

FERNANDO LOPES MARTINS

LESÃO ÓSSEA EM LEUCEMIAS AGUDAS
LINFOBLÁSTICAS
TIPO T e TIPO não T / não B .

Dissertação ao nível de mestrado em Medicina Interna, apresentada à Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica.

CURITIBA

ESTADO DO PARANÁ

1987

FERNANDO LOPES MARTINS

LESÃO ÓSSEA EM LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS

TIPO T E não T / não B.

Dissertação ao nível de mestrado
em Medicina Interna, apresentada
à Universidade Federal do Paraná,
Departamento de Clínica Médica.

CURITIBA

ESTADO DO PARANÁ

1987

III

DEDICO ESTE TRABALHO

À AMÉLIA COMPANHEIRA DE TODAS AS HORAS.

AOS MEUS FILHOS, COM DESCULPAS PELO TEMPO
ROUBADO A ELES.

AOS MEUS FALECIDOS PAIS

AGRADECIMENTOS

O autor recebeu colaboração preciosa, de inúmeras Pessoas e Instituições, sem a qual este trabalho não seria possível. Expressa aqui seu agradecimento:

Ao Prof. Dr. Eurípides Ferreira

ORIENTADOR

Ao Prof. Dr. Dirceu Rodrigues, pelos estudos radiológicos fundamentais para o presente trabalho e

COORIENTADOR

Ao Prof. Dr. Paulo Barbosa da Costa, professor e amigo por sua constante ajuda e orientação.

Aos professores Amadeu Cassilha, Dionísio Abrão, Flora Watanabe, pelo empréstimo dos estudos radiológicos dos seus pacientes.

Aos serviços de radiologia dos Hospitais Erasto Gaertner, Pequeno Príncipe e Cesar Pernetta pelo empréstimo dos estudos radiológicos executados em pacientes daqueles hospitais.

À Ivani, pela separação e organização dos estudos radiológicos.

À Elzira, pelas fotografias.

Ao serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas, nas pessoas de seus médicos e funcionários, pela inestimável ajuda.

Ao Dr. Raul Ribeiro pelo diagnóstico imunológico das leucemias.

A todo o pessoal da Imuno-Hematologia do Hospital de Clínicas pelo diagnóstico imunológico das leucemias agudas.

A todos os farmacêuticos e técnicos da Hematologia que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

Aos Professores Adir Mulinari e Ricardo Pasquini, incentivadores do mestrado de medicina interna.

Ao Dr. Acir Rachid, Chefe do Dpto. de Clínica Médica.

A Suzana Castilho e suas auxiliares pela colaboração na revisão bibliográfica.

Ao Prof. Luiz José Bove Kesikowski pelos estudos estatísticos.

Ao Prof. Dr. Reginaldo W. Lopes Coordenador do curso de mestrado em medicina interna.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

-LAL: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

-LALT: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DO TIPO T

-LALNTB: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA TIPO não T/ não B

-LALB: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA TIPO B

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
Desenvolvimento esquelético.....	2
Leucemias agudas:	5
--Manifestações clínicas.....	6
--Classificação.....	7
--Manifestações esqueléticas.....	10
Histologia da lesão óssea.....	14
Lesão óssea e prognóstico.....	16
Lesão óssea e classificação imunológica.....	17
RADIOLOGIA ÓSSEA.....	18
OBJETIVOS.....	22
CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	24
--CASUÍSTICA.....	25
--POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	25
--POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	25
--MATERIAL.....	32
--MÉTODOS.....	33
--ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSSÃO.....	61
CONCLUSÕES.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

No.

1-	INCIDÊNCIA DAS LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS DE ACORDO COM O TIPO IMUNOLÓGICO.....	9
2-	CLASSIFICAÇÃO DAS LAL não T.....	10
3-	IDADE, SEXO E TIPO IMUNOLÓGICO DE LAL DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	26
4-	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A IDADE.....	29
5-	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O SEXO.....	30
6-	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS DE ACORDO COM O TIPO IMUNOLÓGICO DE LAL.....	31
7-	RESULTADOS DOS EXAMES RADIOLÓGICOS DOS PACIENTES	38
8-	TIPO DE LESÃO ÓSSEA EM PORTADORES DE LAL	53
9	LESÃO ÓSSEA EM PACIENTES PORTADORES DE LALT e LALNTB...	54
10-	OSTEOPOROSE EM PACIENTES PORTADORES DE LALT e LALNTB...	55
11-	RAREFAÇÃO SUBCONDRAI EM PACIENTES PORTADORES DE LALT e LALNTB.....	56
12-	LESÕES OSTEOLÍTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE LALT e LALNTB.....	57
13-	PERIOSTITE EM PORTADORES DE LALT e LALNTB.....	57
14-	LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES PORTADORES DE LAL.....	58
15-	LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES PORTADORES DE LALT.....	59
16-	LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES PORTADORES DE LALNTB.....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1- RADIOGRAFIA ANTERO POSTERIOR DO JOELHO.....	21
2- RAREFAÇÃO SUBCONDAL NA EXTREMIDADE INFERIOR DOS FÊMURES.	41
3- RAREFAÇÃO SUBCONDAL NOS OSSOS DOS MEMBROS INFERIORES....	42
4- RAREFAÇÃO SUBCONDAL.....	43
5- OSTEOPOROSE. RAREFAÇÃO SUBCONDAL.....	44
6- OSTEOPOROSE. COLAPSO VERTEBRAL.....	45
7- OSTEOPOROSE INTENSA. PERIOSTITE.....	46
8- OSTEOPOROSE. COLAPSO VERTEBRAL.....	47
9- OSTEOPOROSE DE COLUNA LOMBAR	48
10- LESÃO OSTEOLÍTICA DE MAXILAR INFERIOR.....	49
11- OSTEOPOROSE. OSTEÓLISE.....	50
12- PERIOSTITE.....	51
13- OSTEOPOROSE. PERIOSTITE.....	52

RESUMO

XIV

RESUMO

O AUTOR APRESENTA OS RESULTADOS DO ESTUDO RADIOLÓGICO DE ESQUELETO DE 61 PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA, CORRELACIONANDO A PRESENÇA OU NÃO DE LESÕES ÓSSEAS COM A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DE LAL TIPO T E TIPO não T / não B

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O sistema esquelético constitui um dos muitos órgãos afetados por diversos transtornos hematológicos, na sua maioria difusos, e por tal razão os tipos e as localizações das lesões ósseas são extremamente variáveis.

O tecido ósseo e o hematopoiético apresentam uma relação muito íntima e por isso as manifestações ósseas nas doenças hematológicas são bastante frequentes, como é o caso das leucemias agudas.

Dessa interrelação dos dois sistemas deriva a necessidade de conhecimento do desenvolvimento ósseo e das manifestações esqueléticas das doenças hematológicas.

55-64

DESENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO

Os ossos, como os tecidos vasculares, membranas sinoviais, tecido cartilaginoso e músculos derivam do mesênquima, que por sua vez é originário do mesoderma.

O tecido ósseo se desenvolve através de duas variedades de ossificação, conhecidas como intramembranosa e endocondral.

A primeira é responsável pelos ossos chamados secundários ou de revestimento. Os melhores exemplos deste tipo de ossificação são os ossos da calota craniana, parte da clavícula e a mandíbula.

Possui como início pontos ou centros de ossificação, que se mineralizam à custa de deposição de hidroxapatita, havendo ossificação de segmentos determinados, que crescem e se fundem com os segmentos vizinhos.

Na ossificação endocondral existem, inicialmente, esboços cartilagosos, conhecidos como modelos cartilagosos primários envolvidos pelo pericôndrio. São únicos ou múltiplos, com fusão posterior e constituem os moldes dos futuros ossos.

Estes moldes são avasculares. Os vasos sanguíneos os atingem evolutivamente através do pericôndrio, carregando consigo células mesenquimais.

No início da ossificação há regressão das células cartilagosas, calcificação intersticial e a parte central do molde se tumefaz. As células mesenquimais se transformam em osteoblastos, formando o centro primitivo de ossificação conhecido como matriz óssea ou centros primários da formação óssea.

Com o evoluir do processo, o crescimento se dará no sentido longitudinal, dando origem às diáfises.

Nas extremidades formam-se os núcleos secundários, em que o crescimento é radial e dos quais se desenvolverão as epífises.

No pericôndrio, circundante aos núcleos primários de ossificação, há aposição óssea subperiosteal, responsável pelo crescimento do osso no sentido transversal.

Separando os núcleos de ossificação, diafisário e epifisário, existe a chamada placa epifisária em que dois processos ocorrem continuamente:

- 1- Proliferação das células cartilaginosas, que tendem a engrossar a placa e fazê-la crescer;
- 2- Calcificação, morte e substituição da cartilagem na porção diafisária tendendo a afiná-la.

Estes processos levam ao crescimento ósseo e qualquer interferência nos mesmos se reflete rapidamente numa aberração do osso.

As zonas cartilaginosas de maturação e de proliferação possuem arranjo colunar e qualquer desvio no mesmo é indicação de anormalidade.

O perióstio normalmente nunca é visualizado, apenas a formação de neo-aposições ósseas ou simplesmente a formação de osso adjacente é que permite inferir da atividade perióstica.

No estado de higidez, o osso é um tecido em constante mudança. A formação e reabsorção ósseas estão em equilíbrio, o qual é alterado na fase de crescimento do indivíduo, ou quando há necessidade de reparação do tecido, ou processos patológicos vários, endócrinos, metabólicos, hematológicos, neoplásicos etc...

Em resumo, o crescimento e ossificação de um osso longo se dá na seguinte sequência:

- 1- Formação do modelo cartilaginoso primário.
- 2- Aparecimento do núcleo primário de ossifica-

ção na diáfise, com conversão precoce do pericôndrio em periosteó.

- 3- Progressão da ossificação pericondral e extensão da cartilagem, parcialmente calcificada, para a metáfise.
- 4- Absorção contínua da parede óssea interna compacta e neodeposição óssea subperiostal. A substância óssea intercelular substitue a substância cartilaginosa intercelular e há invasão de vasos sanguíneos provindos da medula.
- 5- Início e progressão da ossificação das epífises. Demarcação evidente entre a metáfise e o núcleo epifisário.
- 6- Ossificação da epífise e cessação do crescimento. A cartilagem articular permanece não ossificada.

LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias agudas caracterizam-se pela proliferação desordenada dos leucócitos com características de imaturidade celular. Esses leucócitos, comumente conhecidos como blastos, proliferam na medula óssea e invadem o sangue periférico e outros órgãos.

