

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

RAFAELLA CRISTINA OLIVEIRA SILVA DE ARAÚJO

**EOSINOFILIA – UM ACHADO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA NAS
LEUCEMIAS MIELÓIDE CRÔNICA (LMC), MIELOMONOCÍTICA
AGUDA COM EOSINOFILIA (LMA M4-Eos) E EOSINOFÍLICA
CRÔNICA (LEC)**

RECIFE

2017

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

RAFAELLA CRISTINA OLIVEIRA SILVA DE ARAÚJO

**EOSINOFILIA – UM ACHADO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA NAS
LEUCEMIAS MIELÓIDE CRÔNICA (LMC), MIELOMONOCÍTICA
AGUDA COM EOSINOFILIA (LMA M4-Eos) E EOSINOFÍLICA
CRÔNICA (LEC)**

Monografia apresentada ao Centro de
Capacitação Educacional, como exigência
do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em
Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Melo Ferreira da
Silva

Orientador: Dr. Chefas Silva Guedes

**RECIFE
2017**

A663e

Araújo, Rafaella Cristina Oliveira Silva de

Eosinofilia : um achado de importância clínica nas leucemias mielóide crônica (LMC), mielomonocítica aguda com eosinofilia (LMA M4-Eos) e eosinofílica crônica (LEC) / Rafaella Cristina Oliveira Silva de Araújo. – Recife : Ed. do Autor, 2017.
36f. : il.

Orientadora: Profª. Drª. Karla Melo Ferreira da Silva.

Monografia (Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa. Centro de Capacitação Educacional.

Resumo em português e inglês.

Inclui referências.

Inclui anexos.

1. LEUCEMIA – DIAGNÓSTICO. 2. LEUCEMIA – TERAPÊUTICA. 3. LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA – TRATAMENTO. 4. LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA – TRATAMENTO. 5. FARMACOS E MEDICAMENTOS – USO TERAPÊUTICO. 6. SANGUE – DOENÇAS – PESQUISA. I. Silva, Karla Melo Ferreira da. II. Título.

CDU 616.155.392

CDD 616.15

PeR – BPE 17-673

Ficha catalográfica elaborada pelo técnico bibliotecário.

RAFAELLA CRISTINA OLIVEIRA SILVA DE ARAÚJO

**EOSINOFILIA – UM ACHADO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA NAS
LEUCEMIAS MIELÓIDE CRÔNICA (LMC), MIELOMONOCÍTICA
AGUDA COM EOSINOFILIA (LMA M4-Eos) E EOSINOFÍLICA
CRÔNICA (LEC)**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e
Hemoterapia Laboratorial.

Recife, 13 de Maio de 2017.

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia, primeiramente a Deus.

Dedico também ao meu esposo, a minha família e aos meus filhos de quatro patas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por tudo que possuo em minha vida: família, saúde, trabalho e estudos e por todas as oportunidades concedidas diariamente.

Agradeço aos meus pais por terem aceito, em espírito, a tarefa de me dar à vida, de me educar, acompanhar o meu crescimento e, sobretudo, pela orientação para seguir um bom caminho.

Agradeço em especial à minha mãe, que mesmo diante das maiores dificuldades impostas pela vida, pela aridez do caminho que, por muitas vezes, teimou em querer desviar o foco, não desistiu de mim e não me deixou fraquejar: sempre confiou em meu potencial e não mediu esforços para que pudesse concluir o ensino superior e alcançar os meus objetivos.

Agradeço, também em especial, com muito amor e carinho, ao meu esposo, que me apoia desde a conclusão da graduação e está sempre disposto a proporcionar a realização dos meus projetos e sonhos, sem pesares, sem cobranças e, sobretudo, segurando sempre a minha mão e caminhando ao meu lado, dedicando seu amor, atenção e paciência.

Agradeço às minhas irmãs, que sempre estiveram comigo, apoiando minhas decisões e dando o suporte necessário.

Agradeço aos meus orientadores, Professora Karla Melo e ao Dr. Chefas Guedes, pelo ensinamento diário, pela paciência e pelo tempo disponibilizado para me auxiliar na conclusão de mais este projeto: a Pós-Graduação.

EPÍGRAFE

“Todos os seus sonhos podem se tornar realidade se você tem coragem para
persegui-lo”.

Walt Disney, desenhista e empreendedor.

RESUMO

Sabe-se que eosinofílias são caracterizadas pela alteração quantitativa dos eosinófilos no sangue, sem depender da contagem global de leucócitos, caso a contagem de eosinófilos seja superior a $500/\text{mm}^3$ de sangue. As neoplasias que apresentam eosinofílias em algum estágio da doença são a leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia mielomonocítica aguda eosinofílica (LMA – M4 Eos) e leucemia eosinofílica crônica (LEC), ambas apresentando quadros de eosinofílias associadas ao comprometimento medular e a resposta ao tratamento com quimioterápicos. Na LMC a eosinofilia faz parte do clone neoplásico, ou seja, está associada à proliferação a nível medular. Nos casos de LEC, são observados quadros de eosinofilia persistente, com prevalência eosinofílica superior a 1.500 eosinófilos/ mm^3 de sangue, além de lesões cardíacas, presença de blastos no sangue periférico e proliferação a nível medular. A LMA M4-Eos é caracterizada pela presença de componente clonal da linhagem monocítica, apresentando de 20% a 80% de blastos na medula óssea, com valores quantitativos de monócitos acima de 5.000 monócitos/ mm^3 no sangue periférico, associado com eosinofilia relativa e absoluta. Esta monografia teve por objetivo relacionar a eosinofilia a processos neoplásicos, principalmente nas Leucemias Mielóide Crônica, Mielomonocítica aguda com eosinofilia e Eosinofílica Crônica. Foi realizada uma revisão de literatura, com ênfase na associação da eosinofilia de ocorrência em processos neoplásicos, enfocando a leucemia mielóide crônica e a leucemia eosinofílica crônica, considerando sua importância clínica deste achado laboratorial. Em todo caso, há certa carência de estudos atuais que possam apontar causas e fatores que associem a eosinofilia às condições neoplásicas, com maiores detalhes, bem como relatos de casos e referencial para abordagens e realização de pesquisas e no interesse de publicação de artigos científicos e periódicos que possam auxiliar no entendimento da classe, acerca de prognóstico, diagnóstico, evolução de casos e tratamentos dos processos neoplásicos abordados associados à eosinofilia.

Palavras-chave: Eosinofilia. Leucemia mielóide crônica. Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia. Leucemia eosinofílica crônica. Diagnóstico de leucemias. Tratamento de leucemias com eosinofilia. Fármacos e eosinofilia.

ABSTRACT

It is known that eosinophilia is characterized by the quantitative alteration of eosinophils in the blood, without depending on the overall leukocyte count, if the eosinophil count is greater than 500 / mm³ of blood. Neoplasms that present eosinophilia at some stage of the disease are chronic myeloid leukemia (CML), acute myelomonocytic leukemia (AML - M4 Eos) and chronic eosinophilic leukemia (CEL), both of which present eosinophilic conditions associated with spinal cord involvement and response to Treatment with chemotherapeutic agents. In the CML eosinophilia is part of the neoplastic clone, that is, it is associated with proliferation at the medullary level. In cases of ECC, persistent eosinophilia, with eosinophilic prevalence of more than 1,500 eosinophils / mm³ of blood, and cardiac lesions, presence of blasts in the peripheral blood and proliferation at the medullary level are observed. LMA M4-Eos is characterized by the presence of a clonal component of the monocytic lineage, presenting from 20% to 80% of blasts in the bone marrow, with quantitative values of monocytes above 5,000 monocytes / mm³ in the peripheral blood, associated with relative and absolute eosinophilia . This monograph aimed to relate eosinophilia to neoplastic processes, especially in Chronic Myeloid Leukemias, acute myelomonocytic with eosinophilia and Eosinophilic Chronic. A literature review was carried out, with emphasis on the association of eosinophilia with occurrence in neoplastic processes, focusing on chronic myeloid leukemia and chronic eosinophilic leukemia, considering its clinical importance of this laboratory finding. In any case, there is a lack of current studies that can point out causes and factors that associate eosinophilia with neoplastic conditions, with more details, as well as case reports and referential for approaches and research and in the interest of publishing scientific articles and Journals that may help in understanding the class, about prognosis, diagnosis, case evolution and treatments of the neoplastic processes addressed associated with eosinophilia.

