



Sinopse

LLC - Leucemia Linfóide Crónica

A Leucemia Linfóide Crónica (LLC B) é uma doença linfoproliferativa crónica que se caracteriza pela acumulação de linfócitos pequenos no sangue, medula óssea, gânglios linfáticos e baço. O Linfoma Linfocítico tipo LLC é a mesma doença mas com envolvimento predominante do baço e dos gânglios.

A mediana da idade ao diagnóstico da LLCB é de 71 anos, sendo a relação de 1.3/1 entre homens e mulheres.

Nos últimos anos a esperança média de vida tem vindo a aumentar.

A evolução da doença é portanto relativamente lenta muitas vezes com fases estáveis e que não necessitam de tratamento. Muitos doentes que estão diagnosticados não irão fazer tratamento durante toda a vida. Estima-se que cerca de 40% dos doentes nunca serão tratados. Após o tratamento os doentes usualmente ficam vários anos até que precisem de fazer um novo tratamento (2ª linha) e este tratamento de 2ª linha é sempre menos eficaz do que o anterior.

A LLC B provoca imunodeficiência muito marcada sendo as infeções uma causa frequente de morte dos doentes.

Fisiopatologia

Presentemente crê-se que a célula da LLCB tem as características de uma célula B memória, embora cerca de 50% dos casos de LLCB têm células que não sofreram mutação do no gene das Ig VH.

Verifica-se existirem anomalias na regulação da apoptose, tornando as células mais resistentes a este mecanismo, relação com o microambiente,



mecanismos de sobrevivência celular e sinalização celular que favorecem a perpetuação das células da LLC.

Alterações genómicas na LLC B são características e demonstram uma evolução clonal ao longo da doença e há alterações que se associam a mecanismos genómicos de resistência aos tratamentos (Mutação TP53 e del17p)

O diagnóstico de LLC B segundo os critérios do NCI WG

a) Linfócitos no SP superiores a 5.000 por microL e que tenham um fenótipo típico de LLC B como CD19, CD20, C23 e CD5 positivos, sem outros marcadores T e com Ig's de superfície de baixa densidade.

b) Na MO linfócitos > 30%

Diagnóstico diferencial outras síndromes linfoproliferativos crónicos (LNH da zona marginal, LNH de células do manto, Leucemia de prolinfócitos, leucemia de tricoleucócitos...): O diagnóstico diferencial assenta nas características clínicas, morfológicas e essencialmente nas especificidades fenotípicas.

Prognóstico

Várias características condicionam o prognóstico da doença. A extensão (estadio), a presença ou não de mutações como a do gene das cadeias das imunoglobulinas, a existência de características genómicas como a mutação TP52 e a de 17p, a idade do doente e a presença de morbilidades, condicionam o prognóstico quer pelo comportamento das células da LLC face aos tratamentos, quer pela dificuldade do doente em cumprir os tratamentos que são mais efectivos

Tratamento

Perto de 35% dos doentes com LLC B nunca vão precisar de tratamento. Cerca de um terço dos doentes necessitam de começar o tratamento logo após o diagnóstico e os restantes irão, durante a evolução da doença, necessitar de tratamento a qualquer altura.

São indicações para tratar, a presença de sintomas constitucionais, a evidência de falência medular (estadio C de Binet ou III e IV de RAI) , a



existência de esplenomegalia maciça (> 6cm), progressiva ou sintomática, o aumento de contagem de linfócitos > 50%, em dois meses ou TDL <6 meses, a existência de anemia e/ou trombocitopenia autoimune não responsiva a tratamento com corticoides e a verificação de infeções de repetição.

Tipos de tratamentos disponíveis / Guias para o tratamento (ESMO)

Existem recomendações terapêuticas elaboradas por grupos de estudo da LLC B que refletem o conhecimento derivado dos estudos clínicos realizados e que são adaptadas para a prática clínica.

Têm surgido nos últimos anos novos medicamentos com base no conhecimento dos mecanismos de regulação celular presentes na LLC B. Os mais recentemente aprovados são os inibidores de tirosina cinases e de BCL2.

Depois de muitos anos limitados aos tratamentos citorredutores que pouco influenciavam a sobrevivência, como a monoterapia com alquilantes, clorambucilo ou ciclofosfamida, ou estes fármacos combinados com corticosteroides.

A introdução de rituximab associado a fludarabina (FR), ou com ciclofosfamida (FCR), veio revolucionar a nossa perspetiva em relação ao tratamento da LLC B.

Será possível a cura?

Várias combinações estão a ser testadas com o objetivo de induzir o maior número de RC com DRM- para tentar perceber se esse estado de doença indetetável poderá corresponder ao estado de cura da doença, pelo menos para um grupo de doentes.

No entanto este tipo de abordagem, com terapêuticas combinadas comporta uma toxicidade elevada no imediato e ainda desconhecida a longo prazo.

Outro grande óbice, além das toxicidades, para este tipo de tratamentos é o seu elevado custo



o que põe muitas reservas ao seu uso em larga escala na prática clínica.

Sem dúvida que estamos numa fase do conhecimento que nos faz acreditar que poderemos vir a curar doentes com LLC B.