não é possível diminuir a sobrevida livre de doença, sendo o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) uma boa opção terapêutica na consolidação da remissão nas leucemias agudas, embora ainda possa ter, em alguns casos, elevada taxa de complicações².

2- RELATO DO CASO

Apresenta-se um caso de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), em paciente do sexo feminino, 42 anos, natural da Bahia, procedente de São Paulo, onde residia com o marido há cerca de 10 anos. Deu entrada no Pronto-Socorro do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) de São Paulo em fevereiro de 2012 com queixa de manchas vermelhas pelo corpo, caracterizadas como petéquias no primeiro atendimento, e gengivorragia há duas semanas.

Relatou quadro de astenia, associado a inapetência e dores musculares não relacionadas a atividade física há cerca de quatro meses da admissão, com perda ponderal de 4kg no período. Informava ainda dois picos febris não aferidos, em duas semanas, sem foco infeccioso aparente. Negava sudorese noturna ou outros sintomas, assim como alergoses ou patologias prévias. Teve uma gestação há 15 anos, com filho nascido vivo e morto por causa não informada. Paciente desconhecia história de doença hematológica ou oncológica na família. Tabagista há 15 anos.

Quanto ao exame físico à admissão, estava em regular estado geral, hipocorada (++)/4+), anictérica, acianótica, afebril, eupneica e saturando bem em ar ambiente. À ausculta pulmonar, observou-se murmúrio vesicular presente bilateral, diminuído em base direita, sem ruídos adventícios, e, cardíaca com ritmo regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros, com frequência de 105 batimentos por minuto. O abdome era plano, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias ou massas palpáveis, com ruídos hidroaéreos positivos. As extremidades estavam sem edemas e as panturrilhas eram livres. Presença de petéquias disseminadas e algumas pequenas equimoses. Ausência de linfonomegalias palpáveis.

Foi realizado hemograma com evidência de hemoglobina de 13,6; hematócrito de 42,9%; 53.000 leucócitos, sendo 43% (22.790) de linfócitos, 2% (1.060) de segmentados, 2% (1.060) de bastões, 1% (530) de metamielócitos, 1% (530) de mielócitos, 50% (26.500) de blastos; e plaquetas de 23.000 (Tabela 1). Radiografia de tórax demonstrava derrame pleural em base direita, sem alterações evidentes em parênquima pulmonar ou silhueta cardíaca.

Exames	Datas								
	D1	D7	D14	D22	D41	D48	D63	D71	D72
Glicemia	114	228	-	-	-	178	-	98	211
Uréia	79	76	33	31	39	73	106	115	51
Creatinina	0,7	0,8	0,6	0,7	0,5	0,7	1,1	1,1	0,7
Sódio	138	139	137	136	138	144	144	150	135
Potássio	4,6	3,7	3,7	4,6	3,7	4,6	3,7	3,5	3,1
DHL	-	-	371	332	470	436	629	-	248
TGO	15	-	-	15	25	95	-	24	29
TGP	31	-	-	78	73	340	-	26	63
Hemoglobina	13,6	8,7	9,9	10,2	9,5	5,3	8,7	7,7	7,1
Hematócrito	40,7%	27,2%	30,1%	31,2%	-	15,8%	26,7%	21,3%	20,0%
Leucócitos	53000	56000	14200	27500	2400	200	3200	4400	100
Blastos	50,7%	-	-	-	-	-	0	-	-
Segmentados	2%	-	-	-	17%	-	16,3%	-	-
Linfócitos	41%	-	-	-	81%	-	10,6%	-	-
Plaquetas	21mil	48mil	45mil	24mil	21mil	31mil	76mil	53mil	23mil

Tabela 1. Evolução laboratorial durante o período de internação

Diante do exposto, a paciente foi internada para tratamento e investigação diagnóstica, com suspeita de Leucemia Aguda e derrame pleural a esclarecer, sendo iniciado antibiótico de largo espectro, após coleta de hemoculturas, mantido por 10 dias, e realizados mielograma, imunofenotipagem por citometria de fluxo e cariótipo. Ao mielograma (Figura 1) foi observada hiper celularidade com 98% de células com alta relação núcleo-citoplasma, cromatina frouxa e um a dois nucléolos, características de blastos, compatível com leucemia aguda. Imunofenotipagem confirmou o diagnóstico de LLA de células T, com 82,7% do total celular constituído por células blásticas com expressão de marcadores linfóides T, classificada como de alto risco pela alta contagem de leucócitos no sangue periférico e pela idade maior que 40 anos. Pesquisa para cromossomo *Philadelphia* BCR-ABL negativa. Não houve crescimento celular no exame do cariótipo. Optou-se por aplicar o protocolo UKALL, constituído por poliquimioterapia.

