



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Vasculite associada à ANCA e leucemia linfocítica crônica: uma rara associação[☆]

Juliana Miranda de Lucena^{a,*}, Amanda Garbin Callegari^a, Fabiola Brasil Barbosa^a,
José Celso Giordan Cavalcanti Sarinho^a, Renielly Casagrande^a, Branca Dias Batista de Souza^b

^aIrmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^bFaculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de novembro de 2011

Aceito em 14 de maio de 2013

Palavras-chave:

Vasculite Associada a Anticorpo
Anticitoplasma de Neutrófilos
Leucemia Linfocítica Crônica de
Células B
Granulomatose de Wegener

Keywords:

Anti-Neutrophil Cytoplasmic
Antibody-Associated Vasculitis
Leukemia, Lymphocytic, Chronic,
B-Cell
Wegener's granulomatosis

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo uma discussão acerca do relato de um doente que teve o diagnóstico simultâneo de duas doenças pouco frequentes, a vasculite relacionada ao anticorpo anticíttoplasma de neutrófilos e a leucemia linfocítica crônica. Ambas são doenças que podem apresentar envolvimento multissistêmico e, assim, causar confusão diagnóstica. Neste caso, o doente apresentou comprometimento renal, pulmonar, hematológico e ocular, que poderiam ser secundários tanto à vasculite quanto à leucemia. Com auxílio de exames de imagem, estudos anátomopatológicos, imuno-histoquímica e imunofenotipagem concluímos tratar-se de uma associação das duas doenças. Há, na literatura, outros relatos desta associação, no entanto, com pANCA positivo; este é o primeiro relato de leucemia linfocítica crônica associada à vasculite com cANCA positivo.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

ANCA associated vasculitis and chronic lymphocytic leukemia: a rare association

ABSTRACT

The aim of the present work is to discuss the report of a patient who had simultaneous diagnosis of two rare diseases, vasculitis related to antineutrophil cytoplasmic antibodies and chronic lymphocytic leukemia. Both are diseases that may be multisystemic and thus cause diagnostic confusion. In this case, the patient had renal, pulmonary, hematological, and ocular symptoms, which could be secondary to vasculitis both as to leukemia. With the aid of imaging studies, pathological studies, immunohistochemistry and immunophenotyping, we conclude that it was a combination of the two diseases. There are other reports in literature of this association, however, with pANCA positive, this is the first report of chronic lymphocytic leukemia associated with cANCA positive vasculitis.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

[☆] Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

* Autor para correspondência.

E-mail: julianalucena@hotmail.com (B.D.B. Souza).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.005>

Introdução

O grupo das vasculites relacionadas aos anticorpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA) é caracterizado por inflamação necrotizante de vasos de pequeno calibre. As manifestações clínicas dessas vasculites são diversas e multissistêmicas. Fazem parte deste grupo a granulomatose de Wegener (GW), a poliangeíte microscópica e a síndrome de Churg-Strauss.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa crônica, de etiologia ainda não esclarecida, caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos B. Associa-se frequentemente a fenômenos autoimunes, principalmente relacionados às células do sistema hematopoético, em especial as citopenias.

Entre as vasculites associadas ao ANCA, a GW é a mais comum e sua incidência anual varia de 1,3 a 14,4 por 1 milhão de habitantes.¹ A LLC tem uma incidência maior, que varia de 3,5 a 13,7 por 100.000 habitantes.²

O objetivo deste relato é mostrar a rara associação entre duas doenças complexas, a LLC e a vasculite relacionada à ANCA, sendo o primeiro relato desta associação com cANCA positivo.

Relato de caso

Homem, 63 anos, negro, motorista aposentado, hipertenso. Iniciou, há nove meses da admissão, quadro de edema, lesões purpúricas e parestesia em membros inferiores associado a adinamia, perda ponderal (3 kg), febre diária e sudorese noturna.

Ao exame físico apresentava-se descorado, emagrecido e com membros inferiores com edema +++/4, púrpura palpável e diminuição da sensibilidade superficial.

Os exames laboratoriais mostravam anemia normocítica e normocrômica (Hb 11,8 g/dL), leucocitose (25,8 mil/uL com 48% de neutrófilos e 46% de linfócitos), hipoalbuminemia (albumina, 3,0 mg/dL) e disfunção renal (creatinina sérica, 13,4 mg/dL e ureia, 175 mg/100 mL) com hematúria e proteinúria em 24 horas de 1,04 g.

