

Artigo / Article

Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar

Epidemiology of chronic lymphocytic leukemia and familial chronic lymphocytic leukemia

Mihoko Yamamoto¹
Vera L. P. Figueiredo²

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa crônica (DLPC) que apresenta características epidemiológicas peculiares; acomete indivíduos com idade mais avançada (não ocorre em crianças e é rara abaixo dos 30 anos) e a sua incidência varia conforme a origem étnica dos pacientes. É a leucemia mais freqüente nos países ocidentais enquanto muito rara nos orientais. A sua etiologia não está ainda esclarecida, não se conhecendo fatores ambientais que mostrem forte associação com o surgimento da doença. Não tem relação com radiação ionizante (sobreviventes da bomba atômica não apresentaram aumento na incidência da LLC), assim como não foi demonstrada associação com agentes tóxicos ou virais específicos. A LLC familiar é assim denominada quando, pelo menos, dois membros de uma família apresentam LLC e o diagnóstico nestes pacientes costuma ocorrer em idade mais precoce. A ocorrência é maior em parentes de primeiro grau (irmãos, filhos), podendo, porém, afetar parentes mais distantes. Os familiares de pacientes com LLC apresentam maior freqüência de outras DLPC (risco relativo 30x maior) e de proliferação monoclonal de linfócitos B (13%-18%) e parece que o HLADR1.11 está implicado na LLC familiar; pelo menos em algumas populações. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):229-232.

Palavras-chave: Leucemia linfocítica crônica; epidemiologia; leucemia linfocítica crônica familiar.

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia do sistema linfo-hematopoético com características epidemiológicas peculiares que a distinguem de outras leucemias em muitos aspectos. É a leucemia mais freqüente nos países ocidentais, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto, sendo extremamente rara nos países asiáticos.¹

Estudo epidemiológico na LLC é particularmente dificultado devido a características inerentes à própria doença. Muitos pacientes são assintomáticos ou têm evolução clíni-

ca indolente e não requerem tratamento ou internação. Assim, supõe-se que os dados relatados possam estar subestimados.

A etiologia da LLC é ainda desconhecida; alguns fatores ambientais são aventados, porém as associações não são consistentes. A favor da causa genética são as observações de famílias com dois ou mais casos de LLC (LLC familiar) e as constatações de freqüência aumentada de outras doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) e outros tumores sólidos nos parentes de primeiro e segundo grau desses pacientes.

¹Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp-EPM.

Serviço de Hematologia Clínica – IAMSPE.

²Serviço de Hematologia Clínica – Hospital do Servidor Público Estadual – IAMSPE.

Correspondência para: Mihoko Yamamoto
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Rua Botucatu, 740, 3º andar – Vila Clementino
04023-900 – São Paulo-SP
Tel.: (11) 5579 1550; Fax.: (11) 5571 8806
E-mail: yamamoto@hemato.epm.br

Incidência da LLC

A incidência da LLC varia grandemente de acordo com a origem étnica: maior número de casos são registrados na Austrália, EUA, Irlanda e Itália.²

Nos EUA, de acordo com dados obtidos pelo registro de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), a incidência estimada é de 1%-2% na população geral ou 3,7 casos/100.000/ano, compreendendo 25% a 30% das leucemias, enquanto na Dinamarca parece ser maior (35%-40%). Já no Japão, China e outros países asiáticos é de apenas 3% a 5%, uma incidência 26 vezes menor que no Canadá, por exemplo. Além disso, estudos realizados nos EUA mostram que índios americanos, chineses, japoneses e filipinos residentes naquele país também apresentam baixa incidência de LLC.^{1,2,3} Mesmo dentro de um país, podem-se notar diferenças regionais; por exemplo, um levantamento realizado pelo Sistema de Saúde de Arkansas relata incidência de 37,6% das leucemias, maior que a média nos EUA. Divergências podem ser notadas também de acordo com a fonte de informação onde foram coletados os dados.

