

# LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Ana Carolina Montenegro Vieira da Silva; Thiago Moreth da Silva Barbosa; Euthalia de Lemos Vilela Quirino; Wesley Rafael Cruz dos Reis

*Universidade Federal da Paraíba, lolmontenegro@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, thiago-moreth@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, euthalialemos@gmail.com; Universidade Federal de Campina Grande, wesley.rcr@gmail.com*

**RESUMO:** A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), forma de leucemia em que há maior frequência de manifestação de sintomas reumatológicos, apresenta-se inicialmente com dor osteomuscular, com inflamação articular aguda ocorrendo em 10-62% dos casos. A AIJ (Artrite Idiopática Juvenil), por sua vez, que pode ser subdividida em subtipos, de acordo com o padrão de acometimento, é uma doença autoimune idiopática crônica. Tendo em vista o fato de que essas duas doenças cursam com manifestações musculoesqueléticas em comum, mas com tratamentos distintos, é de grande importância diferenciá-las para instituição de terapêutica específica e precoce. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura com o objetivo de estabelecer o diagnóstico diferencial entre essas duas doenças. Os descritores utilizados para a busca de artigos foram “leucemia” e “artrite idiopática juvenil”. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com buscas nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS*, *IBEC* e *CUMED*, indexadas na plataforma BVS. Foram obtidos vinte e dois resultados, dos quais sete foram selecionados. Ademais, o descritor “AIJ” foi utilizado na consulta à Revista Brasileira de Reumatologia, via SCIELO, o que resultou num total final de vinte e três artigos, dos quais apenas um foi selecionado, totalizando 8 estudos empregados no presente trabalho. Observou-se pelos dados coletados que é importante usar de forma consciente as diversas ferramentas (laboratoriais, radiológicas e dados clínicos), somando as evidências encontradas em cada esfera, tornando possível diferenciar adequadamente ambas as patologias e iniciar o mais rápido possível o tratamento correto.

**Palavras-chave:** Artrite Idiopática Juvenil, leucemia, diagnóstico diferencial.

## INTRODUÇÃO

AIJ (Artrite Idiopática Juvenil) é uma doença autoimune idiopática crônica, clinicamente classificada em três subtipos: pauciarticular (até quatro articulações envolvidas), poliarticular (a partir de cinco articulações envolvidas) e sistêmica (caracterizada por febre, exantema e osteoartrite) (JONES, 2006). A prevalência internacional entre 0,07 e 4,01/1.000 crianças é baseada em estudos realizados com variadas metodologias; no Brasil, porém, não há

dados sobre a prevalência de AIJ (YAMASHITA, 2013). Apresenta pico de incidência entre os dois e seis anos de idade, e é mais frequente em meninas (BRIX, 2015).

Para diagnosticar a AIJ, utilizam-se os critérios da ILAR (International League of Associations for Rheumatology), onde são requeridos, além da exclusão de outras causas de artrite crônica, a presença de artrite com duração mínima de seis semanas em uma mesma articulação em crianças com idade igual ou menor a dezesseis anos (YAMASHITA, 2013).

Não há um teste específico para o diagnóstico de AIJ, sendo este obtido através de uma análise de dados colhidos na anamnese, no exame físico e em achados de exames de imagem e laboratoriais (JONES, 2006).

Várias doenças malignas da infância apresentam características clínicas semelhantes com as da AIJ inicial, dentre elas a LLA (Leucemia Linfocítica Aguda), que em 15 a 30% dos casos se inicia com manifestações musculoesqueléticas. Assim, existe a preocupação diante da possibilidade do retardo no diagnóstico de malignidade (JONES, 2006).

Os dados da literatura acerca da diferenciação inicial entre as duas síndromes são limitados, mas a maioria dos autores destacam a importância da biópsia de medula óssea para o estabelecimento de diagnóstico preciso de LLA (JONES, 2006).