Key words: Eosinophilia. Chronic myeloid leukemia. Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia. Chronic eosinophilic leukemia. Diagnosis of leukemias. Treatment of leukemias with eosinophilia. Drugs and eosinophilia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	Eosinófilo visualizado em microscópio óptico com aumento de 100x -----	18
Figura 02	Hematopoese -----	19
Figura 03	Hematopoese -----	20
Figura 04	Formação do Cromossomo Philadelphia -----	23
Figura 05	Leucemia mielóide crônica com predominância de Eosinófilos e blastos de origem mielóide -----	24
Figura 06	Bastonete de Auer -----	26
Figura 07	Mieloblasto com vacuolização citoplasmática e Bastonete de Auer -----	26
Figura 08	Eosinofilia em diversos estágios maturativos na LMA M4-Eosinofílica -----	27
Figura 09	Anormalidade quantitativa e qualitativa – Eosinofilia na LMA M4-Eosinofílica -----	28
Figura 10	Proliferação de Eosinófilos em Síndrome hipereosinofílica ----	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Características neoplásicas das eosinoflias -----	30
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FA	Fase acelerada
FAB	Sistema Francês-Americano-Britânico de classificação
FB	Fase blástica
FC	Fase crônica
GM-CSF	Fator estimulador de crescimento granulocítico-macrofágico
IL	Interleucinas
LEC	Leucemia eosinofílica crônica
LLA	Leucemia linfoblástica aguda ou leucemia linfoblástica de célula T
LM	Leucemia mielóide
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMA M4-Eos	Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia
LMC	Leucemia mielóide aguda
LNC	Leucemia neutrofílica crônica
MBP	Proteína eosinofílica básica maior
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGFR-alfa	Fator de crescimento derivado de plaqueta - fração alfa
SHE	Síndrome hipereosinofílica

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 OBJETIVOS.....	16
1.2.1 Objetivo Geral	16
1.2.2 Objetivos Específicos	16
2 METODOLOGIA	17
3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	18
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS EOSINÓFILOS	18
3.2 EOSINOFILIA – CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS	21
3.3 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LMC	22
3.4 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LEC	24
3.5 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LM4 Eos	25
3.6 EOSINOFILIA ASSOCIADA À SHE	28
4 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXO A	36
DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS	

1 INTRODUÇÃO

Em condições fisiológicas ou como consequência às patologias de origem alérgica, parasitária ou neoplásica, o aumento do número de eosinófilos no sangue periférico é denominado eosinofilia, caracterizada pela alteração quantitativa dos eosinófilos no sangue, sem depender da contagem global de leucócitos, caso a contagem de eosinófilos seja superior a $500/\text{mm}^3$ de sangue (CHAUFFAILLE, 2010).

Nos casos das eosinofílias ocasionadas por fatores e condições de neoplasia, observa-se, em algum momento, a sazonalidade da eosinofilia a depender da condição neoplásica do indivíduo, bem como sua alteração quantitativa em decorrência ou resposta ao tratamento medicamentoso ou quimioterápico.

Segundo Oliveira (2007), as eosinofílias reacionais, neoplásicas e hereditárias podem apresentar desvio à esquerda (presença de bastonetes e/ou células mais jovens no sangue periférico).

Para os casos de eosinofílias de causas neoplásicas ou em resposta inflamatória às neoplasias, o uso de medicamentos e exposição a produtos tóxicos (quimioterápicos) podem desencadear aumento significativo da prevalência da eosinofilia, devido à perda do estímulo da produção de citocinas inflamatórias.

Considerando esta denominação, as eosinofílias sanguíneas podem ser classificadas, entre outros conceitos, como clonais, ou seja, as células envolvidas no processo de desenvolvimento da doença (mielóides), que apresentam características de malignidade, evoluem a partir de uma única célula anormal que, por sua vez, se multiplica de forma desordenada excessiva (FONTELONGA, 2002).

Juntamente aos casos de eosinofílias de origens neoplásicas, há conhecimento também da eosinofilia paraneoplásica. Este tipo de eosinofilia apresenta níveis elevados de eosinófilos em resposta ao processo metastático, que pode, também, ocorrer em decorrência de radioterapia. Desta forma, caracteriza-se uma eosinofilia temporária, no entanto, pode ocorrer proliferação eosinofílica primária, sem causa aparente ou por expansão clonal da célula-tronco hematopoiética (COUISSINIER, 2006).

As neoplasias que apresentam eosinofílias em algum estágio da doença são a leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia mielomonocítica aguda eosinofílica (LMA

– M4 Eos) e leucemia eosinofílica crônica (LEC), ambas apresentando quadros de eosinofilias associadas ao comprometimento medular e a resposta ao tratamento com quimioterápicos.

1.1 JUSTIFICATIVA

Atualmente os eosinófilos não recebem a importância devida por parte de alguns profissionais do serviço de saúde e, com isso, se faz necessário realizar a verificação do estágio de maturação destas células numa análise qualitativa, bem como sua análise quantitativa, no que diz respeito à verificação do hemograma.

Na rotina laboratorial, principalmente em hospitais de grande demanda, ao serem verificadas eosinofílias em exames de rotina, geralmente associa-se este achado a quadros de processos alérgicos ou doenças respiratórias.

No laboratório do Hospital de Câncer de Pernambuco, observa-se certa frequência de eosinofílias em decorrência dos processos neoplásicos os quais acometem os indivíduos, associados ao tratamento por quimioterapia, onde, no decorrer da evolução da doença com tratamento medicamentoso, encontram-se eosinofílias que, a depender, do caso específico do paciente, pode ser associada clonalidade da doença, estadiamento, evolução ou resposta aos medicamentos de tratamento e/ou paliativos e, com isso, deve-se fazer a investigação clínica com finalidade diagnóstica.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Relacionar a eosinofilia a processos neoplásicos, com ênfase na Leucemia Mielóide Crônica, Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia e Leucemia Eosinofílica Crônica.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os eosinófilos;
- Identificar e caracterizar as eosinofilias de acordo com sua origem;
- Associar e descrever o quadro de eosinofilia à leucemia mielóide crônica (LMC) e suas principais características;
- Associar e descrever o quadro de eosinofilia à leucemia eosinofílica crônica (LEC) e suas principais características;
- Associar e descrever o quadro de eosinofilia à leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia (LMA M4-Eos) e suas principais características.
- Associar e descrever o quadro de eosinofilia associada à síndrome hipereosinofílica (SHE)

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, com ênfase na associação da eosinofilia de ocorrência em processos neoplásicos, enfocando a leucemia mielóide crônica e a leucemia eosinofílica crônica, considerando sua importância clínica deste achado laboratorial.