Constituem ,as leucemias, a neoplasia mais frequente na infância. No primeiro ano de vida a sua incidência é de 3% com a característica clínica de uma forma mais aguda e agressiva, quando comparada com aquelas de grupos etários mais velhos. ⁵⁹

Cinquenta por cento(50%) das crianças que falecem de neoplasia são portadoras de leucemia aguda, sendo esta de origem linfóide em 90% dos casos.Ocorre entre 1 e 4 anos, sendo que o pico de incidência está entre os 3 e 4 anos. ⁶⁰

A leucemia aguda linfoblástica(LAL) ocorre em todas as faixas etárias,mas é mais comum em crianças, próximo aos 3 anos de idade. ⁸⁸

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A leucemia aguda caracteriza-se,clínicamente,pela tríade sintomática: febre, anemia e fenômenos hemorrágicos. Menos comumente apresenta-se com linfonodos aumentados, hepatoesplenomegalia e manifestações músculo-esqueléticas. ¹⁷

São muito variáveis as manifestações clínicas iniciais das leucemias agudas.A queixa mais comum é febre e anemia, associada à presença de fenômenos hemorrágicos, que propõe imediatamente o diagnóstico de grave disfunção da medula óssea. ⁶⁰

Ocorre, também, infiltração em diversos tecidos, explicando-se a presença de esplenomegalia, hepatomegalia, linfonodomegalia e comprometimento de outros órgãos. ¹⁴

Em um estudo de 1523 casos de hemopatias malignas no Hospital de Clínicas da U.S.P., atendidos no período de 1955 a 1977, 187 eram de Leucemias Agudas Linfoblásticas, 12% do total. Setenta e três por cento (73%) delas atingiam a faixa etária de 0 a 20 anos, 51% eram masculinos e 81% brancos.

CLASSIFICAÇÃO

As leucemias agudas são divididas em dois grandes grupos: linfoblásticas e não-linfoblásticas, que diferem em sua distribuição etária, resposta ao tratamento e prognóstico, existindo, no entanto, pouca diferença com relação às manifestações clínicas e, a menos que sejam tratadas, evoluem para a morte em um tempo relativamente curto.

A distinção dos dois grandes grupos é feita com base na morfologia celular, mas a sua caracterização definitiva faz-se pelos métodos especiais de citoquímica. Os testes citoquímicos mais utilizados são: coloração pelo Sudan negro, determinação das peroxidases, coloração pelo P.A.S., determinação das Esterases e da Fosfatase Ácida.

A leucemia aguda linfoblástica (LAL) não é uma entidade homogênea, mas sim constituída por subgrupos a princípio separadas pela morfologia celular e por suas características citoquímicas.

A leucemia aguda linfoblástica é dividida morfológicamente, de acordo com critérios estabelecidos pelo

"Grupo Franco-Britânico-Americano de leucemia", em subtipos conhecidos como L1, L2, L3. Estes subgrupos são definidos de acordo com o tamanho da célula, características da cromatina nuclear, forma do núcleo, número de nucléolos, quantidade e vacuolização do citoplasma e do núcleo. 6-15-47-49.

Para melhor classificação das leucemias agudas linfoblásticas utiliza-se as determinações da presença da transferase terminal (TdT), da 5' nucleotidase, da Alfa metil butiratoesterase e outras reações citoquímicas. 40-62

Com o desenvolvimento dos estudos imunológicos, as leucemias agudas linfoblásticas passaram a ser divididas de acordo com as diferenças de estruturas moleculares existentes na superfície da membrana das células leucêmicas. 10-44-50-62-63-80

As leucemias agudas linfoblásticas puderam, então, ser divididas em 3 subtipos: T, B, nãoT/nãoB, que por estudos mais específicos podem, ainda, ser subdivididas em 12 outros subtipos. Estes achados são relevantes para a expressão clínica da doença e definem estádios do desenvolvimento normal do linfócito. 25-26-63-82

A classificação imunológica é bastante superior à morfológica. A fenotipagem contribui substancialmente para a concordância entre os pesquisadores. Não existe correlação absoluta entre os tipos imunológicos e a classificação morfológica Franco-Americana-Britânica. 39

A incidência das leucemias agudas linfoblásticas conforme o tipo celular, segundo diversos autores, constam do consolidado apresentado na tabela 1: 39-47-50-62-67

TABELA 1

 INCIDÊNCIA DAS LAL CONFORME O TIPO CELULAR

.....

LAL de Células T :	20 a 25 %
LAL de Células B :	2 a 6 %
LAL de Células nãoT/nãoB:	58 a 75 %
LAL de Células pré-B:	12%

.....

Verifica-se uma disparidade na frequência dos subtipos, mas a LAL nãoT/não B constitui-se no grupo mais importante.

Este grupo em sua maioria reage com o chamado antígeno comum para LAL(Calla) e é chamada LAL comum. Dez por cento (10%) dos casos, no entanto, não possuem este antígeno e são definidas como LAL de células nuas. Embora a denominação não T/não B não seja a mais estritamente apropriada, é mantida pelo uso generalizado.

10-11-24-25

Outro dado importante é que as células da maioria dos portadores de LALNTB exibem alguns marcadores que sugerem ser as mesmas pertencentes à linhagem B ¹¹⁻²⁶⁻²⁷ e expressam antígenos (BL1/BL2) associados àquela linhagem, mas um pequeno grupo não os expressa, mostrando que podem se originar de uma célula mais imatura ainda.

42

Uma nova classificação das LAL não T, proposta de acordo com a presença de marcadores imunológicos, é mostrada na tabela 2:

26-27

TABELA 2

LAL NÃO T

grupo	Antígenos				u citoplasmática	Imunoglobulina da membrana
	Ia	B4	C	B1		
I	+	-	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-	-
III	+	+	+	-	-	-
IV	+	+	+	+	-	-
V	+	+	+	+	+	-
VI	+	+	+/-	+	-	+

A classificação das leucemias agudas linfoblásticas em subgrupos, de acordo com suas características imunológicas, enzimáticas e citogenéticas, propicia uma melhor adequação do tratamento e na avaliação do prognóstico.

11-19-29-88

MANIFESTAÇÕES ESQUELÉTICAS

As queixas de dores ósseas são mais comuns na leucemia aguda linfoblástica, do que na não linfoblástica e, igualmente, as lesões ósseas são mais comumente demonstradas na primeira, do que na segunda.

88

A dor óssea ocorre aproximadamente em 50% dos pacientes

com leucemia aguda e em crianças é mais frequente em ossos longos, enquanto que nos adultos o é nos arcos costais e corpos vertebrais e melhoram com a quimioterapia.¹⁷

Para alguns autores a presença da lesão óssea, que é detectada pelo estudo radiológico em 15% dos casos, piora o prognóstico dos pacientes, mormente se forem múltiplas e são indicação de terapêutica inicial mais agressiva.⁵³

Para outros, a dor óssea está presente em 30% dos casos e há correlação entre sua severidade e o número de ossos envolvidos, mas sem relação com o número inicial de leucócitos, com a sobrevivência dos pacientes ou com o aumento do tempo de remissão da doença.³¹

As queixas de dores ósseas se relacionam à presença de lesões ósseas demonstradas radiologicamente e comprovadas histologicamente.²³⁻⁸¹

A dor óssea decorrente da destruição do tecido ósseo é comum em diversas doenças hematológicas, mormente o Mieloma Múltiplo, mas ocorrendo também nos linfomas e principalmente nas leucemias agudas, incidindo em 50% dos casos, e sendo mais comum nas linfoblásticas.⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷⁶

A dor está diretamente relacionada à necrose do osso, sendo que 15 % dos pacientes com LAL apresentavam esta necrose nos estudos de necrópsia.⁵⁸

A hemorragia ou a infiltração leucêmica subperióstica provoca dor importante pela riqueza de receptores sensoriais. A distensão capsular por hemartrose (menos comum) é também causa de dor osteoarticular.

As lesões ósseas são mais comuns nas crianças, sendo

70-71.

raramente encontradas nos pacientes acima de 12 anos.

É manifestação inicial da doença em 8% dos casos de Leucemia Aguda Linfoblástica.⁴³

O primeiro estudo sobre as lesões ósseas em leucemias agudas foi efetuado por SILVERMANN,⁷⁵ que reviu a literatura até 1947.

O mais antigo relato, que se conhece, relativo às lesões ósseas é anterior à descoberta do Raio-X e dois anos após a descrição original da doença, feita por VIRCHOW.⁷⁵

A primeira descrição radiológica da lesão esquelética em leucemia foi feita em 1901 por JAKSCH e o relato inicial na literatura americana data de 1924.⁷⁵

As descrições radiológicas mais completas e detalhadas são de passado relativamente recente.²³⁻⁷⁵⁻⁷⁸

As lesões ósseas mais características nos estudos radiológicos das leucemias compreendem:

-Faixa de hipotransparência subcondral.

-Lesões osteolíticas.

-Osteoporose e

1-4-5-23-38-57-61-75-78-87

-Neoformação óssea subperiosteal

14-30

A osteoesclerose é bastante rara.

As lesões têm relação direta em frequência e severidade com a duração da doença e frequentemente a primeira lesão a aparecer é a faixa de hipotransparência, ou seja, a rarefação subcondral,¹³⁻⁸⁴ que se desenvolve antes que a doença se torne clinicamente manifesta,⁶⁵ mas a lesão mais frequente é a osteoporose.⁶⁹

As lesões consideradas maiores são colapso vertebral e

37
 lesões osteolíticas. Zonas de hipotransparência nos corpos
 22
 vertebrais são semelhantes às observadas nos ossos longos.

As lesões encontradas variam em sua frequência. WILLSON
 encontrou a rarefação subcondral em 53 % dos casos, a
 osteólise em 30 % e periostite em 19 %, não sendo visto nenhum
 87
 caso de osteoesclerose.

Já SIMMONS, no estudo de 200 casos, refere que 81 apre-
 sentavam lesões esqueléticas. Destas 63 % eram osteolíticas,
 33% osteoporose difusa, 25% periostite, 21% rarefação sub-
 76
 condral e lesões mistas em 38%.

Em 32 crianças portadoras de LAL, NIXON descreveu lesões
 osteolíticas em 67%, periostite em 36%, osteoporose difusa
 em 55% , rarefação subcondral e osteoesclerose em somente 2%
 59
 dos casos.

O diagnóstico de LAL em crianças com osteoporose e
 colapso vertebral deve ser pensado mesmo que não haja
 8
 evidência da doença, e em alguns casos foram descritos
 sintomas osteoarticulares precedendo de até 3 meses o
 20-52-69-72
 diagnóstico da doença básica.

Foi chamada, também, a atenção para a erosão do
 úmero em sua porção medial da extremidade proximal, vista em
 radiografias de tórax e que pode ser o único sinal radiográ-
 54
 fico da lesão óssea em leucemia aguda.

HISTOLOGIA DA LESÃO ÓSSEA

As lesões demonstradas radiologicamente, quando estudadas pela histopatologia mostravam que a osteoporose está relacionada à infiltração leucêmica. É devida em alguns casos à osteíte generalizada.

A osteoporose é vista em áreas de neoformação óssea, adjacentes a zonas de hemorragia e focos de necrose. A estas áreas estão, também, relacionadas as lesões osteolíticas.

A osteólise se caracteriza por osteíte fibrosa generalizada, caracterizada por discreto aumento do tecido conectivo e acentuado aumento do número de osteoclastos.

A periostite está associada à infiltração leucêmica, edema e periostite fibrosa.

A rarefação subcondral é explicada pela diminuição, em tamanho e número, das trabéculas ósseas na zona justa epifisária.

