

Diagnóstico de leucemia linfocítica crônica durante infecção em idosa

Diagnosis of chronic lymphocytic leukemia during infection in an old woman

Vitorino Modesto Santos¹, Victor Eduardo Almeida França², Marcus Vinicius Ferreira Dutra²,
Francisca Germanya Moraes Borges Viana², Mayza Lemes Duarte²

Resumo

Leucemia linfocítica crônica é definida como aumento progressivo de células B maduras no sangue periférico, na medula óssea e em tecidos linfoides. Muitas vezes é diagnosticada incidentalmente em hemograma de rotina, e os pacientes são usualmente assintomáticos na fase inicial da doença. Manifestações inespecíficas incluem linfonodomegalias, citopenias e infecção, dificultam o diagnóstico precoce. Essas são as principais causas de elevada morbidade e mortalidade nas formas de apresentação não suspeitadas da malignidade. Descreve-se um caso de diagnóstico diferencial precoce de leucemia linfocítica crônica no curso de uma infecção em idosa. O objetivo é aumentar a suspeita clínica no contexto de atenção primária à saúde.

Palavras-chaves: Leucemia linfocítica crônica, desafios diagnósticos, infecção.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is defined as a progressive accumulation of mature B cells in the peripheral blood, bone marrow, and lymphoid tissues. More often it is diagnosed in a routine blood cells count, and the patients are usually asymptomatic during the early-stage disease. The nonspecific manifestations include lymphadenopathies, cytopenias, and infection, which difficult the early diagnosis. These are the main causes of high morbidity and mortality in the unsuspected presentations. We describe a case of early diagnosis of chronic lymphocytic leukemia in the course of infection in an elderly woman. The aim is to enhance the clinical suspicion in the context of primary health care.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, diagnostic challenges, infection

1. Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA

2. Médicos residentes de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas

E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

Introdução

No Brasil, estima-se um risco de 5,63 novos casos de leucemia em homens e de 4,38 em mulheres a cada 100 mil habitantes em 2016.¹ Leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma malignidade linfoproliferativa clonal envolvendo células de linhagem B periférica.

É o tipo mais comum de leucemia em adultos ocidentais, apresenta uma incidência de 3-5 casos por 100 mil indivíduos; e mais de 15.000 casos de LLC são diagnosticados anualmente.²⁻⁴ A mediana de idade no início da doença é 67-72 anos, com 70% acima de 65 anos.^{2,3} LLC é rara antes dos 50 anos e a proporção homem/ mulher é cerca de 2:1.² A sobrevida relativa de adultos com leucemia no Brasil foi 20% de 2000 a 2005.¹

No mundo, estima-se que ocorram cerca de 4.500 óbitos/ano por LLC.² Recente aumento de casos da doença se deve, dentre outros fatores, à realização de exames rotineiros, a maiores recursos técnicos, e a modificações nos critérios diagnósticos^{2,3,5}.

A etiologia da LLC não está esclarecida; mas deleções do braço longo dos cromossomas 13 e 11, e trisomia 12 são descritos em aproximadamente 55%, 25%, e 20% dos pacientes, respectivamente.^{2,4}

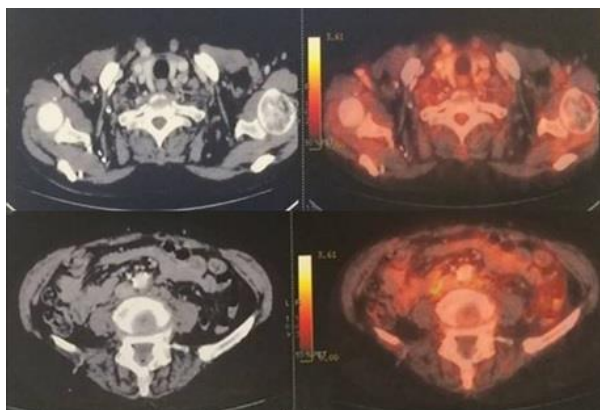
O diagnóstico é firmado com pelo menos 5.000 linfócitos B por microlitro de sangue periférico durante três meses ou mais²⁻⁴. A determinação do imunofenótipo dos

linfócitos circulantes é mandatória para o diagnóstico diferencial²⁻⁵. Embora não haja consenso, com base na ocorrência de dois ou mais casos na mesma família; além de maior frequência de doenças proliferativas crônicas. Outra hipótese envolve o papel de fatores ambientais como radiação ionizante, uso de quimioterápicos, e exposição a derivados de benzeno¹. O presente estudo de caso tem o objetivo de chamar a atenção de médicos não especialistas a respeito de LLC, possibilitando estabelecer diagnósticos mais precoces.