A hipótese de infecção foi afastada. A radiografia e a tomografia de tórax eram normais. Não foi constatado consumo de complemento. A pesquisa de crioglobulinas e crioaglutininas foi negativa. O cANCA e o anti-proteinase 3 foram positivos.

Eletro-neuromiografia confirmou uma polineuropatia sensitivo-motora mista em membros inferiores de predomínio distal.

A biópsia renal revelou glomerulonefrite proliferativa endo e extracapilar com crescentes difusos. A imunofluorescência foi positiva para IgG e C3.

A biópsia de pele do membro inferior foi compatível com vasculite leucocitoclástica. A imunofenotipagem de sangue periférico foi realizada e mostrava positividade para: CD5, CD19, CD23, CD38, CD22, CD20 (fraca) CD79b (fraca) e CD11(fraca).

Confirmou-se então o diagnóstico de LLC associada à vasculite relacionada ao ANCA.

Decidiu-se iniciar pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias e ciclofosfamida 500 mg mensalmente. A

LLC não tinha indicação de tratamento, apenas observação. Evoluiu com melhora clínica progressiva. Após seis meses do início da imunossupressão já apresentava creatinina de 2,1 mg/dL.

Após um ano, estava em uso de azatioprina 200 mg/dia associada à prednisona 10 mg/dia quando passou a apresentar leucopenia progressiva, febre intermitente e perda ponderal. Foi suspensa a azatioprina e aumentada a dose de prednisona para 40 mg/dia, com resposta satisfatória.

Após dois meses o doente voltou a apresentar febre, adinamia, perda ponderal e agora tosse produtiva. Realizou tomografia de tórax (fig. 1), que mostrou alterações sugestivas de GW: nódulos pulmonares centrolobulares, bronquiectasias, opacidades em vidro fosco e espessamento pleural. A biópsia transbrônquica revelou processo inflamatório peribrônquico inespecífico crônico sem granulomas e com imunofenotipagem negativa para LLC. Assim, foi realizada nova indução da imunossupressão com metilprednisolona e ciclofosfamida.

Na mesma ocasião apresentou dor e hiperemia ocular intensa, com diminuição progressiva da acuidade visual. Ao exame oftalmológico teve o diagnóstico de uveíte anterior com precipitados epiteliais, que também melhorou após a imunossupressão.

Discussão

O presente relato descreve o caso de um doente com diagnóstico de duas doenças relativamente raras em associação. Trata-se, provavelmente, do primeiro caso na literatura, de LLC associada à vasculite com cANCA positivo.

Durante todo o período de seguimento houve dificuldade na diferenciação das manifestações clínicas apresentadas pelo doente, se eram secundárias à vasculite ou à LLC, uma vez que a maioria delas era inespecífica, porém compatível com ambas as doenças.

Inicialmente, o doente apresentava grave disfunção renal secundária à glomerulonefrite crescêntica pauci-imune (GN-CPI), com positividade para IgG e C3. A GNCPI associada à LLC já foi descrita anteriormente em raros relatos. Há, na literatura, nove casos relatados dessa associação, e seis deles apresentavam p-ANCA positivo.³ O ANCA tem uma implicação direta na patogênese da GNCPI, e isso parece se reproduzir nos doentes com LLC. A ocorrência de ANCA entre pacientes com LLC, no entanto, é menor que 2%.⁴

Na GW, há evidências de envolvimento renal em até 80% dos doentes. Geralmente glomerulonefrites pauci-ímmunes (imuno-histoquímica com maior frequência de IgM e C3), em

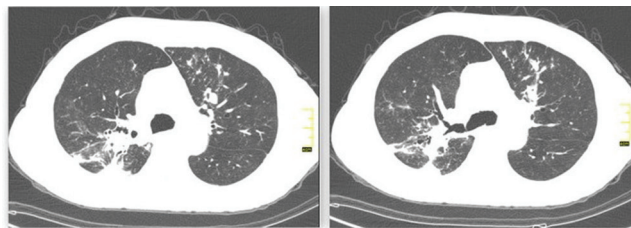


Figura 1 – Tomografia de tórax de alta resolução com nódulos centrolobulares, bronquiectasias, opacidades em vidro fosco e espessamento pleural.

que a lesão característica é a glomerulonefrite necrotizante com proliferação extracapilar.⁵ Já na LLC, há estudos mostrando envolvimento renal em até 63%, mas raramente isso é causa de insuficiência renal aguda. Os tipos de glomerulonefrites mais comuns associados à LLC são membranoproliferativa, crioglobulinêmica, membranosa, lesões mínimas, glomerulosclerose segmentar e focal e amiloidose.⁶