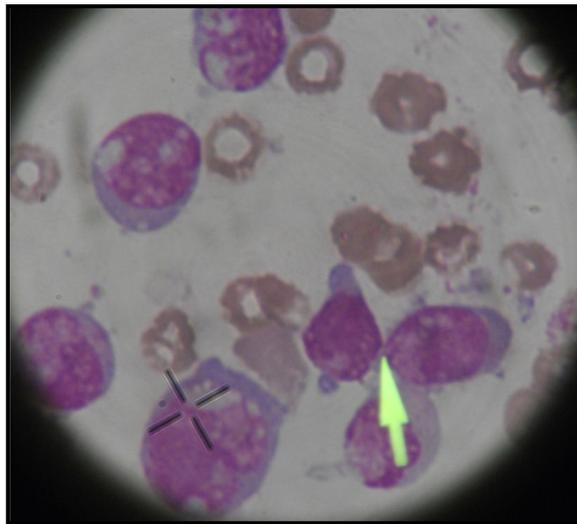


Figura 1. Lâmina do primeiro mielograma com evidência de hiper celularidade às custas de blastos (seta)

Paciente evoluiu com piora progressiva do quadro respiratório, associado a aumento importante do derrame pleural, quando foi realizada toracocentese diagnóstica e terapêutica, sendo identificadas células neoplásicas no líquido pleural, além de distensão e dor abdominal, com episódios de fezes pastosas. Tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste evidenciou derrame pleural bilateral, maior à direita, com loculações e aderências; derrame pericárdico e microadenopatia retrocaval e paraaórtica. Por sua vez, TC de abdome demonstrava presença de líquido livre em cavidade abdominal, sem comprometimento de fígado, baço ou pâncreas e sem sinais de tiflíte.

No 23º dia de indução, paciente estava neutropênica e apresentou picos febris, quando foram solicitadas hemoculturas e iniciado novo esquema antibiótico, com estabilização do quadro. Após três ciclos de protocolo UKALL, foi realizado mielograma de controle, que não constatou resposta ao tratamento, optando-se por resgate com protocolo HyperCVAD.

Quatro dias depois, paciente apresentou piora da dispnéia, evoluindo com desconforto respiratório grave, com necessidade de intubação e ventilação mecânica em regime de unidade de terapia intensiva (UTI), associado a choque séptico. À radiografia de tórax, velamento de hemitórax direito e derrame pleural até terço médio à esquerda. Impossibilidade de toracocentese por conta de

plaquetopenia severa. Repetida TC de tórax que mostrou derrame pleural bilateral volumoso, infiltrado intersticial à esquerda e diversos linfonodos aumentados em mediastino, alguns comprimindo estruturas venosas e carina.

Pela gravidade do quadro e aparente refratariedade a quimioterapia, confirmada por novo mielograma (Figura 2), com evidência de 56% de blastos, interrompeu-se o protocolo vigente. O quadro séptico de entrada na UTI foi revertido, porém, a paciente evoluiu com pancitopenia grave e apresentou outras diversas complicações infecciosas e algumas hemorrágicas, apesar de profilaxia, tratamento agressivo com antibióticos e politransusão de hemoderivados, culminando com o óbito três meses após a internação.

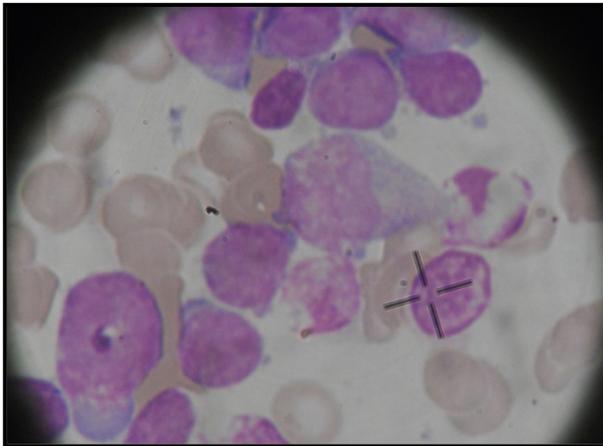


Figura 2: Lâmina de mielograma de controle com manutenção dos blastos após tratamento

3- DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma doença genética que ocorre pela proliferação descontrolada e acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea e em outros tecidos linfóides ou sistemas orgânicos^{4,7}, levando à substituição das células normais por neoplásicas. Seu pico de incidência é por volta dos 5 anos de idade, voltando a ser um diagnóstico mais freqüente por volta dos 50 anos⁸, sendo incomum em adolescentes e adultos jovens (16-39 anos), sendo estes considerados um grupo de maior risco^{7,9}.