Relato do caso

Mulher parda de 71 anos foi internada com dor abdominal difusa intensa há cerca de uma semana, associada com febre elevada, constipação, disúria e urgência miccional. Informou que recentemente teve diagnóstico confirmado de dengue em outro hospital. Portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema em uso de oxigenioterapia, formoterol com budesonida e brometo de *tiotropio*. Referiu suspeita não confirmada de linfoma há dois anos, quando foram constatados linfonodos retro peritoneais e axilares, além de hepatomegalia; imagens de PET-CT revelaram aumento de linfonodos torácicos e abdominais sem sinais de hipermetabolismo, os maiores medindo 1,1 cm (Figura 1).

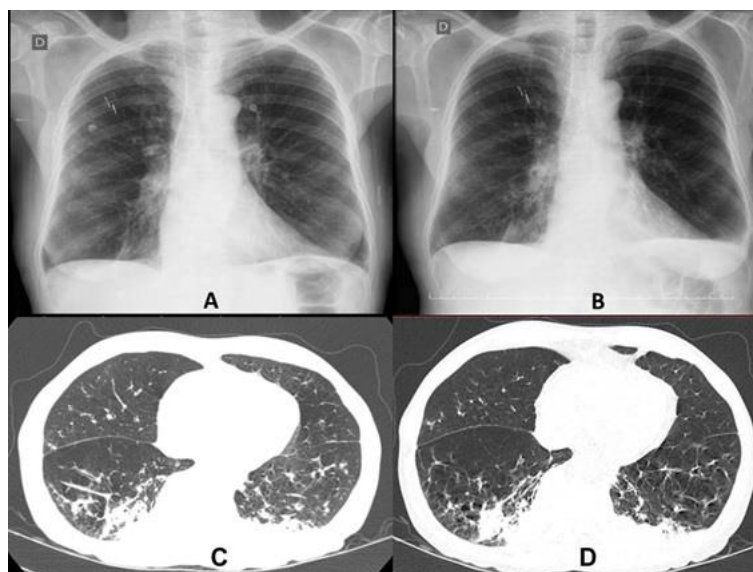
Leucemia linfocítica e infecção



Na ocasião não havia anemia, mas apresentava leucocitose ($17.830/\text{mm}^3$) e linfocitose ($10.876/\text{mm}^3$) com 535 linfócitos atípicos, ausência de monócitos, e plaquetas normais; bioquímica (referência) - ureia (< 50): 39 mg/dL; creatinina ($< 1,2$): 0,8 mg/dL; proteína C-reativa ($< 0,5$): 0,8 mg/dL; AST (< 32): 15,8 IU/dL; e ALT (< 33): 14,2 IU/dL. Referiu tabagismo (46 maços/ano) e negou etilismo ou uso de drogas ilícitas. Sua mãe teve câncer pulmonar, mas negou outros casos de malignidade em familiares. Ao exame físico: mau estado geral, dispneica, 30 irpm, 100 bpm, e PA 90/55 mmHg; tórax em tonel, bulhas hipofonéticas, murmúrio vesicular diminuídos na base direita; abdome doloroso à palpação e dor à descompressão no flanco direito, sinal de Murphy positivo, sem visceromegalias; linfonodos axilares e inguinais palpáveis bilateralmente com consistência fibroelástica, os maiores medindo aproximadamente meio centímetro. Foi mantido o tratamento usual, com acréscimo de bamifilina e prednisona 60mg ao dia. Realizou rotina laboratorial (Tabela 1), exames de imagem do tórax e do

abdome. Dignos de nota foram linfócitos atípicos com cromatina compactada em blocos, intensa basofilia citoplasmática, manchas de Gumprecht, e um ou mais nucléolos evidentes. Além de DHL (< 250): 300,5 UI/dL, determinações bioquímicas enzimáticas como Gama GT (< 36): 139 IU/L e ALT (< 33): 36,8 IU/dL revelaram níveis séricos elevados. Radiografia de tórax da admissão mostrou pulmões hiperinsuflados e retificação de cúpulas diafragmáticas; e, em controle cinco dias depois, havia pequeno derrame pleural esquerdo, pulmões hiperinsuflados, e retificação diafragmática (Figura 2A e 2B). Tomografia de tórax mostrou pneumopatia segmentar basal posterior e derrame pleural, bilateralmente (Figura 2 C e 2D). Biopsia de linfonodo inguinal mostrou proliferação de pequenos linfócitos redondos com núcleos hiper cromáticos e escasso citoplasma. Análise imunohistoquímica foi positiva para CD45, CD20, BCL2, CD23, CD5 (fraca intensidade), Ki-67 (cerca de 20% das células); já as reações para CD3, ciclina D1, CD30, CD10/CALLA, e CD43 foram negativas.