Com a finalidade de elaborar e realizar a fundamentação teórica, foram realizadas pesquisas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos, como a base de dados do Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), Atlas *online* e manuais de publicação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Foram utilizadas as palavras-chave: Eosinofilia. Leucemia mielóide crônica. Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia. Leucemia eosinofílica crônica. Diagnóstico de leucemias. Tratamento de leucemias com eosinofilia. Fármacos e eosinofilia.

Na abrangência da pesquisa, foram considerados os artigos de referência publicados entre 2000 e 2016, incluindo resultados publicados em português e em línguas estrangeiras (inglês e espanhol), bem como periódicos publicados no mesmo período, Atlas *online* e livros utilizados na Academia.

Foi utilizada uma análise exploratória nas bases de dados disponíveis *online* para reconhecimento dos artigos de interesse à elaboração da revisão de literatura, de interesse geral, bem como manuais e legislações aplicadas ao tema descrito.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS EOSINÓFILOS

Os eosinófilos são células do sistema imune responsáveis pela resposta à ação parasitária, bem como infecções e reações inflamatórias desempenhando um papel fundamental juntamente aos mastócitos (células do tecido conjuntivo). São chamados de granulócitos por possuírem grânulos aderidos à sua superfície, contendo histamina e heparina (Figura 01) (OLIVEIRA, 2007).

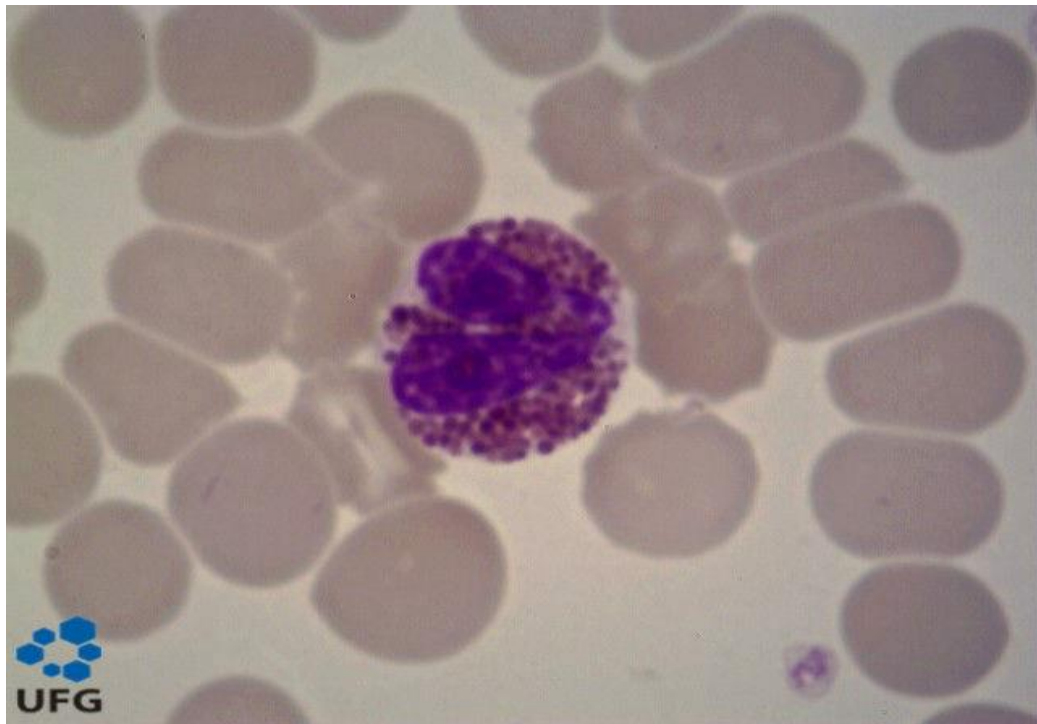


Figura 01. Eosinófilo visualizado em microscópio óptico com aumento de 100x
Fonte: Universidade Federal de Goiás. 2016

Os eosinófilos possuem a capacidade de lisar parasitas devido ao seu conteúdo lítico, juntamente às reações mediadas por Imunoglobulinas E (IgE), podendo ser observadas nas alergias e processos de cicatrização e, desta forma, acentuam atividades que podem intensificar quadros de asma e dano ao tecido das vias aéreas (OLIVEIRA, 2007).

Esses grânulos são formados por peroxidases e proteínas conhecidas como “proteína eosinofílica básica maior” (MBP), que constitui a maior parte dos grânulos formados por outras proteínas que tem por função a lise/destruição de parasitas.

Aparecem no sangue periférico cerca de oito dias após a sua formação na medula óssea, após um processo chamado hematopoese, como descrito nas Figuras 02 e 03, originando-se a partir de células mediadoras CD34 positivas, após estímulo de citocinas (interleucina-3 IL3, IL5 e fator estimulador de crescimento granulocítico-macrofágico – GM-CSF), e possuem tempo de meia-vida (presentes no sangue periférico) de 8 a 12 horas, que pode aumentar para até 13 dias caso seja ativado (LACY, 2004).

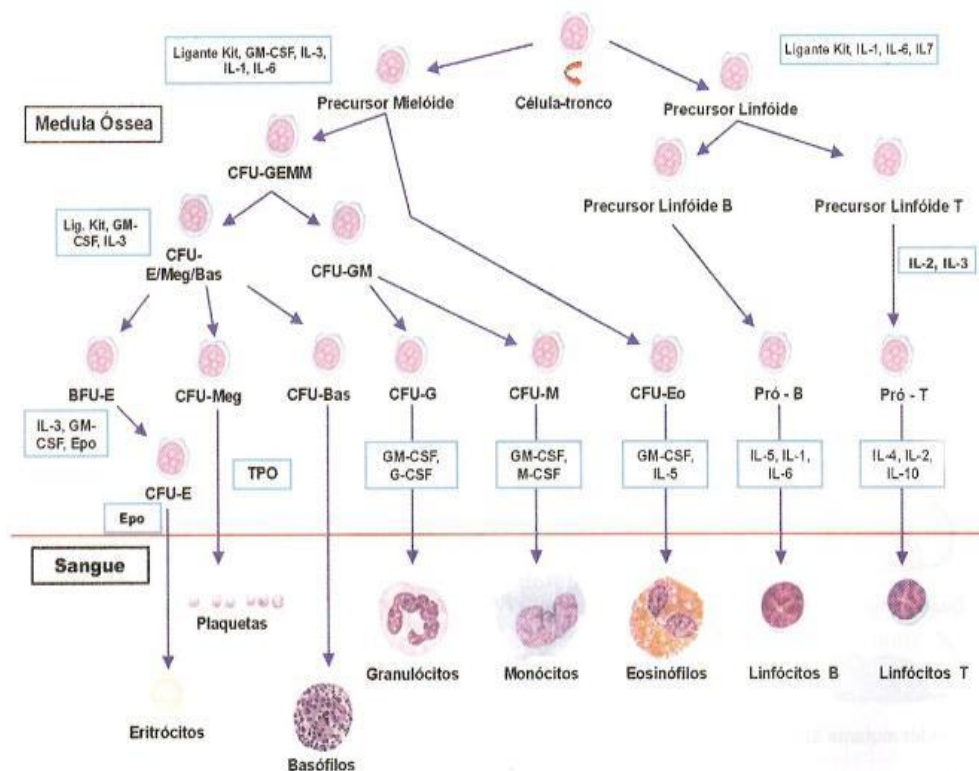


Figura 02. Hematopoese

Fonte: Ebah – Comunidade Acadêmica, 2013.