As lesões ósseas podem ser decorrentes a :

- 1- Infiltração leucêmica
- 2- Rarefação óssea
- 3- Proliferação do tecido ósseo
- 4- Degeneração do tecido ósseo
- 5- Hemorragia
- 6- Necrose

As lesões não são patognomônicas das leucemias agudas, mas a variedade e distribuição, vistas nestes pacientes, raramente acontecem em outras doenças.

A rarefação subcondral abaixo dos dois anos de idade não é específica, mas é mais frequente nas leucemias do que em qualquer outra doença. Se presente acima desta idade, deve-se sempre excluir leucemia.

As chamadas linhas de parada de crescimento são causadas pelo processo leucêmico, ou por complicações como infecção e desnutrição. A rarefação subcondral, decorrente da diminuição da formação endocondral do osso e do efeito da pressão das células leucêmicas em medula óssea, pode, também, estar presente em crianças com infecção severa, desnutrição ou prematuridade.

As lesões inflamatórias por falta de reação imunitária adequada podem apresentar pouca reação esclerótica, se confundindo bastante com algumas lesões leucêmicas, sendo de difícil diagnóstico diferencial.

Trabalhos recentes discutem sobre a possibilidade da Interleucina-1, ou uma substância semelhante, ser responsável pelo dano ao tecido ósseo, com reabsorção do mesmo e que nas leucemias poderia haver esta substância ou um outro fator ativador de osteoclastos, produzido pelas células leucêmicas.

LESÃO ÓSSEA E PROGNÓSTICO

A lesão óssea não é relacionada como fator importante
18-56-88
para o prognóstico dos portadores de LAL.

O prognóstico é relacionado com o tipo imunológico de LAL. A LALNTB e, desta principalmente a chamada "comum" é a que apresenta melhor prognóstico. A LAL que apresenta pior prognóstico é a LALB.

O mais importante fator prognóstico das leucemias é a contagem leucocitária. Quando correlacionado a ela, o fenotipo imunológico não tem importância significativa para o prognóstico.

As lesões ósseas, quando presentes, não tem significado prognóstico. Entretanto parece haver pior prognóstico, quando as lesões são múltiplas e disseminadas.

Não há correlação significativa entre a extensão do envolvimento esquelético e a sobrevida.

Em um estudo de 1471 pacientes, 47 tinham as chamadas lesões maiores e o prognóstico foi mais favorável pelo menor tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento. Em um outro estudo de 1466 crianças, 24 delas apresentaram fraturas por colapso vertebral, mas não houve diferença com relação à evolução.

Existe descrição de remodelamento completo de colapso vertebral após tratamento.

Um estudo prospectivo de 28 pacientes com LAL mostrou 14

pacientes com sintomatologia osteoarticular, sendo 11 estudados radiologicamente e que mostravam uma correlação positiva entre os achados articulares e as anormalidades radiológicas. O tempo de estudo foi insuficiente para avaliação prognóstica.¹³

As lesões ósseas tendem a ser mais frequentes em pacientes de subgrupos de LAL com prognóstico mais favorável e a duração da remissão e sobrevida foi maior em pacientes com alterações esqueléticas.⁶⁶

A lesão óssea pode ser uma das manifestações iniciais de recidiva da doença.⁷

O estudo radiológico deveria ser realizado somente nos pacientes com queixas osteoarticulares, particularmente dores referentes à coluna vertebral, em que a compressão pode estar presente e em outras situações em que o tratamento local possa ser benéfico ao paciente.³¹

LESÃO ÓSSEA E CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA

Estudando-se a presença da rarefação subcondral em pacientes com LAL e correlacionando-a com o tipo imunológico, há uma incidência maior da mesma em portadores de LAL "comum" do que nos portadores de LAL T, sendo esta diferença estatisticamente significativa.⁸¹

Há uma correlação entre a presença do antígeno "comum" para a LAL e a ocorrência de faixas de hipotransparência metafisárias, ou seja, rarefação subcondral e que parece estar associada a prognóstico mais favorável.⁶⁵

RADIOLOGIA ÓSSEA

RADIOLOGIA ÓSSEA

Na análise radiológica dos ossos, a seguinte metodologia deve ser seguida:

- A: Fazer no mínimo duas posições do osso em estudo e uma da articulação.
- B: Fazer, sempre que possível, estudo comparativo.
- C: Estudar as radiografias, obedecendo-se a seguinte sequência:
 - 1- Partes moles
 - 2- Perióstio
 - 3- Cortex
 - 4- Medula
 - 5- Articulação
 - 6- Osso subarticular
 - 7- Epífise, placa epifisária e metáfise.

Com relação aos sinais radiológicos de patologia óssea, as grandes categorias da patologia radiológica se definem como:

- 1-Alterações no contorno, tamanho e número dos ossos.
- 2-Alterações na densidade:

-Diminuída: osteoporose ou osteomalácia.

-Aumentada: osteoesclerose.

-alterações mixtas.

3-Alterações da arquitetura:

-Estruturas vizinhas: perióstio, articulações, músculos.

-Localização: metafise, diáfise, epífise ou generalizada.

Com relação à densidade, diz-se que ela está diminuída quando temos uma imagem escurecida, provocada por substâncias de baixa densidade ou pequena espessura e que possuem uma radiotransparência aumentada.

A mesma está aumentada quando a imagem é clara ou mais branca, produzida por substâncias de maior densidade ou espessura e, portanto, com radiopacidade aumentada. 55-64

Na figura 1 apresentamos uma fotografia de radiografia ântero-posterior de joelho, com os principais termos radiológicos utilizados.

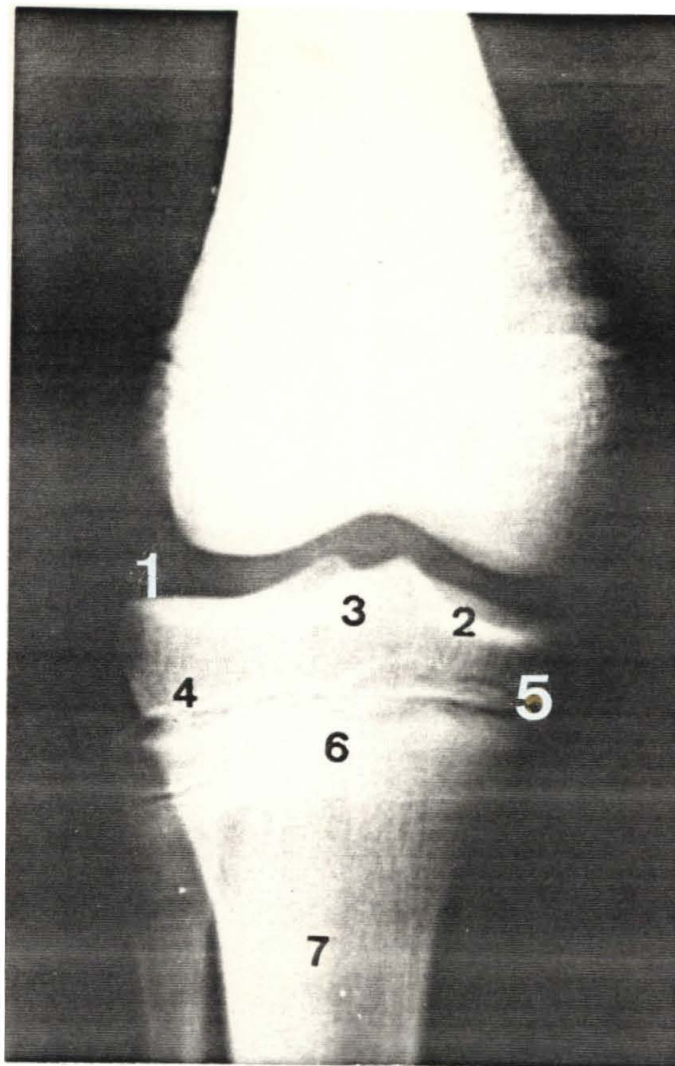


Figura 1: Radiografia ântero-posterior de Joelho.

- 1- Cartilagem articular. Não visualizada em exame convencional por ser de densidade radiológica intermediária e se confundir com tecidos subjacentes. Examinada especificamente pela artrografia.
- 2- Margem epifisária subarticular.
- 3- Epífise.
- 4- Porção interna da epífise.
- 5- Linha epifisária.
- 6- Metáfise.
- 7- Diáfise.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Os objetivos do nosso trabalho foram:

- 1- Estudar a incidência das lesões ósseas nos pacientes portadores de Leucemia Aguda Linfoblástica.
- 2- Correlacionar a frequência destas lesões com os subtipos imunológicos T, não T e não B caracterizados mediante marcadores imunológicos de membrana celular.

CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

CASUÍSTICA:

1- População de referência:

Pacientes com diagnóstico de leucemia Aguda Linfoblástica, atendidos nos Hospitais de Clínicas, Pequeno Príncipe, Cesar Pernetta e Erasto Gaertner.

2- População de estudo:

Sessenta e um pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e laboratorial de leucemia aguda linfoblástica e classificados imunologicamente mediante a utilização de marcadores de membrana celular.⁶⁷

A tabela 3 relaciona a distribuição dos pacientes segundo a idade, o sexo e o tipo imunológico de LAL.

As tabelas 4, 5 e 6 descrevem o número de pacientes de acordo com a idade, sexo e tipo imunológico de LAL.

Todos os pacientes, com exceção do caso n.1, tiveram seus exames radiológicos examinados especificamente para o trabalho.

No caso acima os exames não foram localizados, mas se aceitou como válida a informação constante no prontuário, em que o laudo existente dava como normal o exame esquelético.

TABELA 3: IDADE, SEXO E TIPO IMUNOLÓGICO DE LAL
DOS PACIENTES ESTUDADOS.

No.	idade		sexo	Tipo de LAL
	anos	meses		
1	16	-	M	LALT
2	6	-	M	LALT
3	19	-	M	LALNTB
4	17	-	M	LALT
5	8	-	M	LALNTB
6	7	-	F	LALNTB
7	7	-	F	LALNTB
8	11	-	F	LALNTB
9	11	-	M	LALNTB
10	3	-	M	LALNTB
11	3	-	M	LALT
12	17	-	F	LALT
13	1	-	M	LALNTB
14	-	2	F	LALNTB
15	2	-	F	LALNTB
16	6	-	M	LALNTB
17	10	-	M	LALNTB
18	2	-	M	LALNTB
19	3	-	F	LALNTB
20	4	-	M	LALNTB
21	6	-	F	LALNTB

TABELA 3: Continuação

No.	Idade		Sexo	Tipo de LAL
	anos	meses		
22	13	-	F	LALNTB
23	12	-	F	LALNTB
24	2	-	M	LALNTB
25	2	-	M	LALT
26	36	-	M	LALT
27	13	-	M	LALT
28	10	-	F	LALNTB
29	7	-	F	LALNTB
30	2	-	F	LALNTB
31	11	-	F	LALNTB
32	2	-	M	LALT
33	16	-	F	LALT
34	3	-	M	LALNTB
35	4	-	M	LALT
36	4	-	F	LALNTB
37	13	-	F	LALNTB
38	4	-	F	LALNTB
39	11	-	F	LALNTB
40	2	-	F	LALNTB
41	16	-	M	LALNTB

TABELA 3:- Continuação

No.	Idade		Sexo	Tipo de LAL
	anos	meses		
42	3	-	F	LALNTB
43	11	-	F	LALNTB
44	6	-	M	LALNTB
45	2	-	M	LALNTB
46	11	-	M	LALNTB
47	10	-	M	LALT
48	5	-	F	LALNTB
49	9	-	M	LALT
50	3	-	F	LALT
51	29	-	F	LALT
52	20	-	M	LALNTB
53	32	-	F	LALNTB
54	16	-	M	LALNTB
55	13	-	M	LALT
56	3	-	M	LALNTB
57	12	-	F	LALNTB
58	5	-	F	LALNTB
59	5	-	M	LALNTB
60	1	-	M	LALNTB
61	4	-	M	LALT

TABELA 4:-DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES
ESTUDADOS, DE ACORDO COM
A IDADE.