A LLC é uma doença predominantemente do idoso; a idade mediana ao diagnóstico é de 64-70 anos, sendo rara a sua ocorrência em indivíduos <30 anos. Um aumento exponencial na incidência da LLC é observado com o avançar da idade, para ambos os sexos, sendo a incidência em indivíduos >65 anos de 20,6 casos/100.000/ano enquanto em <65 anos é de apenas 1,3 casos/100.000. Há um predomínio no sexo masculino, apesar de haver variação de acordo com o país. Nos EUA, a incidência ajustada à idade mostra uma relação M:F de 1,9:1.² Resultado similar temos observado entre os pacientes em acompanhamento na Unifesp. Além disso, nos EUA, a LLC é mais freqüente na raça branca (3,7/100.000) em comparação à negra (2,5/100.000).²

Dentre as leucemias, a LLC é a que apresenta maiores índices de sobrevida. Nos EUA, dados obtidos do SEER, referentes ao período de 1992 a 2000, mostram uma sobrevida geral de 73,5%, sendo maior nos indivíduos mais jovens (83% entre os <65anos vs 68% entre os >65 anos).² Não houve diferença na sobrevida entre os sexos, mas foi menor na raça negra. Estudos de Diehl et al⁴ também mostram menor sobrevida em indivíduos com idade muito avançada – 38,1% em ≥ 80 anos. Nas diferentes faixas etárias, a sobrevida foi 59,9% em <40 anos; 69,9% na faixa de 40 -59 anos; 61,6% na faixa de 60 -79 anos). No entanto, a sobrevida geral encontrada por esse grupo foi muito baixa (48,2% em cinco anos e 22,5% em dez anos), contrastando com os demais.

Dados epidemiológicos da LLC na população brasileira, envolvendo razoável casuística, não foram encontrados na literatura. Há uma citação no trabalho de Redaelli et al, referindo uma incidência em torno de 10%.²

Estudos epidemiológicos da LLC são mais difíceis de se realizarem devido a aspectos inerentes à própria doença, além de métodos utilizados. Muitos pacientes são assin-

tomáticos; o diagnóstico é realizado através de citometria de fluxo em material de sangue periférico e mais de 65% dos casos são acompanhados apenas ambulatorialmente, a maioria não requerendo tratamentos ou internações. Acredita-se, assim, que os dados relatados na literatura possam estar subestimados.⁵

Etiologia da LLC

A etiologia é desconhecida. Poucas informações existem referentes a fatores ambientais que possam ser atribuídos como causa da LLC e geralmente eles são considerados de fraca associação. Assim, há observações de maior mortalidade entre profissionais que têm contato com borracha e solventes e derivados de petróleo. Há relatos de incidência aumentada entre tabagistas e um maior risco entre fazendeiros de algumas áreas. A radiação ionizante não mostrou associação com a incidência de LLC.¹ Estudos tentando relacionar com algum agente viral também foram infrutíferos até o momento.

Fatores genéticos hereditários têm sido sugeridos para a etiologia da LLC, diante das observações de maior prevalência da doença no Ocidente e menor no Oriente, maior freqüência de LLC em famílias com maior risco para câncer e de casos familiares na LLC serem mais freqüentes em comparação a outros tipos de leucemia e DLPC.^{6,7} Tem-se descrito maior ocorrência de LLC entre parentes de primeiro grau e entre irmãos gêmeos. Além disso, constata-se mais comumente consangüinidade nos casos de LLC familiar. A patogênese, no entanto, ainda não está esclarecida.

LLC familiar

Considera-se LLC familiar quando pelo menos dois membros de uma mesma família apresentam a doença. Estima-se que a freqüência desta doença em parentes seja de cerca de 7%, corroborando a crescente evidência de fatores hereditários.