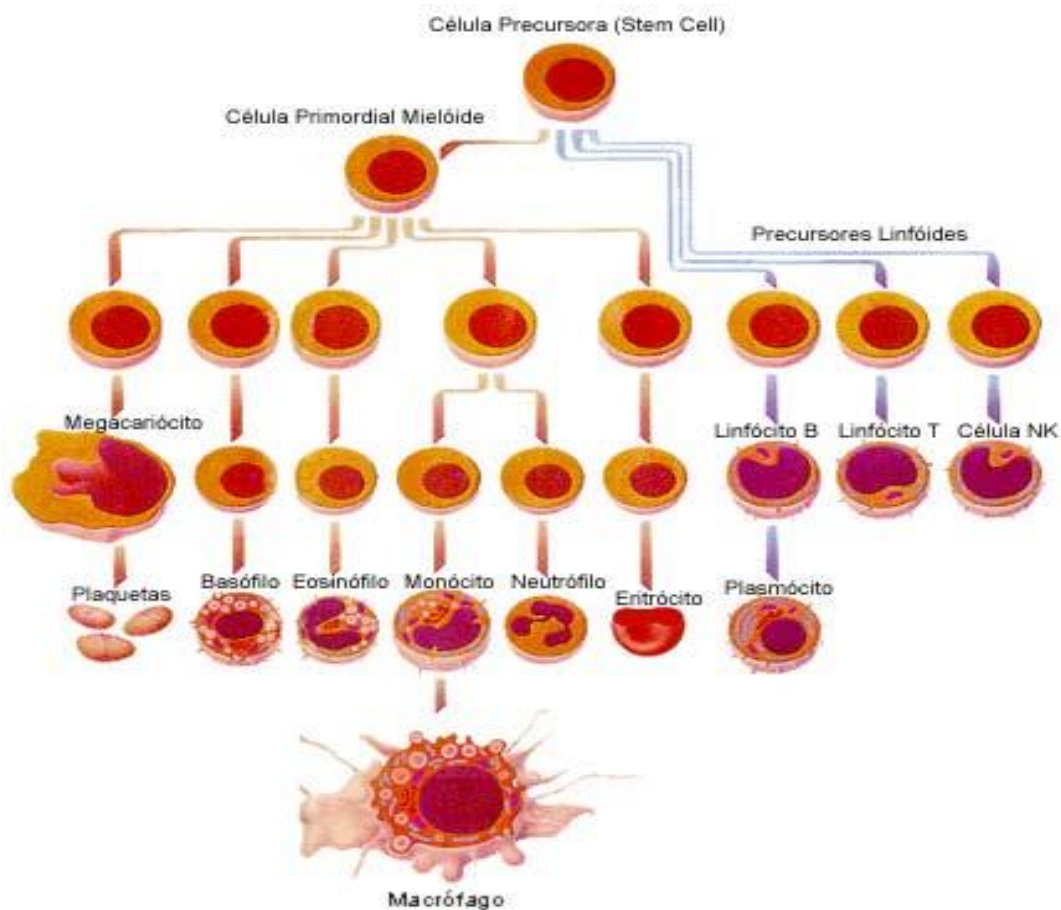


Figura 03. Hematopoese

Fonte: INCA – Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde. 2017.

Ao final do processo da hematopoese, os eosinófilos migram para os tecidos, trato gastrointestinal, órgãos hematopoiéticos, timo e glândulas mamárias, onde permanecem em atividade e, posteriormente, entram em apoptose (destruição celular) e são eliminados/digeridos pelos macrófagos.

Em condições normais, o eosinófilo compõe cerca de 4% das células presentes na medula óssea, variando entre 1% e 6% no sangue periférico de acordo com a contagem absoluta dos granulócitos, apresentando valores relativamente mais baixos pela manhã, podendo aumentar no período da tarde à medida que os níveis de estrógenos diminuem no decorrer do dia (OLIVEIRA, 2007).

De acordo com Couissinier (2006), após a ativação uma característica marcante que os eosinófilos passam a apresentar é a presença de mais dois lóbulos em seu núcleo, além da diminuição da densidade, aumento da síntese de leucotrienos, aumento do tempo de vida médio, aumento da produção de citocinas e aumento da capacidade de migração para tecidos.

Desta forma, considera-se que a ativação do eosinófilo é um processo contínuo, no qual a célula sofre alterações de maneira simultânea para sair do estado inicial de célula circulante, com a finalidade de migrar para os tecidos (COUISSINIER, 2006).

Segundo Oliveira (2007), a prevalência dos eosinófilos na corrente sanguínea, em indivíduos com condições normais de saúde, varia entre 1% a 6%, onde a sua presença significativa no sangue periférico, detectada através do hemograma, é chamada de eosinofilia, que podem ser reacionais ou de caráter neoplásico.

3.2 EOSINOFILIAS – CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS

De acordo com Chauffaille, em seu trabalho publicado em 2010, quadros de eosinofilia são comuns na prática clínica, principalmente quando são considerados valores aumentados entre 500 e 1000 eosinófilos/mm³ de sangue, indicando a presença de doença parasitária, resposta às reações alérgicas ou reação a medicamentos.

Segundo Falcão (2000), valores superiores a 1000 eosinófilos/mm³ podem ocorrer devido a doenças do tecido conjuntivo, infecções e doenças hematológicas de origem neoplásicas, como leucemias mielóides (linhagem mielóide que dá origem aos monócitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, megacariócitos e plaquetas, eosinófilos e eritrócitos).

As leucemias são doenças neoplásicas de origem hematológicas, que apresentam como característica principal a proliferação anormal de uma ou mais linhagens hematopoiéticas, onde a diferenciação celular encontra-se afetada por diversos fatores, originando populações monoclonais em processo de diferenciação (SBANO, 2011).

Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS, 2008), a clonalidade do eosinófilo pode ser evidenciada a partir das características fisiopatológicas das doenças neoplásicas de origem mielóide e linfóide associadas à eosinofilia, bem como suas alterações genéticas e moleculares.

São observadas mudanças nos receptores alfa no fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR alfa) e nos receptores beta para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR beta), bem como receptores beta de fator de crescimento de fibroblastos (PDGFR1), caracterizando a LEC (OMS, 2008).

Em 1999 Sawyers descreveu a leucemia mielóide crônica (LMC) como uma doença clonal de caráter maligno que apresenta uma fase crônica (FC), com proliferação excessiva da linhagem mielóide granulocítica, com surgimento de eosinofilia, seguida da fase denominada acelerada (FA), onde há perda progressiva da diferenciação celular, resultando em um quadro de leucemia aguda com a fase blástica (FB).

Rearranjos acometendo o braço curto do cromossomo 8, 8p11, gene receptor de FGFR1, denominados de síndrome 8p11, tais como t(8;13)(p11;q12), t(8;9)(p11;q32-q34) e t(6;8)(q27;p11), são caracterizados por comprometer as células-tronco multipotente das linhagens linfóide e mielóide e, embora a eosinofilia observada seja desencadeada na fase crônica da doença com tempo de duração relativamente curto, a neoplasia pode evoluir para LMA M4 Eos, linfoma ou leucemia linfoblástica de célula T (LLA), em até dois anos após o diagnóstico inicial (TEFFERI, 2006).

As neoplasias mielo e linfoproliferativas associadas a tais rearranjos constituem alterações raras onde há cronicidade da proliferação da linhagem mielóide, alterações no sangue periférico e na medula óssea, além de lesão tecidual a partir da liberação de citocinas pelos grânulos eosinofílicos, ocasionando sintomas como prurido e esplenomegalia (aumento do tamanho do baço), bem como alterações do trato gastrointestinal e do coração (CHAUFFAILLE, 2010).