Idade -anos-	Número de pacientes	%
0 a 3	18	29
4 a 7	15	25
8 a 11	11	18
12 a 15	6	10
16 a 19	7	11
+ de 20	4	7
	total	61

TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES
ESTUDADOS DE ACORDO COM O
SEXO.

Sexo	No. de pacientes	%
Feminino	28	46
Masculino	33	54
total:		61

MATERIAL

Radiografias de esqueleto realizadas em pacientes portadores de Leucemia Aguda Linfoblástica, classificadas imunologicamente.

MÉTODOS

As radiografias foram analisadas na seguinte sequência:

- Crânio
- Coluna Cervical
- Dorsal
- Lombo-sacra
- Bacia
- Fêmures
- Joelhos
- Pernas
- Pés
- Ombros
- Braços
- Antebraços
- Cotovelos
- Mãos

As chapas radiológicas de Tórax, urografia intravenosa e abdomen simples foram estudadas, desde que fornecessem informações com relação ao esqueleto.

O mesmo foi estudado na sequência acima e analisado quanto a presença de osteoporose, rarefação subcondral, lesões osteolíticas e periostite.

As radiografias analisadas eram de pacientes sabidamente portadores de LAL, que haviam sido examinadas por ocasião do diagnóstico da doença e que foram revistas especificamente para o trabalho, sem conhecimento se havia ou

não manifestação clínica para o lado do esqueleto.

Somente foram separadas para reexame as radiografias de pacientes portadores de LAL classificadas imunologicamente como LAL de células T ou LAL de células não T / não B.

As radiografias foram analisadas juntamente com o coordenador do presente trabalho.

A rarefação subcondral foi caracterizada como uma faixa estreita de densidade óssea diminuída, de 1 a 6 mm de largura, situada logo abaixo da metáfise e por isso também conhecida como faixa de hipotransparência metafisária.

A osteólise foi descrita pela presença de processo destrutivo, que variava de hipotransparências puntiformes até franca destruição do osso.

A periostite foi caracterizada como elevação periostal ao longo das diáfises dos ossos longos, em geral por neoformação óssea ou infiltração subperiostal da doença.

A osteoporose foi indicada como uma diminuição na densidade mineral, aumento das estrias verticais, diminuição das trabéculas ósseas e proeminência das placas distais, sabendo-se da dificuldade de sua caracterização por haver necessidade da perda de 30% na massa óssea para que possa ser apreciada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Aos resultados obtidos, aplicamos o teste do χ^2 e a distribuição normal (escore Z).

O teste do χ^2 foi aplicado de acordo com o método proposto por SNEDECOR e IRWIN. A distribuição normal foi analisada de acordo com SPIEGEL.

O nível de significância α (alfa) adotado foi de 5% de probabilidade. (alfa = 0,05).

Na análise os procedimentos adotados se resumem no seguinte:

1-Hipóteses:

H_0 : Os resultados comparados são independentes.

H_1 : Os resultados comparados não são independentes ou seja, são correlacionados.

2-Conclusões:

Se χ^2 menor ou igual χ^2_{α} , aceitar H_0 e em caso contrário aceitar H_1 .

Se z menor que 1,96, aceitar H_0 , caso contrário aceitar H_1 .

RESULTADOS

RESULTADOS

Sessenta e um pacientes(61) tiveram seus estudos radiológicos de esqueleto examinados. Na tabela 7 descrevemos os resultados.

Vinte pacientes estudados, portadores de LAL, apresentaram lesão óssea, visualizada radiologicamente.

Nas fotografias 2 a 13 são mostradas as lesões mais características, encontradas nos pacientes acima referidos.

Na tabela 8 apresentamos os pacientes portadores de lesão óssea, relacionados de acordo com o tipo de lesão e com o tipo de LAL apresentados.

TABELA 7: RESULTADOS DOS EXAMES RADIOGRÁFICOS
DOS PACIENTES ESTUDADOS

Paciente	Tipo de LAL	Laudo radiológico
1	LALT	Normal
2	LALT	Osteoporose difusa Rarefação subcondral
3	LALNTB	Normal
4	LALT	Normal
5	LALNTB	Lesões osteolíticas de maxilar inferior.
6	LALNTB	Osteoporose Rarefação subcondral Periostite e osteólise localizada.
7	LALNTB	Normal
8	LALNTB	Normal
9	LALNTB	Normal
10	LALNTB	Normal
11	LALT	Normal
12	LALT	Normal
13	LALNTB	Normal
14	LALNTB	Normal
15	LALNTB	Periostite localizada
16	LALNTB	Normal
17	LALNTB	Normal
18	LALNTB	Normal
19	LALNTB	Normal

TABELA 7: continuação

Paciente	Tipo de LAL	Laudo radiológico
20	LALNTB	Osteoporose difusa Periostite Rarefação subcondral
21	LALNTB	Normal
22	LALNTB	Normal
23	LALNTB	Osteoporose Lesões osteolíticas periostite
24	LALNTB	Rarefação subcondral
25	LALT	Rarefação subcondral Osteoporose
26	LALT	Normal
27	LALT	Normal
28	LALNTB	Osteoporose Rarefação subcondral Periostite
29	LALNTB	Rarefação subcondral
30	LALNTB	Periostite Osteoporose Colapso vertebral
31	LALNTB	Normal
32	LALT	Normal
33	LALT	Normal
34	LALNTB	Osteoporose difusa Rarefação subcondral Periostite
35	LALT	Normal
36	LALNTB	Normal
37	LALNTB	Acentuado engrossamento das zonas de ossificação.
38	LALNTB	Rarefação subcondral.

TABELA 7: continuação

Paciente	Tipo de LAL	Laudo radiológico
39	LALNTB	Osteoporose Rarefação subcondral
40	LALNTB	Rarefação subcondral Periostite
41	LALNTB	Normal
42	LALNTB	Rarefação subcondral Osteólise
43	LALNTB	Normal
44	LALNTB	Normal
45	LALNTB	Normal
46	LALNTB	Normal
47	LALT	Normal
48	LALNTB	Normal
49	LALT	Normal
50	LALT	Normal
51	LALT	Normal
52	LALNTB	Normal
53	LALNTB	Normal
54	LALNTB	Normal
55	LALT	Normal
56	LALNTB	Osteoporose-Osteólise-Rare- fação subcondral-Colapso vertebral.
57	LALNTB	Osteoporose isolada de fêmur.
58	LALNTB	Osteoporose-Rarefação sub- condral-Colapso vertebral.
59	LALNTB	Normal
60	LALNTB	Normal
61	LALT	Rarefação subcondral

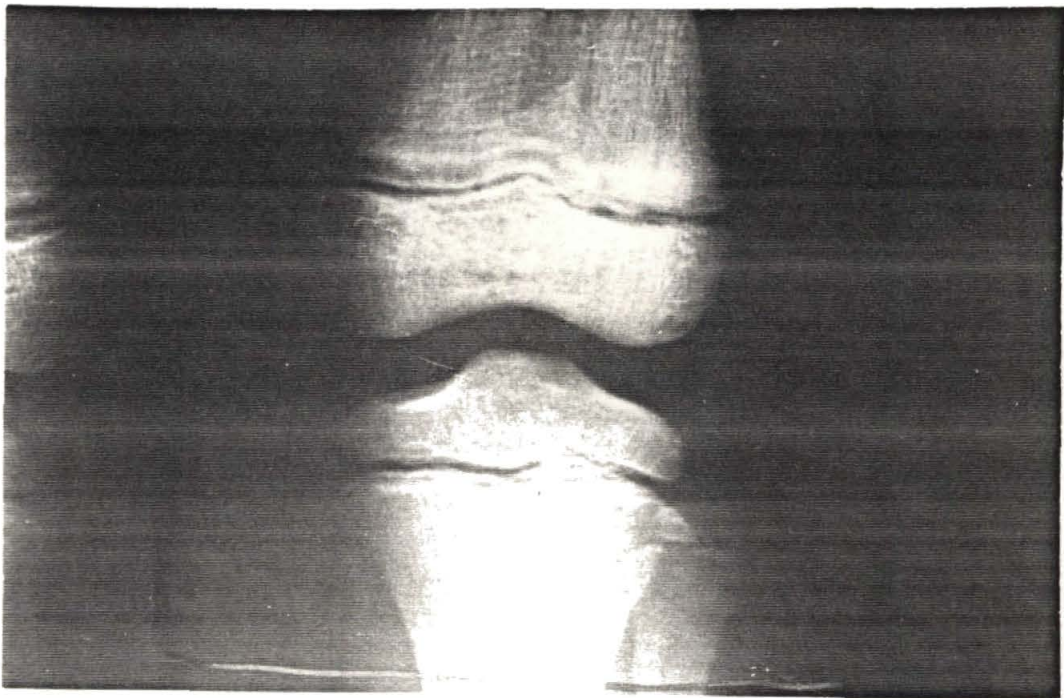


Figura 2: Caso 29- M.P.S.- 7 anos- LALNTB

"Rarefação subcondral na extremidade inferior dos fêmures."