Enquanto que na faixa etária infantil as leucemias agudas configuram o principal tipo de câncer, sendo a LLA a forma mais comum nesses casos, nos adultos se destacam as leucemias da linhagem mielóide, em especial a LMA – Leucemia Mielóide Aguda⁵, enfermidade cuja incidência aumenta com a idade, aparecendo como um diagnóstico importante em indivíduos com mais de 65 anos¹⁰. Nas crianças com LLA, observa-se ainda uma grande porcentagem de pacientes diagnosticados com o precursor de linhagem B, chegando a 85% dos casos, contra 15% de linhagem T. Há ainda um pequeno grupo de pacientes em que a característica das células blásticas apresenta antígenos de ambas as linhagens, mielóide e linfóide.

No Brasil, as leucemias representam aproximadamente 3% dos cânceres no país, atingindo todas as idades¹¹. De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2011, a estimativa para o ano de 2012 é de 4.570 novos casos de leucemia no sexo masculino e 3,940 no sexo feminino, correspondendo a um risco estimado de 5 casos novos em 100 mil homens e 4 casos novos em 100 mil mulheres. A doença varia quanto à incidência nas diversas regiões do país, sendo mais freqüente na região Norte e menos freqüente na região Sul¹².

Foram apontados fatores de risco semelhantes para a doença entre adultos e crianças, porém, diferenças biológicas nos tumores sugerem a existência de etiologia variada. Teorias relacionam as leucemias na infância a danos cromossômicos ocorridos na fase intra-útero, enquanto que nos adultos as leucemias relacionadas a tratamento recebem maior destaque, sendo os fatores ambientais e ocupacionais menos conhecidos¹³. O tabagismo, por exemplo, é fator de risco diretamente relacionado a diversos tipos de câncer, notadamente ao câncer de pulmão, em que é responsável pela maioria dos casos. A forma passiva também pode levar a neoplasias nos expostos, inclusive leucemia linfocítica aguda em crianças filhas de pais fumantes.

A Organização Mundial de Saúde reformulou, em sua 4ª edição, a classificação de tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfóides, determinando um percentual de 20% de blastos na medula óssea para o diagnóstico de LLA, além da pesquisa do cromossomo *Philadelphia* (Ph1) – translocação 9:22, envolvendo os genes BCR e ABL - para todos os pacientes pela sua implicação no prognóstico¹⁴.

A presença dessa mutação predomina nos adultos e está associada a uma menor sobrevida livre de doença, com taxas tão pequenas quanto 10 a 20% a despeito de tratamentos agressivos com poliquimioterapia ou mesmo transplante de medula. É a alteração citogenética mais comum nos pacientes com LLA nessa faixa etária, positivo em cerca de 25% dos casos, configurando fator de mau prognóstico¹⁶. Portanto, a imunofenotipagem e a análise citogenética são essenciais no diagnóstico inicial, além de monitorizar a resposta terapêutica e multi-resistência a drogas. A citometria de fluxo é uma técnica importante para a diferenciação entre células normais e neoplásicas. Os marcadores que caracterizam a LLA com precursor de células T são CD3, CD2, CD7, entre outros⁷.

Estudo brasileiro, realizado em um centro de referência em oncologia no Maranhão⁵, realizou a caracterização imunofenotípica nas leucemias linfóides agudas em crianças. Para as células T foram encontrados os marcadores CD3 citoplasmático, CD5, CD7 e CD8 em 100% das amostras, enquanto CD2, CD1a, CD4, HLA-DR e CD10 foram positivos em 85,7%, 57,1%, 40%, 10% e 9,1%, respectivamente. O CD13 foi o marcador mielóide de maior expressão, aparecendo em 36,3% dos casos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre LLA de precursor B ou T em relação a frequência de fenótipos aberrantes. Na imunofenotipagem realizada em nossa paciente, dos marcadores descritos, não houve expressão apenas do CD1a e do CD10, sendo encontrada inclusive a expressão aberrante CD13. O estágio de maturação era pré-T e Ph1 negativo.