Contudo, de acordo com Bortolheiro & Chiattonne (2008) a liberação de estímulos efetores da proliferação celular e inibidores de apoptose, levam à oncogênese inicial da LMC.

3.3 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LMC

A LMC é uma doença mieloproliferativa que ocorre com uma incidência anual de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55

anos. De acordo com dados publicados pelo Ministério da Saúde em 2014, no Brasil, no ano de 2012, foram registradas cerca de 81 mil sessões de quimioterapia aplicadas ao tratamento de LMC do adulto.

Uma das características de diagnóstico da LMC é a presença do Cromossomo Philadelphia, que se origina a partir da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, levando a formação de um novo gene específico: a BCR-ABL (Figura 04).

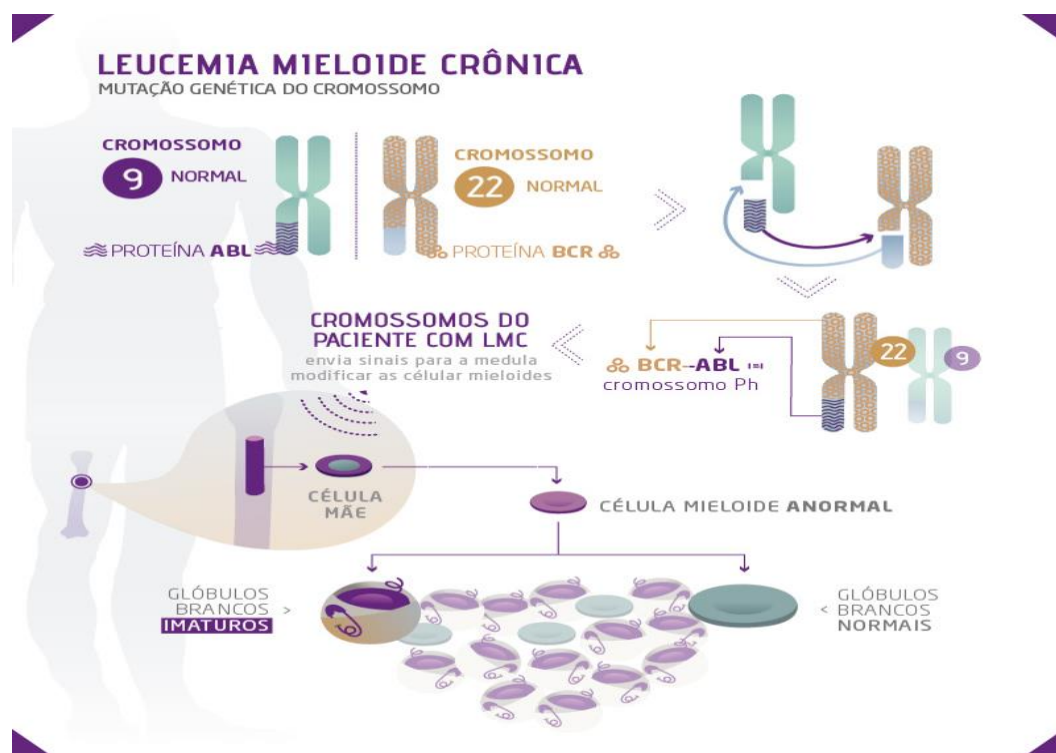


Figura 04. Formação do Cromossomo Philadelphia
Fonte: Instituto Vencer o Câncer, 2016.

Contudo, há os casos de LM que são caracterizadas por não apresentarem o Cromossomo Philadelphia e, portanto, são chamadas de leucemias Philadelphia-negativas (Ph-negativas), de frequência menor na população, (SAWYERS, 1999)

A LMC Ph-negativa apresenta comportamento semelhante ao da leucemia mielóide crônica, leucemia neutrofílica crônica (LNC) e leucemia eosinofílica crônica (LEC).

Sabe-se que cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com LMC (Figura 05) encontram-se na fase crônica da doença, e deste total entre 20 e 45% não

apresentam sintomatologia característica da doença, entretanto podem ser observados quadros de leucocitose com desvio à esquerda de células granulocíticas, especialmente eosinófilos e basófilos (BOLLMANN & DEL GIGLIO, 2011).



Figura 05. Leucemia mielóide crônica com predominância de Eosinófilos e blastos de origem mielóide

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia, 2016.

Considerando os casos de LMC associados à quadros de eosinofilia, alguns pacientes diagnosticados com LMC evoluem para a FA da doença, onde podem ser observados a presença de blastos, promielócitos, basófilos e eosinófilos na medula óssea e no sangue periférico, acompanhado de esplenomegalia e leucocitose, entretanto é após a fase acelerada que os achados se agravam para a fase blástica seguidos de eosinofilia (VIANNA & ALMEIDA, 2006).

3.4 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LEC

A leucemia eosinofílica crônica (LEC) é caracterizada por mielo ou linfoproliferação, ou seja, pode apresentar características de LEC, leucemia mielóide

aguda (LMA) ou ainda linfoma associado à eosinofilia persistente, podendo ser observados valores acima de 1.500 eosinófilos/mm³ de sangue e, a nível molecular, apresentar rearranjos dos PDGFR alfa, PDGFR beta e PDGFR1 e pode não apresentar cromossomo Philadelphia (BRASILEIRO & GUIMARÃES, 2008).

Nos casos de LEC, o maior acometimento é de indivíduos adultos entre 30 e 60 anos de idade, apresentando quadro de eosinofilia clonal. O hemograma do indivíduo apresenta-se com eosinofilia acentuada, de característica clonal, entre 20.000 a 80.000 eosinófilos/mm³ de sangue, onde os eosinófilos encontram-se degranulados e vacuolizados e, ainda, com hipersegmentação nuclear.

Juntamente à eosinofilia acentuada, observa-se um quadro de esplenomegalia com dano tecidual devido à ação da citocinas liberadas pelos grânulos eosinofílicos. À nível medular, a medula óssea apresenta um quadro de hiperplasia mielóide, infiltrada por eosinófilos e, no pior dos casos, podem ser encontrados blastos eosinofílicos.

Molecularmente, as alterações citogenéticas mais comuns são a trissomia do cromossomo 8 e translocações envolvendo o oncogene na região 5q31-35 (FAILACE, 2009)

3.5 EOSINOFILIA DE ORIGEM NEOPLÁSICA ASSOCIADA À LMA-M4 EOS

A leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia (LMA M4-Eos) é caracterizada pela presença de componente clonal da linhagem monocítica, apresentando de 20% a 80% de blastos na medula óssea, com valores quantitativos de monócitos acima de 5.000 monócitos/mm³ no sangue periférico, associado com eosinofilia relativa e absoluta (UFG, 2016).

Na LMA M4-Eos, alguns blastos podem ser identificados com bastões de Auer, que são agrupamentos lisossomais em forma de agulhas, presentes no citoplasma das células imaturas nos casos de leucemias mielóides (Figura 06), entretanto outros achados típicos desta classe de leucemia são a presença de eosinofilia em vários estágios maturativos, conforme visualizado na Figuras 07 (UFG, 2016).