A predisposição genética vem sendo observada neste grupo de pacientes e um modelo genético sugerido seria uma ação de gene(s) dominante(s) com penetrância incompleta e com efeitos pleiotrópicos, uma vez que maior freqüência de outras DLPC é observada entre os parentes de pacientes com LLC.^{8,9}

Yuille et al,⁹ em estudo sistemático, avaliaram parentes de primeiro e segundo grau de 268 pacientes com LLC acompanhados no Royal Marsden Hospital. Encontraram 33 casos (13%) com história familiar de DLPC, sendo que 15 (6%) eram de LLC. Realizaram revisão de literatura e analisaram 81 famílias de LLC, das quais, 64 tinham dois casos de LLC na família: 38 eram pares de irmãos e 16 eram pais e filhos. Havia 6 pares de irmãos gêmeos. Os autores calcularam que o risco de um familiar desenvolver uma DLPC era de 2,28 a 5,69, e combinando os estudos era de 2,67 a 3,36 com intervalo de confiança (CI) de 95%. Além disso, tam-

bém observaram ocorrência de outras DLPC em cinco famílias.

Em outro estudo realizado no Instituto Nacional de Saúde dos EUA, Ishibe et al¹⁰ analisaram 28 famílias com pelo menos dois casos de LLC vivos entre os pacientes acompanhados desde 1967. Vinte famílias foram diagnosticadas entre 1990 e 1999. Análise dos 72 pacientes com LLC familiar em comparação aos pacientes esporádicos mostrou dados interessantes. A idade ao diagnóstico era menor no grupo de pacientes com LLC familiar (57,9 ± 12 anos) em comparação aos casos esporádicos (70,1 ± 11,9 anos) e 31% dos pacientes tinham idade inferior a 50 anos enquanto menos de 6% dos casos esporádicos eram dessa faixa etária. Outros estudos mostram também essa tendência e têm-se referido a este fato como antecipação da doença.^{11,12} Não houve diferença na relação masculino:feminino entre os pacientes com LLC familiar em comparação aos casos esporádicos.

Três padrões de LLC familiar foram observados. O primeiro grupo, o mais comum, era de 12 famílias (42,8%) com ocorrência apenas entre irmãos que eram 36% de todos os irmãos de pacientes deste grupo. Em dez famílias havia somente um par de irmãos, e em duas havia múltiplos casos. Além disso, em seis famílias os pacientes eram todos do mesmo sexo: somente feminino em duas famílias e somente masculino em quatro. A média de idade ao diagnóstico nesta categoria foi 61,5 (±11,9) anos.

O segundo grupo era constituído por nove famílias (32%) com pacientes pertencentes a múltiplas gerações, afetando apenas pais e filhos. Houve uma família em que os pacientes pertenciam a três gerações sucessivas, e em seis famílias duas gerações foram acometidas. Achado interessante foi a maior incidência no sexo feminino, ao contrário da LLC esporádica. A média de idade dos pais ao diagnóstico foi 70,0 (±16,9) anos, e dos filhos, 50,5 (±10,3) anos.

O terceiro grupo de LLC familiar (sete famílias, 25%) era constituído por pacientes com combinação dos dois padrões anteriores de parentesco. Nesta categoria, a idade média ao diagnóstico foi 56,5 (± 9,0) anos.

Outra observação encontrada foi a ocorrência de tumores sólidos em cerca de 19% dos casos de LLC familiar, mesmo naqueles sem tratamento prévio, e os mais frequentes foram os tumores da bexiga, colon, pulmão e próstata, seguidos de leucemia agudas (LMA, LLA) e linfomas não-Hodgkin (LNH). Em alguns casos, o tumor sólido precedeu o diagnóstico da LLC.

Um outro estudo realizado através da Swedish Family-Cancer Database⁸ investigou câncer em 14.336 parentes de primeiro grau de 5.918 casos de LLC diagnosticados durante o período de 1958 a 1998 e calcularam o risco relativo de desenvolver LLC de 7,53 com CI de 95%. Para o desenvolvimento de LNHL, o risco relativo foi 1,45, e para o linfoma de Hodgkin, 2,36. Além disso, o risco era similar para pais, irmãos e filhos de pacientes e para am-

bos os sexos; não houve influência da idade do paciente ao diagnóstico. Neste estudo, os autores não constataram o fenômeno de antecipação.