Tendo em vista o fato de que essas duas doenças cursam com manifestações musculoesqueléticas em comum, e que é de suma importância o diagnóstico correto, para instalação da terapêutica adequada, é válida realização de uma revisão sobre ambas. Destarte, este trabalho objetiva apresentar uma revisão de literatura que destaque o diagnóstico diferencial entre AIJ e LLA.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com buscas nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS*, *IBECs* e *CUMED*, indexadas na plataforma BVS, utilizando os descritores: “leucemia” e “artrite idiopática juvenil”. Os vinte e dois resultados gerados foram filtrados por idiomas (inglês, português ou espanhol) e ano de publicação entre 2006 e 2016, o que gerou um total de dezessete resultados. Estes foram, então, filtrados de acordo com títulos, excluindo os repetidos e os que fugiam dos objetivos do trabalho. Em seguida, foi feita leitura dos resumos, resultando num total de sete artigos, aqui utilizados. O descritor “AIJ” foi utilizado na consulta a *Revista Brasileira de Reumatologia*, via SCIELO, o que resultou num total final de vinte e três artigos, sendo apenas um utilizado, por se adequar devidamente ao intuito do estudo. Somaram-se, assim, oito artigos utilizados no presente trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A leucemia é a neoplasia mais prevalente da infância, correspondendo a LLA à 25% de todos os tumores malignos pediátricos, seguido pelo neuroblastoma, linfomas e outros tumores sólidos (NORAMBUENA, 2014).

A LLA, forma de leucemia aguda em que os sintomas reumatológicos se manifestam com maior frequência, apresenta-se inicialmente com dor osteomuscular, com inflamação articular aguda ocorrendo em 10-62% dos casos; já a sinovite é a manifestação menos frequente (SERRA-BONETTA, 2008). A manifestação dolorosa pode ser intensa, difusa e assimétrica, em episódios noturnos, com associação de palidez, apresentando-se refratária ao uso de AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais). Pode ocorrer comprometimento oligoarticular com reação inflamatória local, simulando AIJ (NORAMBUENA, 2014). Em um estudo de Marhawa *et al.* (2010), foi mostrado que, de um total de 762 pacientes diagnosticados com LAA, 6,4% tiveram uma apresentação inicial semelhante a uma AIJ.

O laboratório básico complementar pode apresentar anemia leve ou moderada, com leucócitos e plaquetas variáveis. Além disso, a VHS (velocidade de hemossedimentação) e a DHL (desidrogenase láctica) podem estar elevadas (NORAMBUENA, 2014). Os exames de imagem são inespecíficos, com radiografia normal, principalmente na fase inicial, e presença de imagens osteolíticas. Em caso de envolvimento articular coexistente, a ultrassonografia de partes moles pode demonstrar sinovite (NORAMBUENA, 2014).

O estudo de Tafaghodi *et al.* (2009), fez uma análise retrospectiva de dez anos das radiografias de 174 pacientes encaminhados ao seu centro de referência em reumatologia pediátrica com sintomas musculoesqueléticos e diagnóstico de LLA ou AIJ (118 e 56 pacientes, respectivamente), com objetivo de encontrar diferenças que pudessem facilitar o diagnóstico. Como resultados, identificaram que, na comparação entre pacientes com AIJ e com LLA, houve, respectivamente: osteopenia (60,2% vs 14,3%), bandas radiolucidas metafisárias (7,1% contra 0%), trabeculação grosseira (7,1% vs 0,8%), reações periosteais (6,8% contra 1,8%). Deve-se atentar para a ausência de edema de tecidos moles em pacientes com artralgia, o que aproxima a possibilidade de leucemia (esse achado foi encontrado em apenas 1,8% dos casos de LLA, contra 89,8% dos pacientes com AIJ). O estudo conclui que a avaliação radiográfica e a observação de edema de partes moles são importantes para estabelecimento de diagnóstico diferencial.

O estudo de Jones *et al.* (2006), através de uma análise retrospectiva com 277 crianças diagnosticadas com AIJ (206) ou LLA (71), buscou identificar fatores preditivos para leucemia usando informações clínicas simples e laboratoriais. A maioria das crianças com LLA (75%)

não apresentavam blastos no sangue periférico enquanto acompanhados pelos reumatologistas pediátricos. Em crianças com queixas musculoesqueléticas inexplicáveis, os três fatores mais importantes como preditores de diagnóstico de LLA foram a baixa contagem de células brancas ( $<4 \times 10^9/L$ ), plaquetas com valores entre  $150-250 \times 10^9/L$ , e história de dores noturnas. Na presença dos três, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de LLA foi de 100% e 85%, respectivamente. Outros achados, incluindo FAN (anticorpo antinuclear), exantema e sinais objetivos de artrite, não foram úteis para o diagnóstico diferencial das duas patologias. Concluiu-se que quando uma criança apresenta queixas osteoarticulares de início recente, associadas a um hemograma com as características citadas, juntamente a queixas de dores noturnas, deve-se levar em consideração a hipótese diagnóstica de leucemia linfóide aguda como a causa subjacente.