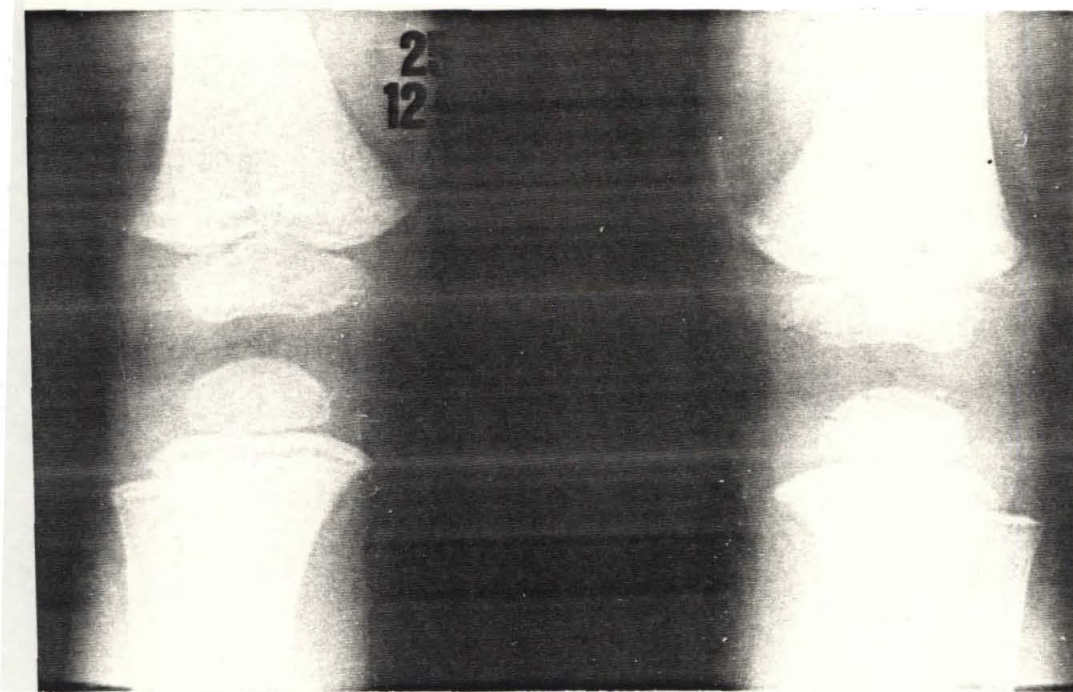


Figura 3:- Caso 25- J.B.R.- 2 anos- LALT
" Rarefação subcondral nos ossos
de membros inferiores."

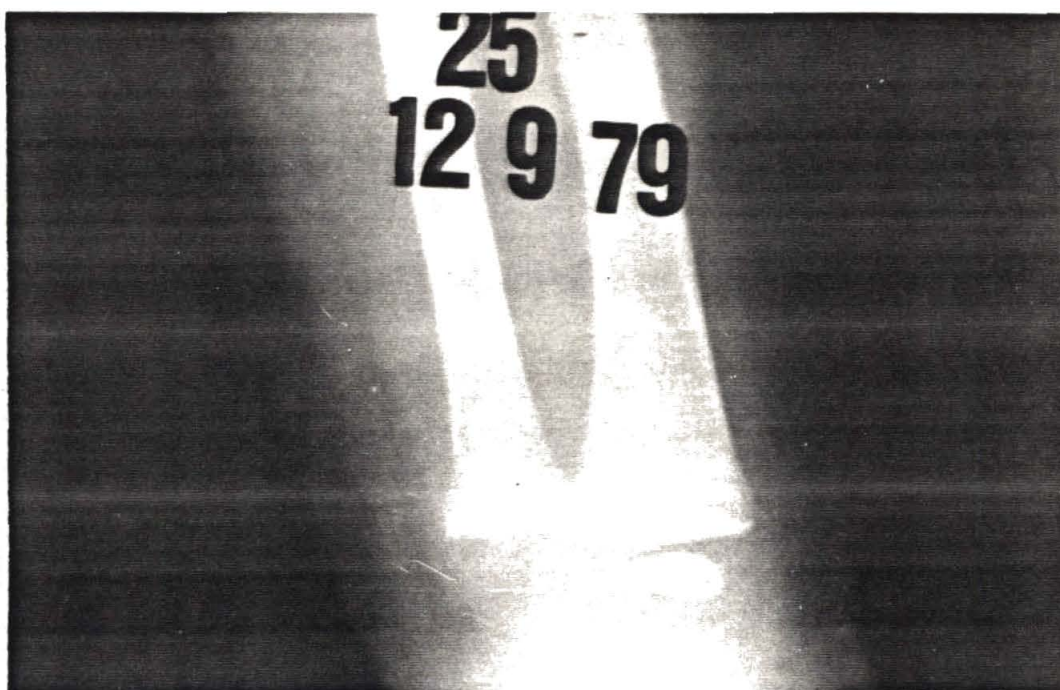


Figura 4:- Caso 25- J.B.R. - 2 anos - LALT
"Rarefação subcondral."

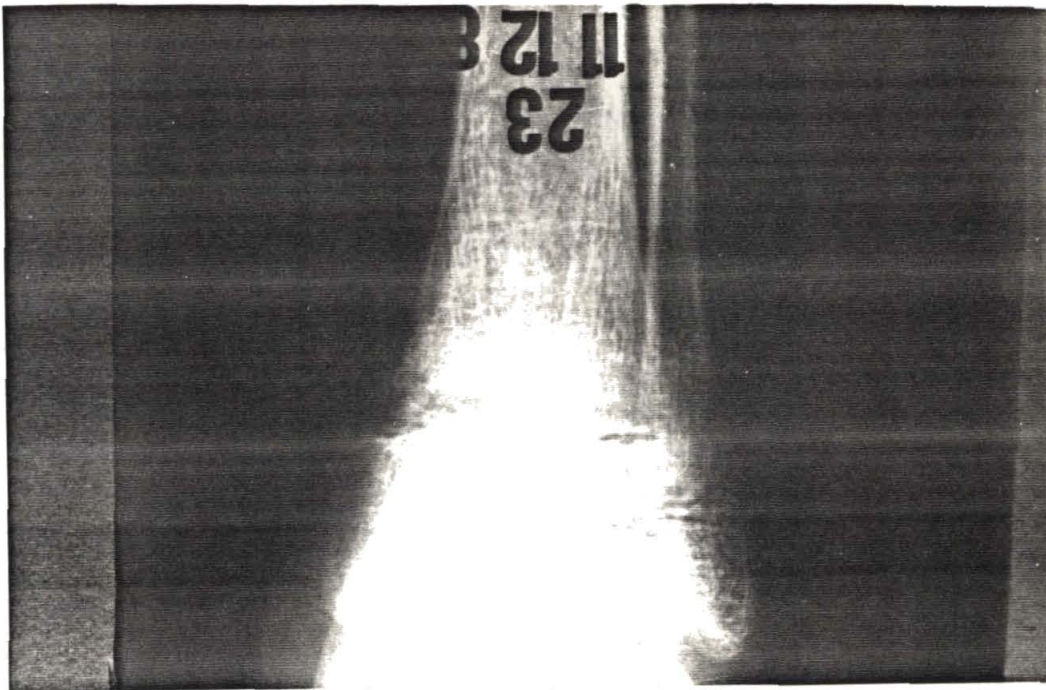


Figura 5:- Caso 23- M.R.M.- 12 anos- LALNTB
"Osteoporose. Rarefação subcondral."

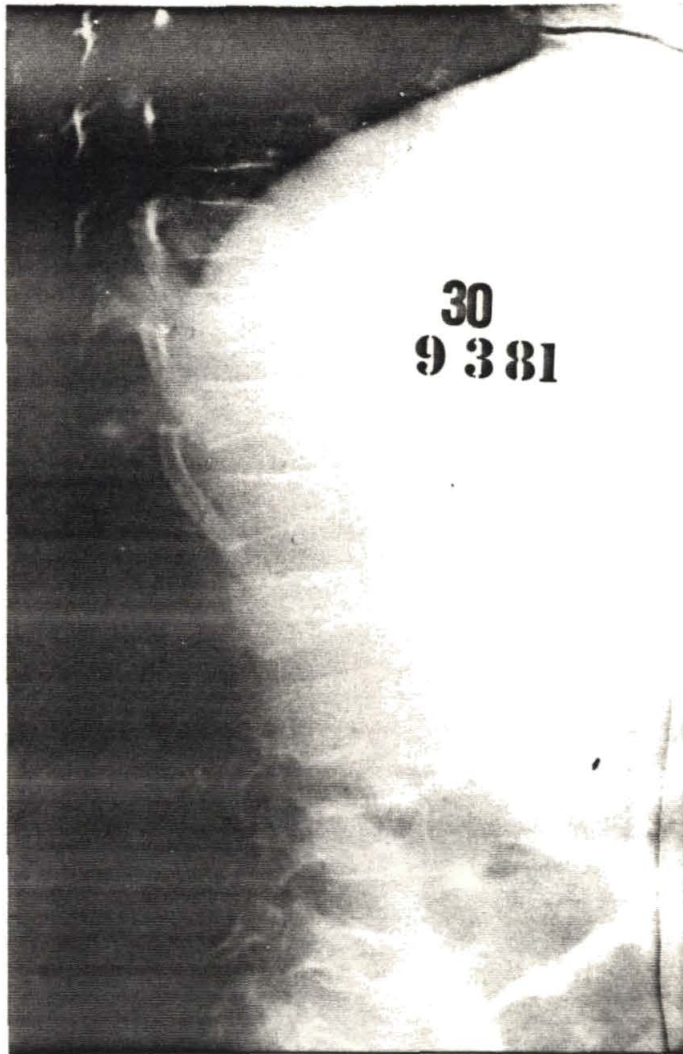


Figura 6:-Caso 30 - E.C.A.- 2 anos- LALNTB
"Osteoporose.Colapso vertebral."

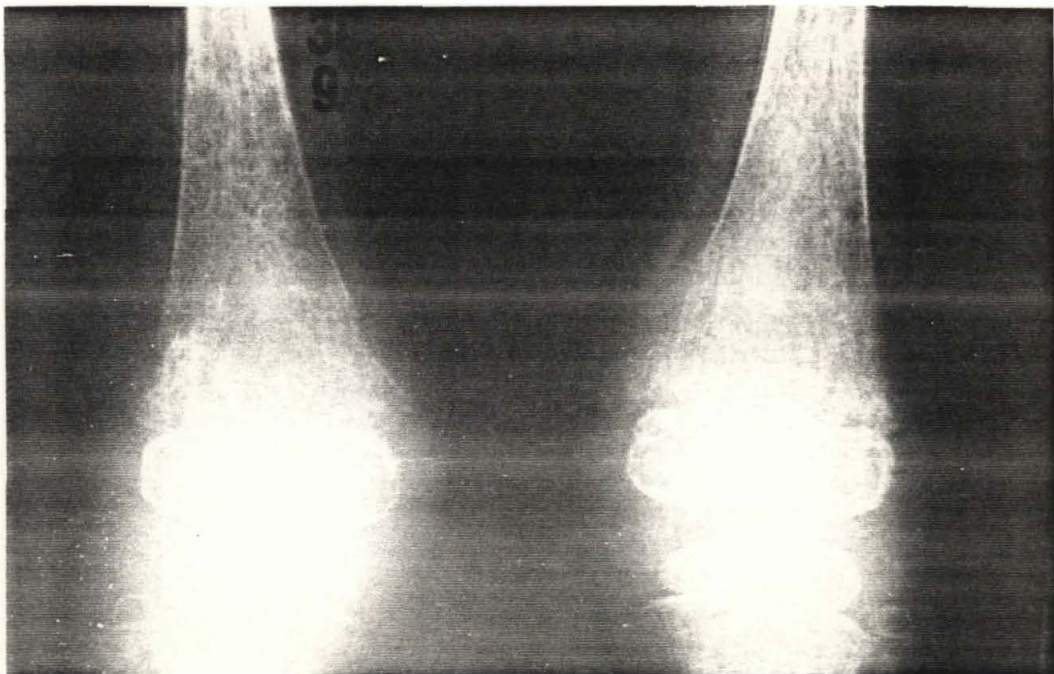


Figura 7:- Caso 30 - E.C.A. - 2 anos- LALNTB
"Osteoporose intensa. Periostite."