Embora o tratamento da leucemia linfóide aguda na infância venha progredindo, os mesmos resultados ainda não foram alcançados nos adultos¹⁶, principalmente tratando-se de pacientes Ph1, menos responsivos a quimioterapia padrão, e idosos, que podem apresentar ainda co-morbidades e menor tolerância ao tratamento. Ele é composto por terapia de indução, consolidação e manutenção, podendo agregar profilaxia para SNC e transplante de células tronco, que vem surgindo como uma proposta terapêutica promissora, principalmente no que diz respeito a diminuição de recidiva, o que ainda representa um desafio no tratamento das leucemias agudas.

Segundo Shaffell e Simões, os principais estudos comparando o tratamento de pacientes Ph1 com aqueles em que a mutação era negativa demonstraram

melhores resultados para o segundo grupo, que obteve maior taxa de sobrevida global¹⁵. As crianças Ph1 negativas com LLA apresentam bons resultados com quimioterapia, fazendo com que alguns protocolos de tratamento para adultos adotem algumas características do pediátrico⁹. O estudo UKALL ECOG 2993 avalia a associação de um inibidor de tirosino-quinase (TKI) ABL específico ao esquema inicial, representando no momento o melhor protocolo terapêutico para os portadores da mutação no gene BCR/ABL. Outros tipos de TKI vêm sendo estudados, o que pode levar a tratamentos mais direcionados e com menos toxicidade¹⁷.

No caso em questão, a terapia de indução foi feita com prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase, além de metotrexate profilático intratecal. Após três semanas do início do tratamento, a paciente demonstrava sinais de atividade da doença com alta contagem de leucócitos em sangue periférico, compatível com os achados de 56% de blastos no mielograma de controle, além do envolvimento pulmonar e de linfonodos mediastinais.

O regime HyperCVAD, implantado como resgate para nossa paciente, excluiu a asparaginase do esquema inicial, usando ciclos de ciclofosfamida, vincristina e dexametasona em alternância com metotrexate e citarabina em dose alta, incluindo profilaxia com essas duas drogas via intratecal⁹. A resposta à terapia de indução pode chegar a 90%, porém, as taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global são menores, chegando a 50%¹⁸, não havendo diferença significativa entre os regimes já publicados, incluindo a mortalidade relacionada a tratamento, que, nos adultos, está entre 5% a 10%, muito mais do que o 1% nas crianças¹⁹.

Há muitos anos as infecções vêm sendo relatadas como a principal causa de óbito nos pacientes com leucemias agudas, seja pela imunossupressão própria da doença ou mesmo a induzida pela quimioterapia. Em 1976, Chang et al investigaram a causa de morte em 315 pacientes acompanhados por 7 anos. As causas infecciosas estiveram envolvidas em 75% dos casos, a maioria sistêmica ou pulmonar e tendo bactérias como agente etiológico predominante. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* foram os microorganismos mais frequentemente isolados, enquanto os fungos levaram a 13% das infecções sistêmicas, sendo as espécies de *Candida* e *Aspergillus* as mais

comuns²¹. Estudos mais recentes realizados no Brasil ainda apontam as infecções como a mais freqüente causa de óbito, com destaque para as pulmonares, porém tiveram como alvo a população infantil^{1,21}.

Além da infecção, o pulmão pode sofrer outras complicações como infiltração pulmonar pela leucemia (PLI), leucoestase pulmonar e pneumopatia por lise de células leucêmicas. Dessas, a infiltração é a forma mais freqüente de envolvimento pulmonar, estando presente na maioria dos pacientes em necropsias, apesar de pequena parte deles ter o diagnóstico de PLI em vida, já que muitos se apresentam com sintomatologia não específica, sem alterações evidentes em exames de imagem, podendo abrir o quadro com insuficiência respiratória grave, caracterizando uma Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)²².

Nossa paciente apresentou comprometimento pulmonar tanto por infiltração leucêmica quanto por infecção, o que levou a derrame pleural de grande monta, com insuficiência respiratória e difícil abordagem pela baixa contagem de plaquetas e de neutrófilos, configurando alto risco de sangramento e resposta pobre a antibioticoterapia. As hemoculturas foram negativas, havendo crescimento de *Candida ssp* e *Staphilococcus sp* coagulase negativo em cultura de secreção traqueal após período prolongado em ventilação mecânica. A causa do óbito foi septicemia e o agente etiológico não foi identificado.