Posteriormente, o doente evoluiu com neutropenia, que poderia ser explicada por vários mecanismos. Dentre eles o uso de azatioprina; porém, fazia uso desta droga há 10 meses e nunca havia apresentado tal complicação, origem autoimune ou insuficiência da medula óssea. Indivíduos com LLC têm um risco de 5% a 10% de desenvolver complicações autoimunes, principalmente citopenia. A mais comum é a anemia hemolítica, e, em menor frequência, trombocitopenia e aplasia pura de células vermelhas.⁷ Raros casos manifestam granulocitopenia autoimune, e acredita-se que ela esteja relacionada à presença de ANCA.⁸

Depois de um tempo assintomático, o doente evoluiu com manifestações pulmonares. O aspecto tomográfico era inespecífico, mas compatível com manifestações da GW, e a biopsia pulmonar afastava LLC. Em indivíduos com GW há envolvimento pulmonar em cerca de 80% em algum estágio da doença. Apresentam-se com um amplo espectro de padrões tomográficos, não necessariamente melhoram com remissão clínica da doença e sua confirmação é feita por biopsia pulmonar. Os achados tomográficos mais comuns são os nódulos, cavitados ou não, e com menor frequência massas, espessamento da parede brônquica, consolidação, opacidades em vidro fosco e derrame pleural.⁹

As doenças linfoproliferativas representam um espectro de anormalidades linfoides que pode envolver o pulmão, desde lesões benignas até aquelas com potencial para transformação neoplásica. Na LLC, uma possível manifestação pulmonar é a granulomatose linfomatoide, caracterizada por um infiltrado linfóide angiocêntrico e que tem grande semelhança com as manifestações pulmonares da GW. Pode ter comprometimento multissistêmico, inclusive ocular e neurológico.¹⁰

Concomitante ao quadro pulmonar houve o envolvimento ocular, diagnosticado como uveíte. As manifestações oftalmológicas ocorrem em até 58% dos doentes com GW, podendo afetar qualquer parte do olho. A uveíte, em particular, não é uma manifestação comum de GW, mas já foi relatada anteriormente. Em algumas séries, a uveíte chega a ser a forma menos comum de acometimento ocular da GW. O mais comum parece ser a doença orbital, seguida por anormalidades da esclera, episclera, córnea e região nasolacrimal.¹¹

Na LLC, o envolvimento secundário de tecidos oculares também é frequente e pode ocorrer em 80% a 90% dos indivíduos em algum momento durante a doença. Há infiltração das células neoplásicas (linfócitos) nos tecidos oculares, e o diagnóstico é feito através de análise de imuno-histoquímica.¹²

Na evolução deste caso os exames de imagem, estudos anatomopatológicos, imuno-histoquímica e imunofenotipagem foram fundamentais para a determinação etiológica das manifestações apresentadas. Concluímos que estas eram secundárias à vasculite e instituímos tratamento adequado com resposta satisfatória, o que reforçou a hipótese de atividade de vasculite associada à LLC quiescente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier;2011.
- 2-G Dighiero, T J Hamblin. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371: 1017-29.
- Henriksen KJ, Hong RB, Sobrero MI, Chang A. Rare association of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, ANCA, and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):170-174.
- Cil T, Altintas A, Isikdogan A, Batun S. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin lymphoma: a single center experience. *Int J Hematol*. 2009;90(1):52-57.
- Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegeners granulomatosis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001;16(5): 953-960.
- Dussol B, Brunet P, Vacher-Coponat H, Bouabdallah R, Chetaille P, Berland Y. Crescentic glomerulonephritis with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:785-786.
- Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(1): 47-59.
- Pamuk GE, Uyanik MS, Demir M, Tekgunduz E, Turgut B, Soy M. Systemic antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: quite a rare diagnosis. *Leuk Res*. 2007;31(8):1149-1151.
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Euro J Radiol*. 2005;53:471-477.
- Bragg D, Chorr PJ, Murray KA, Kjeldsberg CR. Lymphoproliferative disorders of the lung: Histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *Am J Roentgenol*. 1994;163:273-281.
- Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis, GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:429-444.
- Coupland SE, Foss HD, Bechrakis NE, Hummel M, Stein H. Secondary ocular involvement in systemic "memory" B-cell lymphocytic leukemia. *Ophthalmology*. 2001;10.