Leucemia linfocítica e infecção



Dos marcadores tumorais CA 15-3 (28 UI/mL); CA 19-9 (7 UI/mL); CEA (3,1 ng/mL); CA 72-4 (3,4 U/mL); e beta-2 microglobulina (3,16 µg/mL), somente essa última determinação mostrou nível elevado. Os testes sorológicos para hepatites virais, toxoplasmose, mononucleose, HTLV, HIV e sífilis; resultaram positivos (IgG) para toxoplasmose e mononucleose. Com o diagnóstico de LLC, a paciente foi encaminhada para tratamento na Oncologia.

Tabela 1. Dados laboratoriais de idosa com leucemia linfocítica crônica. D 1(admissão): 24 de março de 2016, os dados anormais estão em negrito.

Parâmetros (faixas normais)	D1	D4	D11	D18	D19
Hemoglobina (11,7-15,7 g/dL)	13	12,1	11,3	10,3	11,5
Hematócrito (35-47%)	38,3	34,8	33	32,6	35,4
Leucócitos (4-10 x 10 ⁹ /mm ³)	11,4	7,2	7,8	8,5	9,1
Linfócitos (1-3,8 x 10 ⁹ /mm ³)	6,2	4,1	4,2	4,2	5
Linfócitos atípicos (0-2%)	0	4	13	11	13
Monócitos (0,1-0,8 x 10 ⁹ /mm ³)	0,9	0,3	0,1	0	0,3
Neutrófilos (40-70%)	37	34	31	39	28
Bastões (0-3%)	6	13	4	5	2
Plaquetas (140-450 x 10 ⁹ /mm ³)	177	161	216	248	292
Proteína C-Reativa (< 0,5 mg/dL)	2,7	2,3	8,8	4,1	4,5
Sódio (135-145 mmol/L)	139	142	139	140	142
Potássio (3,5-5,2 mmol/L)	4,2	4,6	4,1	3,8	4,3
Ureia (10-50 mg/dL)	30,9	39,4	32,7	29,5	29,8
Creatinina (0,6-1,2 mg/dL)	0,8	0,7	0,7	0,8	0,9

Discussão

Relata-se o caso de uma idosa portadora de doença pulmonar crônica descompensada e cistite, na convalescença de dengue, cuja avaliação constatou o diagnóstico de LLC. A paciente apresentou evolução clínica da doença correspondente ao curso indolente e inespecífico usualmente descrito na literatura. Embora o quadro clínico na ocasião da internação não indicasse a hipótese de malignidade, os antecedentes foram indicativos.

Referia suspeita não confirmada de linfoma em consulta médica dois anos antes, quando apresentou acentuada linfocitose e hepatomegalia, além de aumento de linfonodos. Nos casos de linfocitose sem organomegalia os pacientes evoluem com sobrevida igual à da população geral sem linfocitose; mesmo assim, a evolução da doença deve ser acompanhada.²

Como a paciente não seguiu o planejado controle das referidas alterações, o diagnóstico somente foi estabelecido na atual avaliação decorrente de uma sequência de infecções. De fato, esse fenômeno é observado com relativa frequência no curso da hemopatia. A LLC é uma doença heterogênea e indolente com acúmulo de linfócitos na circulação, em tecidos linfóides e na medula óssea.²⁻⁴

Grande número de pacientes com LLC são assintomáticos na atenção médica inicial,

apresentando linfocitose isolada no sangue periférico ainda sem ter uma causa determinada.¹⁻⁴ Menos comuns são manifestações constitucionais na ocasião da confirmação diagnóstica, incluindo-se suor noturno, emagrecimento, astenia, aumento de linfonodos, esplenomegalia, e hepatomegalia²⁻⁴. Sangramentos e petéquias podem ocorrer usualmente secundários a plaquetopenia. Conforme as classificações de risco de Binet e de Rai modificada, a qualidade de vida é comprometida por anemia, hemorragias e infecções, que são causas de morte usuais.²⁻⁶