Proliferação monoclonal de linfócitos B CD5 + na LLC familiar

Com a utilização de técnicas de citometria de fluxo com três ou mais cores, sabe-se hoje que aproximadamente 3,5% de indivíduos saudáveis podem apresentar hiperplasia monoclonal de células B CD5 positivas (PMB), ou seja, com o mesmo fenótipo de células da LLC.^{13,14,15} Investigações de PMB entre familiares de LLC têm revelado maior frequência de portadores dessa proliferação em comparação à população geral. Rawstron et al encontraram incidência de 13,5% entre os 59 indivíduos sadios parentes de primeiro grau de pacientes com LLC^{14,15} e estimaram um risco sete vezes maior que a população geral. Outro estudo encontrou uma incidência de PMB em 18% dos 33 parentes de LLC familiar.¹⁶

Por outro lado, nos indivíduos com PMB são detectadas algumas alterações como a del13q14 em aproximadamente 50% dos casos, restrição do gene *VH* semelhante à encontrada na LLC, homogeneidade clonal em relação ao gene *IgVH* na maioria dos casos, progressão para diversos tipos de DLPC, principalmente para LLC.^{13,14}

Fatores genéticos na LLC familiar

Ainda não se conhecem genes específicos relacionados à susceptibilidade da LLC. HLA Cw6 mostrou alguma evidência de associação, porém apenas em caucasianos e não em pacientes negros. Gene da ataxia telengectágica (*ATM*) e vários locos de HLA foram estudados e afastada a sua implicação na LLC familiar.^{17,18,19} Um estudo, no entanto, mostra forte evidência de implicação do HLA DRB1 11 que foi investigado em 56 indivíduos parentes de vinte famílias com pelo menos dois casos de LLC.²⁰ Onze famílias eram italianas e nove francesas. O HLA DRB1 11 foi detectado em pelo menos um membro de todas as famílias italianas e em sete das nove famílias francesas. Esse achado é significativamente alto considerando-se que a probabilidade de ocorrência para a população italiana é de <0,009 e, na população francesa, de 0,098.

Estudos citogenéticos e moleculares têm sido realizados e alguns casos têm sustentação para o envolvimento dos cromossomos 11 e 13q14, e os dados ainda são discordantes em relação a outras alterações cromossômicas.¹⁵

Conclusões

A LLC é a leucemia mais freqüente nos países ocidentais com características epidemiológicas peculiares. Acomete mais indivíduos idosos e é muito rara entre os orientais. Até o momento não se demonstraram fatores ambientais (contato com produtos químicos, radiação ionizante ou agentes virais) ou genéticos implicados na sua etiopatogenia.

A LLC familiar é assim denominada quando, pelo menos, dois membros de uma família apresentam LLC. O risco relativo de um parente vir a apresentar LLC é cerca de 7 vezes em comparação à população geral e o diagnóstico nestes pacientes parece ocorrer em idade mais precoce. É mais freqüente em parentes de primeiro grau (irmãos, filhos), podendo, porém, afetar parentes mais distantes. Os familiares de pacientes com LLC apresentam maior freqüência de proliferação monoclonal de linfócitos B CD5+ (13,5 a 18%) e parece que o HLADR B1.11 está implicado na LLC familiar, pelo menos em algumas populações.