Figura 8:-Caso 6- A.B.R. - 7 anos- LALNTB
"Osteoporose. Colapso vertebral."



Figura 9:- Caso 23- M.R.M.- 12 anos- LALNTB
"Osteoporose de coluna lombar."

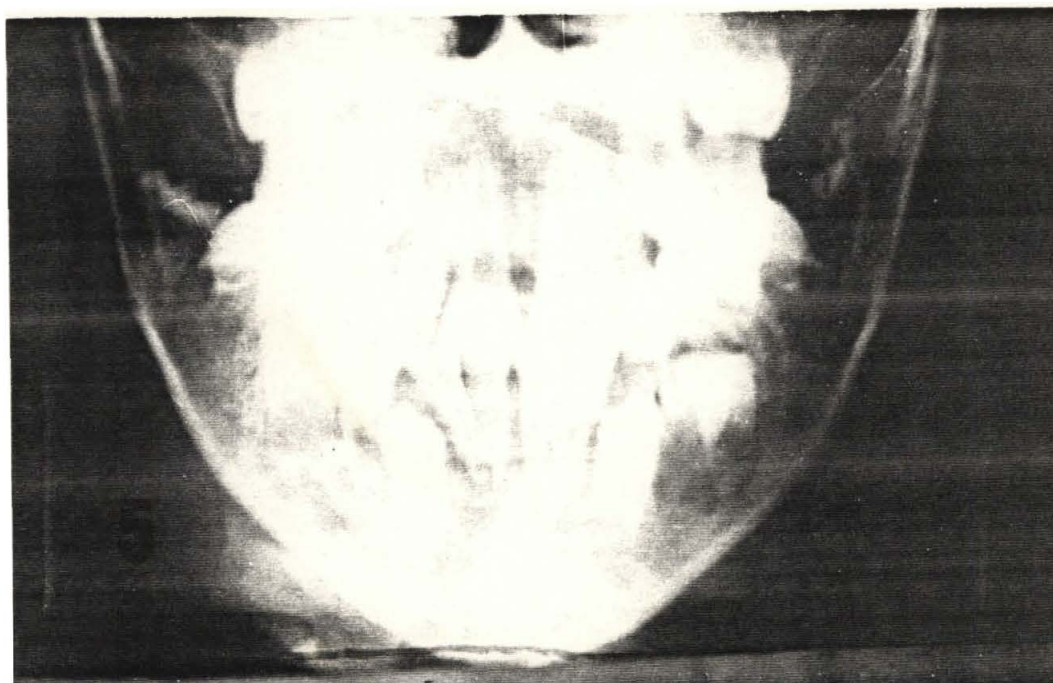


Figura 10:-Caso 5- F.T. - 8 anos- LALNTB
"Lesão osteolítica de maxilar
inferior"



Figura 11:- Caso 23- M.R.M.- 12 anos- LALNTB
"Osteoporose.Osteólise."



Figura 12: -Caso 28- A.S.- 10 anos- LALNTB
"Periostite"

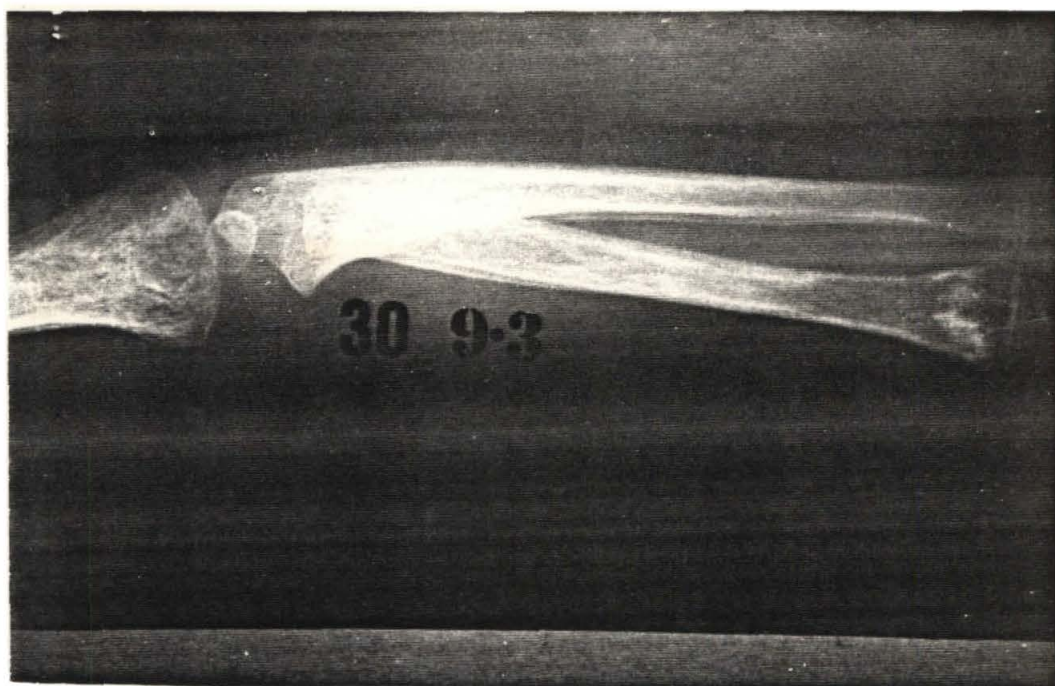


Figura 13:-Caso 30- E.C.A.- 2 anos- LALNTB
"Osteoporose. Periostite."

TABELA 8: TIPO DE LESÃO ÓSSEA
EM PORTADORES DE LAL:

Paciente	Tipo de leucemia	Osteoporose	Rarefação subcondral	Osteólise	Periostite
2	LALT	+	+	-	-
25	LALT	+	+	-	-
61	LALT	-	+	-	-
5	LALNTB	-	-	+	-
6	LALNTB	+	+	+	+
15	LALNTB	-	-	-	+
20	LALNTB	+	+	-	+
23	LALNTB	+	-	+	+
24	LALNTB	-	+	-	-
28	LALNTB	+	+	-	+
29	LALNTB	-	+	-	-
30	LALNTB	+	-	+	+
34	LALNTB	+	+	-	+
38	LALNTB	-	+	-	-
39	LALNTB	+	+	-	-
40	LALNTB	-	+	-	+
42	LALNTB	-	+	+	-
56	LALNTB	+	+	+	-
57	LALNTB	+	-	-	-
58	LALNTB	+	+	+	-

Dos 61 pacientes estudados, 20 apresentaram lesões esqueléticas, compreendendo 32,8 % dos doentes.

Destes, 3, representando 5% do total de doentes e 15% do total de pacientes com lesão óssea, eram portadores de LALT. Os outros 17, ou seja, 28% do total e 85% dos portadores de lesão, apresentavam LALNTB.

Os resultados são mostrados na tabela 9.

TABELA 9: LESÃO ÓSSEA EM PACIENTES
PORTADORES DE LALT e LALNTB

LESÃO ÓSSEA	TIPO DE LEUCEMIA	
	LALT	LALNTB
PRESENTE	3	17
AUSENTE	14	27

X²= 2,26 N = 61
P > 0,05

Esta maior incidência nas LALNTB não foi significativa.

Ao analisarmos cada tipo específico de lesão óssea e a correlacionarmos com o tipo imunológico de LAL encontramos o seguinte:

A osteoporose estava presente em 2 pacientes portadores de LALT e em 10 com LALNTB, como podemos ver na tabela 10.

TABELA 10: OSTEOPOROSE EM PACIENTES
PORTADORES DE LALT E LALNTB.

OSTEOPOROSE	TIPO DE LEUCEMIA	
	LALT	LALNTB
PRESENTE	2	10
AUSENTE	15	34

N = 61
X² = 0,14 P > 0,05

A diferença não foi significativa.

A rarefação subcondral estava presente em 3 dos portadores de LALT e em 12 dos que apresentavam LALNTB. Os dados são mostrados na tabela 11.

TABELA 11: RAREFAÇÃO SUBCONDAL EM PORTADORES DE LALT E LALNTB.

RAREFAÇÃO SUBCONDAL	TIPO DE LEUCEMIA	
	LALT	LALNTB
PRESENTE	3	12
AUSENTE	14	32

N = 61
X² = 0,17 P > 0,05

Neste grupo a diferença não foi, também, significativa.

Com relação à periostite e às lesões osteolíticas, encontramos o seguinte: os pacientes portadores de LALT não apresentavam estes tipos de lesão óssea, enquanto que nos portadores de LALNTB elas estavam presentes em 8 e 7 doentes respectivamente. Os dados são mostrados nas tabelas 12 e 13.

TABELA 12: LESÕES OSTEOLÍTICAS EM PACIENTES
PORTADORES DE LALT E LALNTB.

LESÃO	TIPO DE LEUCEMIA	
	LALT	LALNTB
PRESENTE	0	7
AUSENTE	17	37

N = 61
Z = 1,76 < 1,96 , P > 0,05

TABELA 13: PERIOSTITE EM PORTADORES
DE LALT E LALNTB.

PERIOSTITE	TIPO DE LEUCEMIA	
	LALT	LALNTB
PRESENTE	0	8
AUSENTE	17	36

N = 61
Z = 1,87 < 1,96 , P > 0,05

cas também não significativas.

Correlacionamos os diversos tipos de lesão óssea encontradas, com a presença de LAL em 61 pacientes, sendo 17 pacientes com LALT e 44 com LALNTB. As tabelas 14, 15 e 16 mostram os resultados com relação as diferentes frequências de Osteoporose, Rarefação subcondral, Osteólise e Periostite.

TABELA 14: LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS PELOS
PACIENTES PORTADORES DE LAL.

	LESÃO	
	PRESENTE	AUSENTE
OSTEOPOROSE	12	49
RAREFAÇÃO SUBCONDAL	15	46
OSTEÓLISE	7	54
PERIOSTITE	8	53
N = 61		
	χ^2	P
	4,79	> 0,05

Diferença não significativa.

TABELA 15: LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS
PELOS PACIENTES PORTADORES
DE LALT.

	LESÃO	
	PRESENTE	AUSENTE
OSTEOPOROSE	2	15
RAREFAÇÃO SUBCONDRAI	3	14
OSTEÓLISE	0	17
PERIOSTITE	0	17

$\bar{X} = 5,83$ $N = 17$
 $P > 0,05$

Diferença não significativa.

TABELA 16: LESÕES ÓSSEAS APRESENTADAS
PELOS PACIENTES PORTADORES
DE LALNTB.

	LESÃO	
	PRESENTE	AUSENTE
OSTEOPOROSE	10	34
RAREFAÇÃO SUBCONDRAI	12	32
OSTEOLISE	7	37
PERIOSTITE	8	33

N = 44

$\chi^2 = 2,02$

P > 0,05

Diferença não significativa.

DISCUSSÃO

A leucemia aguda é a neoplasia mais comum na infância e o envolvimento esquelético é frequente nas crianças portadoras da doença e pode mesmo sugerir o diagnóstico antes que o quadro clínico se estabeleça.