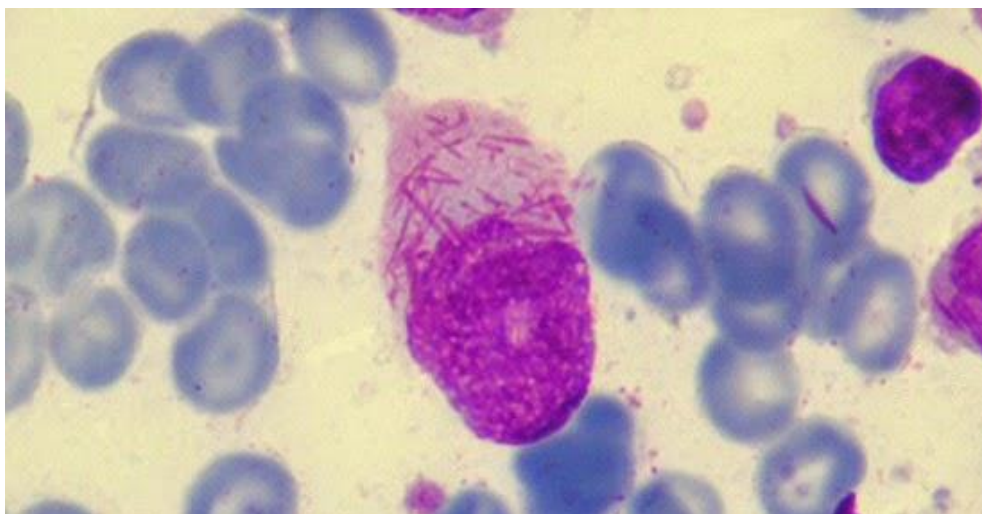


Figura 06. Bastonete de Auer
Fonte: Biomedicina Padrão, 2016.

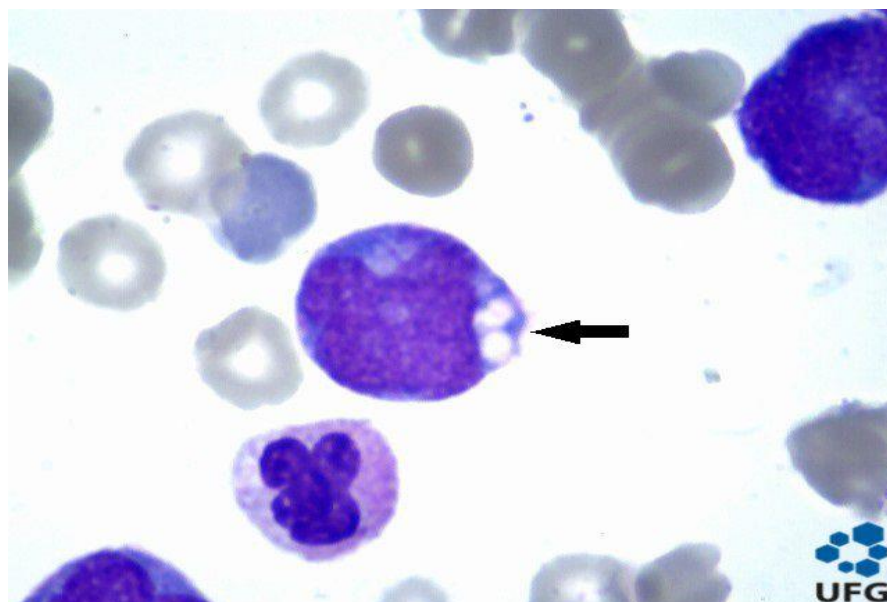


Figura 07. Mieloblasto com vacuolização citoplasmática e Bastonete de Auer
Fonte: Universidade Federal de Goiás, 2016.

Neste caso, os grânulos eosinofílicos apresentam-se maiores em tamanho, em comparação às células normais, com coloração roxo-violeta e com densidade maior que o normal ocasionando seu escurecimento nuclear, podendo apresentar hipersegmentação nuclear, com série neutrofílica escassa (UFG, 2016).

De acordo com a classificação da FAB (Sistema Francês-Americano-Britânico), sistema que define as diretrizes de classificação das leucemias mielóides, a LMA com Eosinofilia é classificada como M4 onde apresenta quadro associado de

eosinofilia, com alterações eosinofílicas quantitativas e qualitativas/células anormais – Figura 08 (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

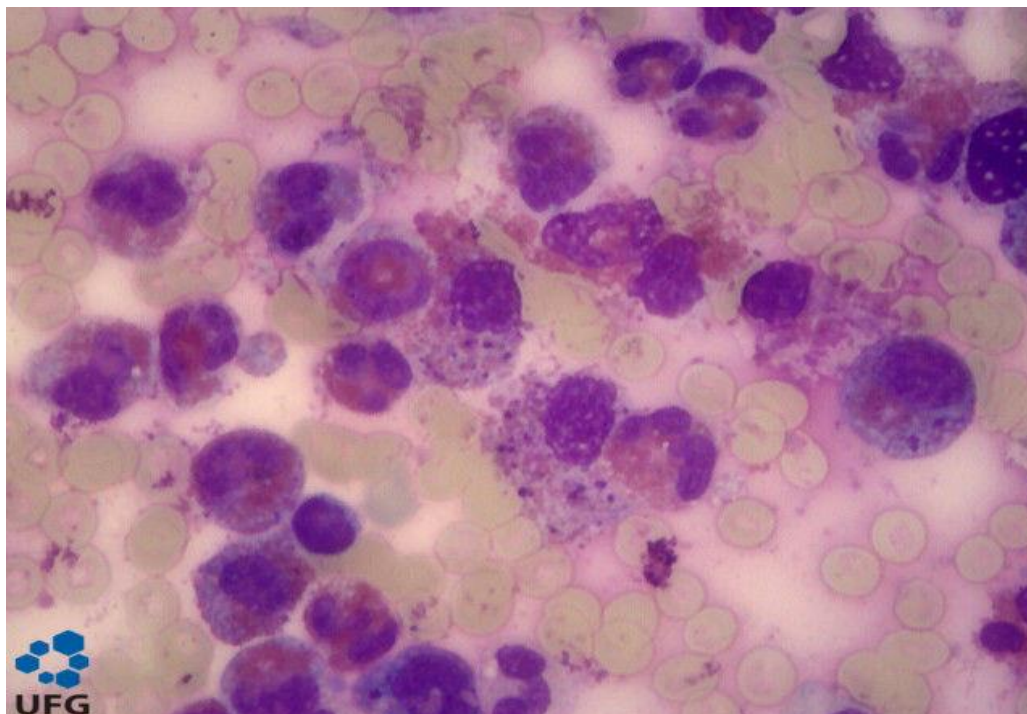


Figura 08. Eosinofilia em diversos estágios maturativos na LMA M4-Eosinofílica
Fonte: Universidade Federal de Goiás, 2016.

A LMA M4-Eos apresenta reação positiva para marcadores de antígenos de linhagem mielóide CD13 e CD33, bem como para a linhagem monocítica CD14, CD15 e CD11b. em comparação com outros tipos de leucemias mielóides agudas, a LMA M4-Eos apresenta maior prevalência em pacientes mais jovens, que apresentam leucocitose com boa resposta ao tratamento quimioterápico, com melhor prognóstico (FALCÃO & MARTINS, 2000).