Como a LLC ainda não tem cura definitiva com os recursos terapêuticos disponíveis, o tratamento usualmente promove remissão, mas na maioria dos casos ocorrem recidivas.² Em casos sintomáticos e com elevado estágio de risco, quimioterapia e imunoterapia estão indicadas com o objetivo de melhorar o prognóstico desse grupo de indivíduos.^{2,4} Dificuldades adicionais no controle evolutivo de LLC envolvem infecções recorrentes, estado de imunossupressão, complicações autoimunes, e malignidades secundárias.^{4,6}

Comprometimento imunológico na LLC é multifatorial e ocorre nas diversas etapas, antes do diagnóstico inicial, durante a evolução da doença e na fase de tratamento. Maior susceptibilidade a infecção na doença avançada tem correlação com redução de

Leucemia linfocítica e infecção

imunoglobulinas circulantes; redução de função de linfócitos T e B e de monócitos; alterações no sistema do complemento; e consequências de neutropenia.^{4,6} As sedes mais comuns são os pulmões, os seios paranasais, o trato urinário e a pele; e os agentes são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, e bactérias Gram-negativas entéricas.^{7,9} Mais preocupantes são as infecções por fungos invasivos ou micobactérias atípicas, embora ocorram com menor frequência.⁶ Estudos citológico e histológico de medula óssea e de linfonodos devem ser realizados somente quando houver dificuldade diagnóstica após rotina laboratorial e de imagens.⁵ Diferentemente de outras doenças linfo proliferativas crônicas, não existem alterações citológicas características de LLC,⁶ mas essas foram consistentes no presente estudo. Mais importante para o diagnóstico foi CD5, CD20, CD23, CD45, BCL2, e Ki-67 positivos; além de ausência de CD3, ciclina D1, CD30, CD10/CALLA, e CD43.^{2-5,7} Dados adicionais foram os níveis elevados de beta-2 microglobulina, DHL, GGT e ALT.^{5,6} A avaliação genética, que se relaciona com o prognóstico de LLC, não foi realizada; essa análise poderia demonstrar deleções em 13q14, 11q22-q23 e 17p13, ou trissomia 12.^{2,7}

Após o diagnóstico, o prognóstico é avaliado com objetivo de prever a evolução e embasar as decisões terapêuticas, além de homogeneizar grupos para estudos clínicos. Os critérios prognósticos mais usados para LLC são os de Binet e de Rai modificado.²⁻⁵ Avaliam-se linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia e citopenias e os pacientes são submetidos aos esquemas terapêuticos, ou controlados em condutas expectantes.²⁻⁶

A maioria dos casos apresenta curso indolente não necessitando terapia por longos anos, mas a doença pode ter evolução progressiva que exige tratamento desde o diagnóstico⁷. O tratamento de primeira linha inclui fludarabina, ciclofosfamida e rituximab; porém, pacientes idosos com têm comorbidades podem exigir esquemas diferenciados. O uso de recursos alternativos também se aplica nas recorrências da doença e casos refratários, incluindo clorambucil, bendamustina, ibrutinib, idelasilib, lenalidomida, alemtuzumab, ofatumumab, obinutuzumab, venetoclax, inibidor de fosfatidilinositol-3-cinase, receptor quimérico de linfócitos T com anti CD19, e transplante alogênico de célula-tronco.^{2,4-8} Essa paciente permanece em seguimento ambulatorial no serviço de Hematologia.

Conclusão

O objetivo do relato é aumentar a suspeita de LLC em episódios infecciosos; condição que pode aumentar as dificuldades diagnósticas, em especial na atenção primária. Diagnósticos confirmados em estádios mais precoces propiciam melhor prognóstico. Exame físico completo, interpretação acurada de achados de hemograma e de imagem são recursos não onerosos na rotina de etapas iniciais na avaliação clínica. Casos suspeitos de LLC devem ser encaminhados à avaliação especializada na Hematologia.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): 446-460.
3. Hus Iwona, Rolinski J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015; 19(5): 361-367.
4. Jeon Y-W, Cho S-G. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review including Korean cohorts. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(3): 433-443.
5. Smolej L, Simkovic M. Practical approach to management of chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci.* 2016; 12 (2): 448-456.
6. Stilgenbauer S, Furman RR, Zent CS. Management of chronic lymphocytic leukemia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2015; 164-175.
7. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 103-118.
8. Fonseca-Hial AMR, Parisio K, Oliveira JSR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced indolent lymphoproliferative disorders. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016; 38(2): 99-105.