

Linfadenopatia e lúpus eritematoso sistêmico

Nilton Salles Rosa Neto¹, Karina Rossi Bonfiglioli¹, Fernanda Manente Milanez¹,
Patrícia Andrade de Macêdo¹, Maurício Levy-Neto²

RESUMO

A linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um achado benigno encontrado comumente em jovens, com atividade cutânea e sintomas constitucionais, apresentando boa resposta à corticoterapia. O achado mais frequente à biópsia é a hiperplasia folicular reacional. Relatamos o caso de um paciente que, desde os 13 anos de idade, apresentava surtos recorrentes de linfadenopatia, acompanhados de hepatoesplenomegalia, febre e emagrecimento. Na evolução, apareceram artrite, hipertensão arterial, proteinúria, miocardiopatia e neuropatia periférica. Foi amplamente investigado sem esclarecimento diagnóstico e submetido a tratamento empírico de tuberculose. Somente após cinco anos de evolução firmou-se o diagnóstico de LES e recebeu tratamento específico. O diagnóstico precoce nestes casos é difícil, pois a investigação laboratorial pode ainda não demonstrar presença de autoanticorpos ou hipocomplementemia.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, febre de origem indeterminada, síndrome consumptiva, autoanticorpos, linfadenopatia.

INTRODUÇÃO

A linfadenopatia é alteração de número, características ou tamanho dos gânglios linfáticos. Resulta de proliferação reticuloendotelial secundária a inflamação, infecção ou neoplasia. No lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um achado benigno e comporta-se como síndrome tipo mononucleose, aparecendo em qualquer fase da doença.¹⁻³

A biópsia frequentemente revela hiperplasia folicular reacional (HFR) com ou sem atípias, considerada inespecífica. Raramente, encontra-se necrose coagulativa com corpúsculos hematoxilínicos considerados típicos do LES.^{4,5}

Relatamos o caso de um paciente com surtos recorrentes de linfadenopatia, tratado inicialmente como de causa infecciosa, e posteriormente diagnosticado como LES.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 18 anos, pardo, natural e procedente de São Paulo-SP. Iniciou linfadenomegalia, hepatome-

galia, febre vespertina, sudorese e emagrecimento em 2003, que duravam meses e regrediam espontaneamente, evoluindo em surtos.

Em 2004, apresentou anasarca, resolvida, e hipertensão, que se manteve. No ano seguinte, manifestou artrite em joelhos. À época pesquisaram-se fatores reumatoide e antinúcleo (FAN), negativos, e a dosagem de complemento, normal.

Foi submetido a novas biópsias linfonodais cujos resultados foram HFR, com pesquisa do bacilo da tuberculose negativa. Seu teste tuberculínico era de 5 mm e a radiografia de tórax normal, porém a equipe que o assistia iniciou esquema I (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) para tuberculose. Em razão do reaparecimento dos sintomas, acrescentou-se etambutol por falha terapêutica. Após nova recidiva, em 2008, associada a poliartrite e fraqueza muscular proximal, foi encaminhado a hospital de referência por tuberculose refratária, onde foram identificados derrame pleural e pericárdico, hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia generalizada, além da perda ponderal de 20 kg.

Recebido em 19/01/2009. Aprovado, após revisão, em 06/10/2009. Declaramos a inexistência de conflito de interesse. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

1. Médicos-residentes do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP

2. Médico-assistente do Serviço de Reumatologia do HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Dr. Maurício Levy-Neto. Disciplina de Reumatologia, FMUSP. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3133, CEP 01246-903, Cerqueira César, São Paulo, SP, Tel: 55 11 3061-7492, Fax: 55 11 3061-7490. E-mail: levy.neto@hcnet.usp.br

Uma vez afastadas causas infecciosas, outra biópsia de linfonodo mostrou HFR (Figura 1). Desta vez, o FAN era positivo e foi encaminhado ao reumatologista.

Seus exames revelavam anemia de doença crônica, enzimas musculares normais, proteinúria de 1,99 g/24 h, sem hematúria/leucocitúria, provas inflamatórias elevadas. Ultrassom com nefropatia parenquimatosa e ecocardiograma com hipocinesia difusa e fração de ejeção de 55% (exame prévio maior que 70%). À eletro-neuromiografia havia polineuropatia periférica crônica, sem evidências de miopatia. Afastaram-se causas neoplásicas.

O FAN era positivo, com padrão nuclear pontilhado (título superior a 1/320) e autoanticorpos anti-Ro, anti-P e anticardiolipina IgG e IgM, estavam presentes. Biópsia renal revelou glomerulonefrite membranosa.