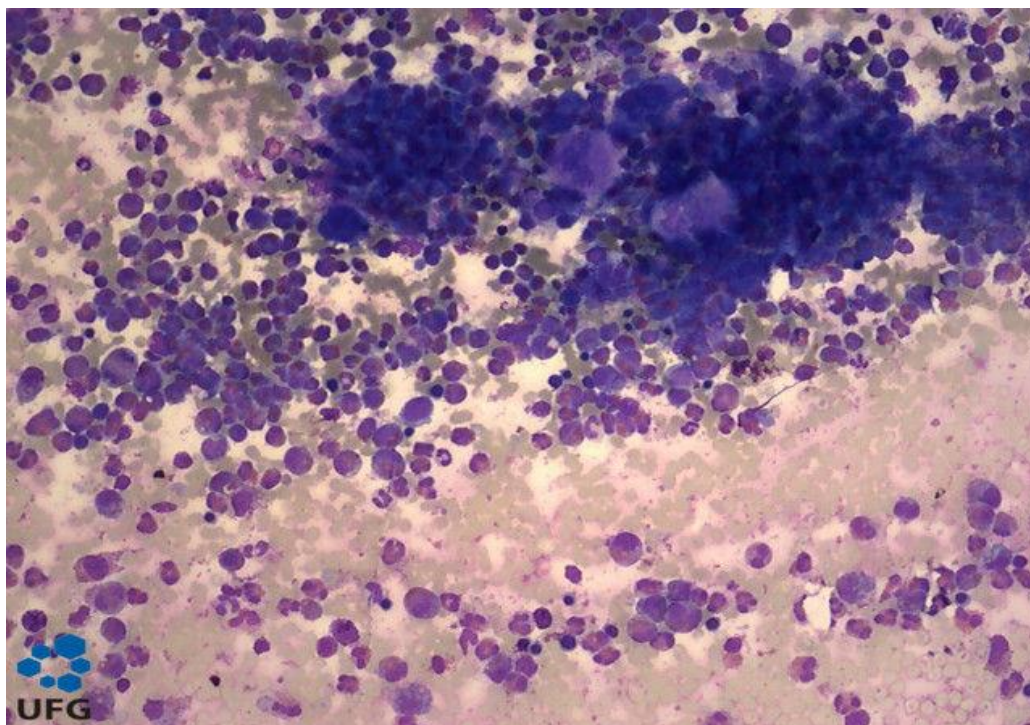


Figura 09. Anormalidade quantitativa e qualitativa – Eosinofilia na LMA M4-Eosinofílica

Fonte: Universidade Federal de Goiás, 2016.

3.6 EOSINOFILIA ASSOCIADA À SHE

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma doença de origem neoplásica, caracterizada por mieloproliferação e eosinofilia persistente sem causa aparente, por um período superior a seis meses. Nestes casos, as alterações observadas nos eosinófilos são quantitativas e qualitativas, com alterações citoplasmáticas e associações a lesões em vários órgãos, ocasionada pela infiltração eosinofílica e liberação de citocinas granulocíticas (JUNIOR et al., 2010).

A SHE pode se apresentar de duas formas distintas, variando de acordo com sua variação de células proliferadas que acarretam, conseqüentemente, na alteração quantitativa e qualitativa dos eosinófilos: SHE de origem mieloproliferativas e SHE linfocítica.

Segundo Roufosse et al. (2011), para que ocorra a caracterização da SHE se faz necessária a exclusão de causas secundárias, que possam ser confundidas com outras doenças e neoplasias, assim como a exclusão de anormalidades genéticas.

Nos casos de SHE, o diagnóstico usual apresenta três critérios fundamentais para caracterização desta doença: (1) eosinofilia persistente por mais de seis meses, com 1.500 eosinófilos/ mm^3 no sangue periférico, (2) exclusão de doenças secundárias que também possam causar quadros de eosinofilia, como doenças alérgicas, genéticas, parasitárias e reacionais e (3) reação de eosinofilia medular orgânica (DULOHERY et al., 2011).

De acordo com Duarte (2012), os eosinófilos circulantes no sangue periférico dos indivíduos que apresentam a SHE estão ativados, com aumento de atividade metabólica e toxicidade celular aumentada.

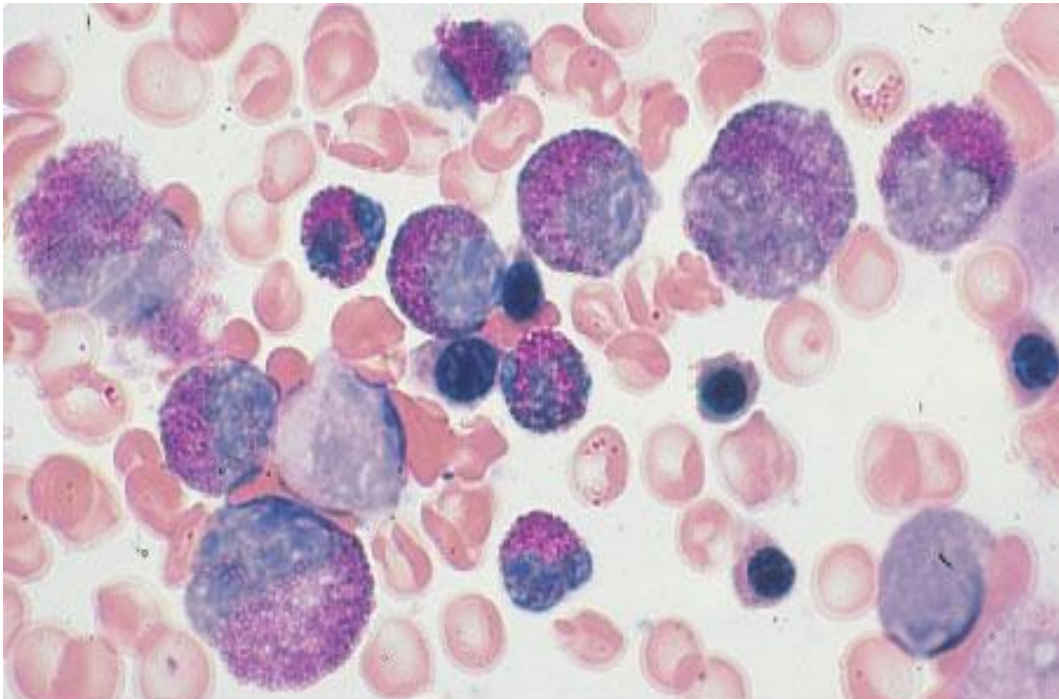


Figura 10. Proliferação de Eosinófilos em Síndrome hipereosinofílica.
Fonte: Access Medicine, 2012.

Tabela 01. CARACTERÍSTICAS NEOPLÁSICAS DAS EOSINOFILIAS

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS GERAIS
Neoplasia mielóide e linfoide com eosinofilia e anormalidades de PDGFR-alfa, PDGFR-beta ou FGFR1 (na qual se inclui a LEC com FIP1L1/ PDGFR-alfa)	Mielo ou linfoproliferação, com eosinofilia persistente, em geral >1.500/μL, infiltração orgânica por eosinófilos ou mastócitos, rearranjos envolvendo PDGFR-alfa, PDGFR-beta ou FGFR1, ausência do cromossomo Philadelphia (BCR/ABL1), presença de blastos na medula óssea (<20%) e elevação da triptase sérica e dos níveis de vitamina B12.
Leucemia eosinofílica crônica (LEC)	Eosinofilia persistente, >1.500/μL, endomiocardiofibrose, presença de blastos no sangue periférico ou na medula óssea (<20%), nenhum sinal de outras neoplasias mieloproliferativas crônicas ou de mielodisplasia e ausência de cromossomo Philadelphia (BCR/ABL1) e de alterações como rearranjos PDGFR-alfa, PDGFR-beta e FGFR1, inv(16) e t(16;16) ou t(5;12).
Síndrome hipereosinofílica idiopática (SHE)	Semelhante à leucemia eosinofílica crônica não especificada, mas sem a presença de blastos nem de clonalidade e com mais de seis meses de eosinofilia.
Eosinofilia nas neoplasias hematológicas	Pode estar presente na leucemia mielóide crônica ou aguda, nas neoplasias mieloproliferativas crônicas, no linfoma, na leucemia linfoide aguda, na síndrome mielodisplásica e na mastocitose.
Eosinofilia crônica idiopática	Sem doença subjacente, organomegalia ou marcador molecular e com curso estável.