No presente estudo 72 % dos pacientes estão abaixo dos 11 anos de idade, sendo que 29 % deles têm menos do que 3 anos. Houve uma discreta preponderância do sexo masculino (54%) sobre o feminino (46%).

Estes dados estão de acordo com a literatura nacional e mundial, ³⁹⁻⁶⁰⁻⁸⁸ e que não se modificaram nos últimos 45 anos. ⁷⁷

Dos 61 pacientes estudados, portadores de LAL e classificados de acordo com os marcadores da membrana celular, ⁶⁷ 17 eram portadores de LALT e 44 de LALNTB, 28% e 72% respectivamente, o que corresponde aos dados da literatura ³⁹⁻⁴⁵⁻⁵⁰⁻⁶²⁻⁶⁷ conforme apresentados na tabela 1 à página 8.

As lesões ósseas estudadas foram encontradas em 20 pacientes, dos quais somente 1 tinha mais de 12 anos, o que confirma que as mesmas são mais comuns em crianças e raramente encontradas nos pacientes acima de 12 anos. ⁷⁰⁻⁷¹

De todos os nossos pacientes nenhum era portador de osteoesclerose, o que está de acordo com a literatura que afirma ser esta lesão bastante rara. ¹⁴⁻³⁰

Com relação às outras lesões, por ordem de frequência, encontramos:

- Rarefação subcondral.
- Osteoporose.

- Periostite.

- Osteólise.

Estes dados estão de acordo com o observado por
1-5-38-57-61-75-87
diversos autores.

Analisando as lesões ósseas descritas e correlacionando-as com o tipo de LAL apresentado pelo paciente, obtivemos os seguintes resultados:

Dos portadores de LALT, 3 apresentavam lesão óssea, enquanto que daqueles com LALNTB, 17 as apresentavam. Esta diferença não foi significativa. ($P > 0.05$ -Tabela 9)

A osteoporose apresentava o mesmo quadro de incidência menor nos portadores de LALT, 2 casos contra 10 dos portadores de LALNTB. ($P > 0.05$ -Tabela 10)

A rarefação subcondral estava presente em 12 pacientes portadores de LALNTB e em 3 de LALT. ($P > 0.05$ -Tabela 11)

Não encontramos em nenhum paciente portador de LALT lesões osteolíticas ou de periostite, que estavam presentes em, respectivamente, 7 e 8 dos portadores de LALNTB. Esta maior incidência não foi significativa, tanto para a osteólise ($P > 0.05$), como para a periostite ($P > 0.05$), Tabelas 12 e 13.

Dos pacientes com lesão óssea, 15 apresentavam rarefação subcondral, 12 osteoporose, 8 periostite, e 7 tinham osteólise, diferença não significativa. ($P > 0.05$ -Tabela 14)

A diferença de incidência dos diversos tipos de lesão não foi significativa tanto nos portadores de LALT ($P > 0.05$),

quanto para os que apresentavam LALNTB ($P > 0.05$), Tabelas 15 e 16

Os resultados indicaram que a maior incidência de lesões ósseas nos portadores de LALNTB não foi significativa e que a diferença de incidências dos diversos tipos de lesão, também não o é.

Discordando do nosso trabalho há um estudo de 25 pacientes portadores de LAL, 18 deles portadores de LAL "comum" e 7 de LALT, em que a comparação da presença da rarefação subcondral nos dois grupos, mostrou maior frequência no primeiro grupo, diferença esta, que era significativa e outro estudo de 66 pacientes que chegou a idêntica conclusão, com relação ao mesmo tipo de lesão.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1-Dos 61 pacientes estudados, 17 eram portadores de Leucemia Aguda Linfoblástica tipo T e 44 eram do tipo não T/ não B.

2-Vinte pacientes apresentaram lesão óssea detetada radiologicamente, o que nos dava uma incidência de 32,8% de lesão esquelética.

3-Dos vinte pacientes com lesão, 3 (5% do total) eram portadores de LALT e 17 (27,9% do total) o eram de LALNTB, diferença esta, não significativa.

4-A rarefação subcondral estava presente em 15 pacientes, 3 portadores de LALT e 12 de LALNTB.

5-A osteoporose estava presente em 12 pacientes. 2 eram portadores de LALT e 10 de LALNTB.

6-A periostite existia em 8 pacientes. Todos portadores de LALNTB.

7-A osteólise foi encontrada em 7 pacientes, todos com LALNTB.

8-A maior incidência dos vários tipos de lesão óssea nos portadores de LALNTB não foi estatisticamente significativa.

9-A incidência variada dos diversos tipos de lesão óssea não foi, também, estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-AMROMIN, G.G. Musculoskeletal lesions. In:----- Pathology of leukemia. New York, Harper and Row, 1968, p. 325-39.
- 2-APELL, R.G.; BUHLER, T.; WILLICH, E.; BRANDEIS, W.E. Absence of prognostic significance of skeletal involvement in Acute Lymphoblastic Leukemia and non-Hodgkin lymphoma in children. *Pediatr. Radiol.*, 15(2):245-8, 1985.
- 3-AUR, R.J.A.; WESTBROOK, H.W.; RIGGS, W. Childhood acute lymphocytic leukemia. Initial radiological bone involvement and prognosis. *Am. J. Dis. Child.*, 124(5):653-4, 1972.
- 4-BATTY, J.M. & VOGT, E.C. Bone changes of leukemia in children. *Am. J. Roentgenol.*, 34(3):310-3, 1935.
- 5-BELLINI, F.; MASERA, G.; CARNELLI, V.; DE LUCA, A.; FERRARI M. Routine whole-skeleton X-ray investigation of 116 children with leukemia. *Ann. Radiol.*, 19(1):83-6, 1976.
- 6-BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br. J. Haematol.*, 33(4):451-8, 1976.
- 7-BERNSTEIN, M.L.; SCHWARTZ, S. Mandibular relapse in acute leukemia. Report of a case. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 8(3):240-4, 1986.
- 8-BLATT, J.; MARTINI, S.L.; PENCHANSKY, L. Characteristics of Acute Lymphoblastic leukemia in children with osteopenia and vertebral compression fractures. *J. Pediatr.*, 105(2):280-2, 1984.

- 9-BROWMAN, G.P.; NEAME, P.B.; SOAMBOONSRUP, P. The contribution of cytochemistry and immunofenotyping to reproducibility of the FAB classification in acute leukemia. *Blood*, 68(4):900-5, 1986.
- 10-CHESSSELS, J.M.; HARDISTY, R.M.; RAPSON, N.T.; GREAVES, M.F. Acute lymphoblastic leukaemia in children: classification and prognosis. *Lancet*, 2(8052/3):1307-9, 1977.
- 11-CHESSSELS, J.M. Acute leukemias in children. *Clin. Haematol.*, 15(3):727-53, 1986.
- 12-CHILDS, C.C.; STASS, A.S.; BENNETT, J.M. The morfologic classification of Acute Lymphoblastic Leukemia in childhood. Observation on concordance using a simple scoring system. *Am. J. Clin. Pathol.*, 86(4):503-6, 1986.
- 13-COSTELLO, P.B.; BRECHER, M.L.; STARR, J.I.; FREEMAN, A.I.; GREEN, F.A. A prospective analysis of the frequency, course and possible prognostic significance of the joint manifestations of childhood leukemia. *J. Rheumatol.*, 10(5):753-7, 1983.
- 14-DAMESHEK, W. & GUNZ, F. Involvement of bones, joints, and muscles. In: _____ *Leukemia*. 3. ed. New York, Grunne & Sttratton, 1974. p. 233-81.
- 15-DAVEY, F.R.; CASTELA, A.; LAVENSTEIN, K.; HUBBELL, C.; OATES, R.R. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukaemia. *Clin. Lab. Haematol.*, 5(4):343-51, 1983.
- 16-DeCASTRO, L.A.; KUHN, J.P.; FREEMAN, A.I.; SINKS, L.F.; MINDELL, E.R. Complete remodeling of the vertebrae in a child successfully treated for acute lymphocytic leuke-

- mia(ALL). *Cancer*, 40(1):398-401, 1977.
- 17-DE GRUCHY, G.C. The leukemias. In:----- *Clinical Haematology in Medical Practice*. 3.ed. London,Blackwell,1970. p. 404-80.
- 18-DINI, G.; TACCONE, A.; De BERNARDI,B.; COMELLI,A.; GARRE, M.L.; GANDUS, S. Skeletal changes in Acute Lymphoblastic Leukemia in children. Incidence and prognostic significance. *Radiol.Med.*, 62(9):644-9, 1983.
- 19-DOUGLAS, E. The significance of the subclassifications of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv.Pediatr.*,22:183-202, 1982.
- 20-DUBOVSKY, D.; JACOBS, P. Vertebral rarefaction in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *S. Afr.Med.J.*, 42(7):241-2, 1975.
- 21-DUFF, G. Many roles for interleukin-1. *Nature*, 313:352-3, 1985.
- 22-EPSTEIN, B.S. Vertebral changes in childhood leukemia. *Radiology*, 68(1):65-9, 1957.
- 23-ERB, I.H. & BROWN, A. Bone changes in leukemia: pathologic findings. *Am. J. Dis. Child.*, 42(3):812, 1935.
- 24-FERRARINI, M. & GROSSI, C.E. Definition of the CELL types within the "Null Lymphocyte" population of human peripheral blood. An analysis of phenotypes and functions. *Semin.Hematol.*, 21(4):270-86, 1984.
- 25-FOON, K.A.; BILLING, R.J.; TERASAKI, P.I.; CLINE, M.J. - Immunologic classification of acute lymphoblastic leukemia. Implications for normal lymphoid differentiation. *Blood*, 56(6):1120-6, 1980.

- 26-FOON, K.A. & TODD, R.F. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood*, 68(1):1-31, 1986.
- 27-FOON, K.A.; GALE, R.P.; TODD, R.F. Recent advances in the immunologic classification of leukemia. *Semin. Hematol.*, 23(4):257-83, 1986.
- 28-GOWEN, M.; WOOD, D.D.; IHRIE, E.J.; McGUIRE, M.K.B.; RUSSEL G.G. An interleukin-1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature*, 306(5941):378-80, 1983.
- 29-GREAVES, M.F.; JANOSSY, G.; PETO, J.; KAY, H. Immunological defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Br. J. Haematol.*, 48(2):179-97, 1981.
- 30-GWINN, J. Leukemia. In:----- PARKER, B.R. & CASTELLINO, R.A. *Pediatric Oncologic Radiology*. Saint Louis, C.V. Mosby, 1977, p. 133-59.
- 31-HANN, I.M.; GUPTA, S.; PALMER, M.K.; MORRIS-JONES, P.H. The prognostic significance of radiological and symptomatic bone involvement in childhood lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.*, 6(1):51-5, 1979.
- 32-HAYHOE, F.G.J.; QUAGLINO, D.; DOLL, R. The cytology and cytochemistry of acute leukemias. A study of 140 cases. London, Her Majesty's Stationery Office, 1964. 105 p.
- 33-HAYHOE, F.G.J. & CAWLEY, J.C. Acute leukaemia: cellular morphology and fine structure. *Clin. Haematol.*, 1(1):49-94, 1972.
- 34-HENDERSON, E.S. Acute lymphocytic leukemia. In:----- WILLIAMS, W.J. *Hematology*. New York, McGraw-Hill, 1983, p. 970-80.