Brix *et al.* (2014) apresentaram um estudo retrospectivo no qual 286 registros de casos de crianças (entre um e catorze anos de idade) diagnosticadas com LLA, entre 1992 e 2013, foram revistos e analisados, objetivando identificar crianças portadoras de LLA com envolvimento articular e comparar as características com crianças sem esse comprometimento. 18,5% das crianças com LLA apresentavam dor articular localizada, e metade destas tinha sinais claros de artrite e o número médio de articulações envolvidas foi de 2,5. Houve maior frequência de oligoartrite assimétrica, sendo joelho e quadril as articulações mais atingidas (respectivamente, 36% e 34%). O estudo ainda afirma que, nesses 18,5%, a AIJ chegou a ser considerada como diagnóstico em 15% dos casos.

Crianças com comprometimento articular tiveram menor frequência de sintomas constitucionais (55% vs 81%), menor índice de sinais de citopenia (76% contra 92%) e 50% (vs 21%) apresentava apenas uma linha celular afetada. Somente 6% tiveram hepatoesplenomegalia combinada com linfadenopatia (vs 29%). DHL elevado foi verificado em 63% dos casos. A média de atraso no diagnóstico foi de quatro semanas, contra duas semanas naquelas sem alterações reumatológicas. Foi observado também que a sobrevida global em cinco anos foi maior para crianças com comprometimento articular (96% contra 83%) (BRIX, 2015). Através do estudo, conseguiram identificar que o número de crianças com LLA e envolvimento articular é um achado frequente e os riscos iniciais de falhas no diagnóstico são significativos (BRIX, 2015).

Tamashiro *et al.* (2011), analisaram 57 crianças diagnosticadas com LLA que apresentavam manifestações musculoesqueléticas, porém sem blastos ao esfregaço do sangue periférico ou terapia com glicocorticoide no início da doença, e 102 com diagnósticos de AIJ sistêmica, de acordo com a ILAR, no início da doença. Encontraram que a frequência de dor

nos membros, hepatomegalia, perda de peso e manifestações hemorrágicas foram mais altas nas crianças com LLA (respectivamente, 70% vs 1%, 54% vs 32%, 30% vs 8%, e 98% vs 0%). De forma semelhante, as frequências de anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e DHL elevado foram mais significativos nas crianças com LLA (respectivamente, 88% vs 57%, 39 vs 1%, 60% vs 1%, 77% vs 1%, e 56% vs 14%). A análise multivariada do estudo enfatiza a importância de avaliar LLA em crianças e adolescentes com dores em membros associada a trombocitopenia, mesmo quando da ausência de blastos no sangue periférico.

## CONCLUSÕES

Os estudos retrospectivos aqui expostos, assim como a bibliografia referenciada, apontam para a atenção necessária no manejo de um paciente com suspeita de AIJ ou LLA. As sutis diferenças, quando somadas e bem observadas, podem ser cruciais na determinação de um diagnóstico correto para uma ou outra patologia.

É importante o uso consciente e criterioso das ferramentas laboratoriais, radiológicas e dos dados clínicos, como é o caso da investigação de LLA em crianças e adolescentes, os quais apresentem queixas de dores em membros juntamente com trombocitopenia, sendo possível, então, evitar um agravamento na doença infantil, por falta de diagnóstico correto e em tempo hábil. Dessa forma, é necessária a aquisição de dados clínicos e exames complementares, que elucidem e ajudem a identificar as diferenças entre ambas, possibilitando, com isso, a realização do diagnóstico diferencial e o tratamento adequado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRIX, N. *et al.* Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Archives of Disease in Childhood*, v. 100, n. 9, p. 821-825, 2015;
2. JONES, O. Y. *et al.* A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, v. 117, n. 5, p. 840-844, 2006;
3. MARWAHA, R. K. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Annals of hematology*, v. 89, n. 3, p. 249-254, 2010;
4. SERRA-BONETTA N. *et al.* Leucemia aguda en niños con diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil. *Reumatología Clínica*, v.4, n. 2, p. 70-73, 2008;
5. TAFAGHODI, F. *et al.* Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, v. 28, n. 11, p. 1253-1258, 2009;

6. TAMASHIRO, M. S. *et al.* Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics*, v. 66, n. 10, p. 1665-1669, 2011;
7. YAMASHITA, E. *et al.* Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, n.6, p. 542-545, 2013;
8. XIMENA, N.R. Manifestaciones reumatológicas de enfermedades oncológicas: Visión pediátrica. *Revista Chilena de Reumatologia*, v. 30, n. 3, p. 128-133, 2014.