Fonte: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010.

4 CONCLUSÃO

Diante dos achados obtidos a partir desta revisão de literatura, pode-se concluir que a eosinofilia apresenta importância crucial na investigação e diagnóstico de leucemias mielóides, sobretudo as leucemias mielóide crônica, eosinofílica crônica e mielomonocítica crônica, visto que as alterações qualitativas e quantitativas dos eosinófilos presentes no sangue periférico estão diretamente ligadas ao estadiamento, clonalidade e origem da proliferação medular.

Outra característica que pôde ser identificada no decorrer da revisão no que se refere à forma do eosinófilo, nos diferentes tipos de leucemias supracitados, é que estas células podem apresentar mudanças quanto à forma (presença de um ou mais lóbulos nucleares), tamanho (diminuição da densidade celular), presença de granulações e função alterada devido à toxicidade celular, com aumento da produção de citocinas.

Para os casos das eosinofilias abordadas neste trabalho, observou-se, em todos os casos, eosinofilia persistente, com ou sem a presença de blastos mielóides, podendo ser de origem clonal ou não e sem sazonalidade de ocorrência e identificação nos exames diagnósticos, elucidando e confirmando, desta forma, o papel dos eosinófilos nestes processos neoplásicos, além da produção de leucotrienos e caracterização e estadiamento da doença.

Quanto à pesquisa bibliográfica e obtenção de dados necessários para realização da monografia, percebeu-se a deficiência de referências publicadas, como artigos, publicações *on-line*, literatura impressa e trabalhos (artigos e trabalhos acadêmicos), havendo, desta forma, certa dificuldade de reunir informações suficientemente atualizadas.

Faz-se necessário, também, a conscientização dos profissionais de saúde no que concerne acerca do eosinófilo, bem como a presença de eosinofilia, quando há o diagnóstico de leucemias mielóides, visto que sua evidência muitas vezes é negligenciada por alguns profissionais na rotina laboratorial, por associar estas células à processos alérgicos e reações à infecções parasitárias.

REFERÊNCIAS

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Atlas Hematológico**.

Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/atlas-hemat/atlas-hemat-index.htm>

BIOMEDICINA PADRÃO. **Leucocitose com presença de blastos**. 2016.

Disponível em: <http://www.biomedicinapadrao.com.br/2015/02/leucocitose-com-presenca-de-blastos.html>

BOLLMANN, P. W.; DEL GIGLIO, A. **Leucemia Mielóide crônica: passado, presente, futuro**. Einstein. 2011.

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. São Paulo: 2008.

BRASILEIRO, G.; GUIMARÃES, R. C. **Patologia Geral**. Distúrbios do Crescimento e da Diferenciação Celular. Luigi Bogliolo.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática. Versão on-line. São Paulo: 2010.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Leucemia eosinofílica crônica com expressão do rearranjo FIP1L1-PDGFRa – relato de caso e revisão de literatura. Unifesp. São Paulo: 2010.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. São Paulo: 2010.

COUISSINIER-PARIS P. **Activated eosinophils: techniques to characterize them**. Presse Med. Review. French: 2006.

DUARTE, M. M., KRAUSE, L. F., CARPES, A., BACKES, D. S., SANTOS, B. Z.. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde.** Síndrome hipereosinofílica – Revisão de Literatura anta Maria: 2012.

DULOHERY, M. M., PATEL, R.R., SHNEIDER, F., RYU, J.H. **Medicina Respiratória.** Envolvimento pulmonar na síndrome hipereosinofílica. 2011.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação.** 5ª edição, Editora Artmed. Porto Alegre: 2009.

FALCÃO, R.P. MARTINS, S.L.R. **Revista da Associação Médica Brasileira.** A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. Versão on-line. São Paulo: 2000.

FONTELONGA, A. **Tumores malignos: o que são?** Alert Life Sciences Computing. Software Clínico Global. Versão on-line. 2012. Disponível em: <http://www.alert-online.com/br/medical-guide/tumores-malignos-o-que-sao>

INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER) – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hematopoese.** Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344

INSTITUTO ONCOGUIA. **Estadiamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA).** Brasil: 2007. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-da-leucemia-mieloide-aguda-lma/1603/332/>

JUNIOR, I.R. et al. **Revista Brasileira de Clínica Médica.** Síndrome Hipereosinofílica Idiopática – Relato de caso e Revisão de Literatura. Curitiba: 2010.

LACY, P., BECKER A.B., MOQBEL R. **The human eosinophil.** 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; Wintrobe: 2004.

LICHTMAN, M.A., BEUTLER, E., KIPPS, T. J., SELIGSOHN, U., KAUSHANSKY, K., PRCHAL, J.T. **Williams Hematology.** Disponível em <http://ueu.co/pt/accessmedicine-print-165/>

MEDEIROS, T. **Leucemia mielóide crônica requer persistência no tratamento.** Instituto Vencer o câncer. O Estadão: 2002. Disponível em <https://www.vencercancer.org.br/noticias-lmc/leucemia-mieloide-cronica-requer-persistencia-durante-o-tratamento/>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia.** Brasília: 2014.

OLIVEIRA, R.A.G. **Hemograma: como fazer e interpretar.** São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *et al.* **World Health Organization.** Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.2008.

ROUFOSSE, F., WELLER, P. F. **J Allergy Clin Immunol.** Abordagem Prática do paciente com hipereosinofilia. 2010.

SAWYERS C.L. **New England Journal of Medicine.** Chronic myeloid leukemia. University of Houston. Houston: 1999.
Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199904293401706>

SBANO, C. *et al.* **Enfermagem Oncológica Antineoplásica.** São Paulo: Lemar, 2011.

TEFFERI, A., PATNAIK, M.M., PARDANANI, A. **British Journal of Hematology.** Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. United States of America: 2006.
Disponível em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x/full>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Atlas de hematologia.** Eosinófilo. Disponível em <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7059-eosinofilo>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Atlas de hematologia**. Leucemia mielóide aguda M4 Eosinofílica. 2016.

Disponível em <https://hematologia.farmacia.ufg.br/n/71051-leucemia-mieloide-aguda-m4-eosinofilica>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Atlas de hematologia**. Mieloblasto. 2016.

Disponível em <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7052-mieloblasto>

VIANNA, J. C. C.; ALMEIDA, E. C. P. **Saúde & Ambiente em Revista**. Leucemia Mielóide Crônica: tratamentos empregados nas diferentes fases da doença. 2006.

ANEXO A
DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Eu, RAFAELLA CRISTINA OLIVEIRA SILVA DE ARAÚJO, portadora do documento de identidade RG 7.098.915, CPF nº 089.286.484.24, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o nº HC1301418 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “EOSINOFILIA – UM ACHADO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA NAS LEUCEMIAS MIELOÍDE CRÔNICA (LMC), MIELOMONOCÍTICA AGUDA COM EOSINOFILIA (LMA M4-Eos) E EOSINOFÍLICA CRÔNICA (LEC)”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, _____ / _____ de 2017.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura,
pelo funcionário da Secretaria da
Pós- Graduação *Lato Sensu*