Em vista da alta taxa de morbidade e mortalidade associada à LLA em adultos, considerando-se uma boa resposta à terapia de indução, entretanto, com pouca remissão à longo prazo, muitos estudos apostam na terapia com transplante de células tronco hematopoiéticas como uma alternativa eficaz na prevenção de recidiva, ainda não havendo consenso sobre sua superioridade em relação à quimioterapia. Em Minas Gerais, Brasil, foi realizado um estudo avaliando 125 pacientes que receberam TCTH de doador familiar. Cerca de 30% tinham diagnóstico de LLA, dos quais 39,5% eram de células T. A incidência cumulativa de morte relacionada ao transplante foi de mais um terço dos casos. Muitos foram transplantados com doença avançada e destacou-se que grandes ensaios clínicos apresentam pacientes selecionados, encaminhados para transplante mais precocemente². No caso apresentado, a paciente foi refratária à quimioterapia de indução e ao resgate, não estando indicado o TCTH.

4- CONCLUSÃO

A Leucemia Linfocítica Aguda é uma doença menos comum e menos explorada na idade adulta, apresentando-se de forma mais agressiva e com resposta menos satisfatória à quimioterapia em relação à população pediátrica. As infecções e o comprometimento pulmonar são grandes causas de óbito e devem ser tratados agressivamente. São necessários mais estudos para que se possa conhecer melhor a doença nessa faixa etária, visando avanços nas propostas terapêuticas e aumento de sobrevida livre de doença. O transplante de células tronco hematopoiéticas vem se apresentando como uma opção promissora na consolidação da remissão das leucemias agudas, a despeito da alta taxa de complicações relacionadas ao procedimento, podendo ser, em alguns casos, a única possibilidade de cura.

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 GABE, C; ALMEIDA, D.R.; SIQUEIRA, L.O. **Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009; 31(2): 74-79
- 2 LAMEGO, R.M. *et al.* **Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(2):108-115
- 3 BRAND, H. *et al.* **Leucemia de células T do adulto**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009
- 4 LICÍNIO, M.A.; SANTOS DA SILVA, M.C. **Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mielóide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(6):476-481
- 5 NORONHA, E.P. *et al.* **Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference Center in Maranhão, northeastern Brazil**. São Paulo Med J. 2011;129(6):392-401
- 6 FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. **Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas**. J Bras Patol Med Lab. 2004;40(2):91-98
- 7 FOÁ, R.; CHIARETTI, S.; GNARINI, A.; VITALE, A. **Adult acute lymphoblastic leukemia**. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(Supl.2):41-47
- 8 CORNELL, R.F.; PALMER, J. **Adult acute leukemia**. Disease-a-month.2012;58(4):219- 239
- 9 WOOD, W.A.; LEE, S.J. **Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults**. Blood. 2011;117:5803-5815
- 10 LONGO, D.L. **Cânceres de células linfóides**. In_____. Harrison Medicina Interna. 17ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2008. cap. 105, p. 687-699
- 11 LEAL, C.H.S; WÜNSCH FILHO, V. **Mortalidade por leucemias relacionada àIndustrialização**. Rev Saúde Pública. 2002;36(4):400-8
- 12 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância**. – Rio de Janeiro: Inca, 2011
- 13 SANDLER, D.P.; ROSS, J.A. **Epidemiology of acute leukemia in children and adults**. Seminars in Oncology. 1997;24(1):3-16

- 14 ZERBINI, M.C.N. *et al.* **World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008**: major changes from the 3rd edition, 2001. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(1):66-73
- 15 SHAFFELL, R.; SIMÕES, B.P. **Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva.** *Rev Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(Supl. 1):52-58
- 16 INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Leucemia Linfóide Aguda em adulto.** *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(3):309-312
- 17 JOINT TRIAL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG – E E2993). **Description of Protocol changes.** Medical Research Council Acute Lymphoblastic leukemia Trial XII (UKALL XII). Medical Research Working Party on Leukemia in adults, 2006
- 18 HOELZER, D. *et al.* **Acute Lymphoblastic Leukemia.** *Hematology.* 2002. 162-192
- 19 FIELDING, A. **The Treatment of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia.** *Hematology.* 2008. 381-389
- 20 CHANG, H.Y. *et al.* **Causes of death in adults with acute leukemia.** *Medicine.* 1976, 55(3):259-268
- 21 SILVA, D.B.; POVALUK, P. **Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual.** *Arq Catarin Med.* 2000; 29:1-4
- 22 KAKIHANA, K.; OHASHI, K.; AKIYAMA. **Pulmonary complications caused by acute leukemia.** *Journal of Coagulations Disorder,* 2010