Recomendações

1. Etiologia da LLC é desconhecida, porém atenção maior deve se dada a fatores genéticos .

2. Os familiares de pacientes com LLC devem ser vistos com atenção para a possibilidade de uma segunda neoplasia, principalmente LLC e outras DLPC.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a chronic lymphoproliferative disorder (CLPD) with peculiar epidemiologic characteristics. It is a disease of the elderly, which is very rare in under 30-year-old individuals and absent among children. Its incidence largely varies according to the ethnical origin: CLL is the most common leukemia in Western countries while it is rarely seen in Eastern countries. The etiology of CLL is still unknown. Environmental factors such as exposure to ionizing radiation (atomic bomb survivors did not show an increased incidence of CLL) or toxic or viral agents are not associated to the occurrence of CLL. Familiar CLL is characterized when at least two members of the same family develop CLL. The diagnosis of familiar CLL seems to be made 10 to 20 years earlier than sporadic cases. CLL occurs more frequently among siblings and offspring although it may appear in other members such as cousins. The frequency of other CLPD (relative risk is 30 times greater) and monoclonal CD5+B cells proliferations (13.5%-18%) are higher among "healthy" members of familiar CLL and HLADR1/11 is implicated in at least some populations with familiar CLL. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):229-232.

Key words: *Chronic lymphocytic leukemia; epidemiology; familial chronic lymphocytic leukemia.*

Referências Bibliográficas

- Keating MJ. Chronic Lymphocytic Leukemia. IN: ES Henderson, TA Lister & MF Greaves. Leukemia 7th edition, Saunders Co, Philadelphia, 2002, pp 656.
- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. Eur J Cancer Care 2004; 13: 279-87.
- Xie Y, Davies SM, Xiang Y et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). J Cancer 2003;97:2.229-35.
- Diehl LF, Karnell LH, Menck HR. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1999;86:2.684-92.
- Zent CS, Kyasa MJ, Evans R & Schichman SA. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. Cancer 2001;92:1325 -30
- Houlston RS, Sellick G, Yuille M et al. Causation of chronic lymphocytic leukemia - insights from familial disease. Leuk Res 2003;27:871-6.
- Segel GB & Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. Blood Cells Mol Dis 2004;32:246-61.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X & Hemmink K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family- cancer Database. Blood 2004;104:1850 -4.
- Yuille MR, Matutes E, Marossy A et al. Familial chronic lymphocytic leukemia: a survey and review of published studies. Brit J Haematol 2000;109:794-9.
- Ishibe N, Sgambati MT, Fontaine L et al. Clinical characteristics of familial B-CLL in the National Cancer Institute Familial Registry. Leuk Lymphoma 2001;42:99-108.
- Horwitz M, Goode EL, Jarvik GP. Anticipation in familial leukemia. Am J Hum Genet 1996;59:990-8.
- Goldin LR, Sgambati M, Marti GE et al. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukemia. Am J Hum Genet 1999;65:265-9.
- Marti GE, Rawstron AC, Ghia P et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. Brit J Haematol 2005;130:325-32.
- Rawstron A, Yuille MR, Fuller J, et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. Blood 2002;100:2.289-91.
- Rawstron A, Hillmen P & Houlston R. Clonal lymphocytes in persons without known chronic lymphocytic leukemia (CLL): implications of recent findings in family members of CLL patients. Semin Hematol 2004;41:192-200.
- Marti GE, Carter P, Abbasi F et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cytometry 2003;52B:1-12.
- Caporaso N, Marti GE, Goldin L. Perspectives on familial chronic lymphocytic leukemia: genes and the environment. Semin Hematol 2004;41:201-6.
- Ishibe N, Goldin LR, Caporaso NE et al. ATM mutations and protein expression are not associated with familial B-CLL cases. Leuk Res 2003;27:973-5.
- Bevan S, Catovsky D, Marosaay A et al. Linkage analysis for ATM in familial chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1999;13:1.497-500.
- Theodorou I, Abel L, Mauro F et al. High occurrence of DRB1 11 in chronic lymphocytic leukemia families. Br J Haematol 2002; 119: 713-5.

Avaliação: Carlos Sergio Chiattono

(publicado após acordo do Editor)

Conflito de interesse: Artigo derivado do II Encontro Brasileiro de Consenso da LLC

Recebido: 30/10/2005

Aceito: 15/11/2005