- 35-HILBISH, T.F.; BESSE, B.E.; LUSTED, L.B.; DAVES, M.L.; -
THOMAS L.B.; FORKNER, C.A. Acute leukemia. Skeletal
manifestations in children and adults. *Arch. Intern. Med.*
104(5):741-7, 1959.
- 36-HOLLAND, J.F.; MIESCHER, P.A.; JAFFÉ, E.R. Leucemia y
linfoma. *Madri, Científico-Médica*, 1973. 210 p.
- 37-HUGHES, R.G. & KAY, H.E.M. Major bone lesions in Acute Lympho-
blastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.*, 10(1):67-70, 1982.
- 38-HUGULEY, C.M. Acute lymphocytic Leukemia. In:-----
WILLIAMS, W.J. *Hematology*. New York, McGraw-Hill, 1972,
p.873-9.
- 39-JAMRA, M. & LORENZI, T.L. Leucócitos - Leucemias - Linfomas.
Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1983. 395 p.
- 40-KALWINSKI, D.K.; WEATHERED, W.H.; DAHL, G.V.; BOWMAN, W.
P.; MELVIN, S.L.; COLEMAN, M.S.; BOLLUM, F.J. Clinical
utility of inicial deoxynucleotidyl transferase determi-
nations in childhood acute leukemias. *Cancer Res.*,
41(7):2877-81, 1981.
- 41-KASS, L. Leukemia. *Cytology and Cytochemistry*. Philadel-
phia, Lippincott, 1982. 336 p.
- 42-KATIB, A.A.; WANG, C.V.; BARDALES, R.; KOZINER, B. Pheno-
typic characterization of "Non T, Non B" Acute lymphoblastic
leukemia by a new panel (BL) of monoclonal antibodies.
Hematol. Oncol., 3(4):271-81, 1985.
- 43-KELLERHOUSE, L.E. & LIMARZI, L.R. Bone manifestations of
hematologic disorders. *Med. Clin. North Am.*, 49(1):203-28, 1965.
- 44-KERSEY, J.H.; GAJL-PECZALSKA, K.J.; COCCIA, P.F.; NESBIT, M.E.
The nature of childhood leukemia and lymphoma. *Am.*

- J. Pathol., 20(2):487-95, 1978.
- 45-LEAVELL, B.S. & THORUP, O.A. Leukemia. In:----- . Fundamentals of clinical hematology. 4. ed. Philadelphia, Saunders, 1976. p. 412-55.
- 46-LEHEUP, B.; MEMBRE, H.; GERARD, H.; OLIVE, D. Lymphoblastic leukemia with osteopenia and vertebral compression fractures. J. Pediatr., 106(5):860, 1985.
- 47-LI, C.Y. Morphologic, cytochemical and immunological diagnosis of hematologic malignancies. Curr. Hematol., 1(1):308-42, 1981.
- 48-_____ Leukemia cytochemistry. Mayo Clin. Proc., 56(5):712-13, 1981.
- 49-LILLEYMAN, J.S.; HANN, I.M.; STEVENS, R.F.; EDEN, O.B.; RICHARDS, S.M. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical significance. J. Clin. Pathol., 39(9):998-1002, 1986.
- 50-MAHEU, M.; BAKER, M.A.; FALK, J.A.; TAUB, R.N. Immunologic diagnosis and monitoring of human acute leukemias. A review. Am. J. Clin. Pathol., 103(1):139-58, 1981.
- 51-MALDONADO, J.; RAMIREZ, G.; ARTACHO, M.C. Clasificación clínicomorfológica de las leucemias agudas. Sangre, 26(5c):946-62, 1981.
- 52-MARSH, W.L.; BYLUND, D.J.; HEATH, V.C.; ANDERSON, M.J.. Osteoarticular and pulmonary manifestations of acute leukemia. Cancer, 57(2):385-90, 1986.
- 53-MASERA, G.; CARNELLI, V.; FERRARI, M.; RECHIA, M.; BELLINI, F. Prognostic significance of radiological bone involve-

- ment in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.*, 52(7):530-3, 1977.
- 54-MELHEN, R.E. & SABER, T.J. erosion of the radial cortex of the proximal humerus. A sign of leukemia on the chest radiograph. *Radiology*, 132(1):77-9, 1980.
- 55-MESCHAN, I. The development of bone. In:----- *An Atlas of anatomy basic to Radiology*. Philadelphia, Saunders, 1975 p. 36-63.
- 56-MILER, D.R. Prognostic factors in childhood leukemia. *Pediatrics*, 82(4):672-6, 1975.
- 57-NEWMAN, A.J. & MELHORN, D.K. Vertebral compression in childhood leukemia. *Am. J. Dis. Child.*, 125(6):863-5, 1973.
- 58-NIES, B.A.; KUNDEL, D.W.; THOMAS, L.B.; FREIREICH, E.J. Leucopenia, bone pain and bone necrosis in patients with acute leukemia. A clinicopathologic complex. *Ann. Intern. Med.*, 62(4):688-705, 1965.
- 59-NIXON, G.W. & GWINN, J.L. The roentgen manifestations of leukemia in infancy. *Radiology*, 102(6):603-9, 1973.
- 60-OLIVEIRA, H.P. As leucemias agudas na infância e no adulto. In:----- *Hematologia Clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1983. p. 277-314
- 61-PEAR, B.L. Skeletal manifestations of the lymphomas and leukemias. *Semin. Roentgenol.*, 9(3):229-40, 1974.
- 62-PEIPER, S.C. & STASS, S.A. Markers of cellular differentiation in acute lymphoblastic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 106(1):3-8, 1982.
- 63-PREUD-HOMME, J.L.; GUGLIELMI, P.; LABAUME, S. Lymphocyte markers in human leukemias and lymphomas: Methodologic

- remarks. *Semin. Hematol.*, 21(4):296-301, 1984.
- 64-PRÓSPERO, J.D, & CONSENTINO, E. Introdução ao estudo da patologia óssea. Bases para a classificação dos tumores ósseos. *Arq. Med. Hosp. Fac. Ci. Med. S. Casa. S.Paulo*, 1(1):30-4, 1981.
- 65-RAJANTIE, J.; ANDERSSON, L.C.; SIIMES, M.A. Skeletal changes in Acute Lymphoblastic Leukemia: correlation with the presence of the cALL antigen. *Leukemia Res.*, 8(6):1103-5, 1984.
- 66-RAJANTIE, J.; JAASKELAINEN, J.; PERKKIO, M.; SIIMES, M.A. prognostic significance of primary bone changes in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Radiol.*, 15(4):242-4, 1985.
- 67-RIBEIRO, R .C. Classificação Imunológica das Leucemias Agudas. Curitiba, 1980. 128 p. Tese, Mestrado. Universidade Federal do Paraná.
- 68-RIBEIRO, R.C.; PUI, C.H.; SCHELL, M.J. Vertebral collapse as a presenting feature of Acute Lymphoblastic Leukemia in children. Submitted to *Cancer*.
- 69-ROGALSKY, R.J.; BLACK, G.B.; REED, M.H. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J. Bone Joint Surg.*, 68-A(4):494-591, 1986.
- 70-ROSENFELD, N.S. & McINTOSH, S. Prospective analysis of bone changes in treated childhood leukemia. *Radiology*, 123(5):413-5, 1977.
- 71-ROSENFELD, N.S. Bone manifestations at diagnosis. In:----- The radiology of childhood leukemia and its therapy. St.Louis, Missouri, W.H.Green, 1981, p. 5-19.

- 72-SCHALLER, M.D. Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children. *J. Pediatr.*, 81(4):793-7, 1972.
- 73-SCOTT, C.S. Cytochemical applications in haematology, with particular reference to acute leukemias: a review. *Med Lab. Sci.*, 35(2):111-36, 1978.
- 74-SILBERSTEIN, M.J.; TANGSHEWINSIRIKUL, P.; CHU, J. Y.; GRAVISS, E.R. Bone changes in a neonate with congenital leukemia. *Radiology*, 131(5):370, 1979.
- 75-SILVERMAN, F.N. The skeletal lesions in leukemia. Clinical and roentgenographic observations in 103 infants and children, with a review of the literature. *Am. J. Roentgenol.*, 52(6):819-44, 1948.
- 76-SIMMONS, C.R.; HARLE, T.S.; SINGLETON, E.S. The osseous manifestations of leukemia in children. *Radiol. Clin. Am.* 6(1):115-30, 1968.
- 77-SMITH, R.E. LEUKEMIA. In: _____ Leavell & Thorup's *Fundamentals of clinical hematology*. 5 ed. Philadelphia, W.B.Saunders. 1987, p. 578-615.
- 78-SNELLING, F.N. & BROWN, A. Bone changes in leukemia. *Am. J. Dis. Child.*, 42(3):810-2, 1935.
- 79-SPIEGEL, M.R. *Estatística*. São Paulo. McGraw-Hill, 1977. 580 p.
- 80-SPIRA, T.J.; ADES, E.W.; GORDON, D.S. The immunological and cytochemical characterization of T-cell lymphoproliferative diseases. *Am. J. Hematol.*, 10(1):19-30, 1981.
- 81-SWEET, E.M. & WILLOUGHBY, M.L.N. Radiological bone changes in T-cell and common ALL of childhood. *Br. Med. J.*,

- 280(6211):367-8, 1980
- 82-SWERDLOW, S.H.; GLICK, A.D.; COUSAR, J.B.; COLLINS, R.D.
Acute leukemias of childhood, pathologic features. *Hematol. Oncol.*, 3(2):99-131, 1985.
- 83-SWINSCOW, T.D.V. The χ^2 test. In:-----². *Statistics at square one*. 3. ed. London, British Medical Association, 1978. p.45-6.
- 84-THOMAS, L.B.; FORKNER, C.E.; FREI, E.; BESSE, B.E.; STABENAU, J.R. The skeletal lesions of acute leukemia. *Cancer*. 14(3):608-21, 1961.
- 85-THOMSON, B.M.; SAKLATVALA, J.; CHAMBERS, T.J. Osteoblasts mediate interleukin-1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J. Exp. Med.*, 164(1):104-12, 1986.
- 86-VILLEGAS, A.; ESPINOS, D.; MARTINEZ, R.; ALVARES-SALA, J.L. Morfologia e citofuncional de la leucemia aguda. *Sangre*, 26(5C):963-80, 1981.
- 87-WILLSON, J.K.V. The bone lesions of childhood leukemia. A survey of 140 cases. *Radiology*, 22(5):672-80, 1959.
- 88-WINTROBE, M.M.; LEE, G.R.; BOGGS, D.R.; BITHELL, T.C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J.W.; LUKENS, J.N. Acute Lymphoblastic Leukemia. In:-----². *Clinical Hematology* 8. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981. p.1507-14.
- 89-YAM, L.T.; LI, C.Y.; CROSBY, W.H. Cytochemical identification of monocytes and granulocytes. *Am. J. Clin. Pathol.*, 55(3):284-90, 1971.