Firmado o diagnóstico de LES, iniciaram-se prednisona 60 mg/dia, difosfato de cloroquina 250 mg/dia e azatioprina 100 mg/dia. Atualmente, encontra-se assintomático em desmame progressivo da prednisona.

DISCUSSÃO

O LES apresenta diversidade de apresentação e evolução. Na imunopatogênese do LES, há a perda de autotolerância, determinada geneticamente, e ativação celular dependente de fatores não genéticos como ambientais, hormonais e infecciosos. A ativação de linfócitos T via interferon- γ estimula em sequência a expansão progressiva e persistente de linfócitos B policlonais resistentes à apoptose, produtores dos autoanticorpos característicos da doença.⁶

Estima-se a prevalência de linfadenopatia lúpica (LL) no início da doença entre 5% e 7% dos pacientes e, a qualquer momento da doença, entre 12% e 15%.⁷⁻⁸ A LL envolve principalmente a região cervical e axilar e os gânglios são elásticos, móveis, dolorosos e não aderidos a planos profundos.² Quando ocorre linfadenopatia significativa, indica-se a biópsia ganglionar para afastar doenças infecciosas ou linfoproliferativas.¹⁻³ A Tabela 1 inclui os diferenciais importantes nestes casos.

É classificada clinicamente como localizada (até duas cadeias ganglionares acometidas) ou generalizada (três ou mais). É esperado encontrar eritema malar, fotossensibilidade, alopecia, úlceras orais, febre, perda ponderal, sudorese noturna e hepatoesplenomegalia.

Kojima *et al.*⁵ mostraram maior incidência de LL em mulheres, associação a sintomas sistêmicos e alterações laboratoriais, e HFR na histologia. Identificaram, porém, características histológicas atípicas e as classificaram em:

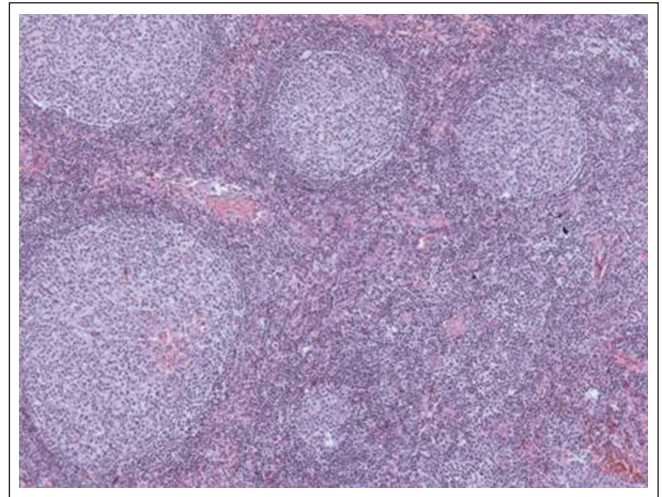


Figura 1. Corte histológico de linfonodo cervical mostrando hiperplasia linfóide reacional. Coloração de hematoxilina-eosina. Aumento de 100x.

- HFR com folículos gigantes: folículos irregulares, aumentados de tamanho, com centro germinativo hiperplásico e citólise.
- Aspectos semelhantes à doença de Castleman (DC): plasmocitose e proliferação vascular nas áreas interfoliculares, podendo haver confusão diagnóstica com a forma mista de DC.
- Hiperplasia paracortical atípica com folículos linfóides: a imuno-histoquímica (IH) permite diferenciar de linfoma de células T angioimunoblástico. Associam-se febre, hipergamaglobulinemia policlonal e imunocomplexos circulantes.
- Proliferação imunoblástica e linfoplasmocitária atípica: infiltração linfoplasmocitária e B-imunoblástica policlonal; sem folículos linfóides ou proliferação vascular.

Foi sugerida uma classificação de padrões de lesões de linfonodos no LES à semelhança do que se estabeleceu para classes de nefrite lúpica; contudo, essas formas parecem pouco específicas para o diagnóstico de LES.⁴

O risco aumentado de linfoma, em especial o não Hodgkin, em pacientes lúpicos, aprofundou o estudo das alterações atípicas. Os sintomas de ambos sobrepõem-se, podendo retardar o diagnóstico e tratamento da neoplasia. A completa diferenciação depende de IH.⁹⁻¹²

Outro diferencial é a doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), ou linfadenite necrosante histiocítica, uma doença autolimitada de pessoas jovens, acometendo, preferencialmente, linfo-

nodos cervicais. Suas características histológicas permitem reconhecê-la como doença específica. Há descrições da sua ocorrência antes, após ou concomitantemente ao diagnóstico de LES. Por existir necrose coagulativa em LL, há dúvidas quanto aos casos descritos na literatura como associação entre LES e DKF. Para diferenciá-las, espera-se que seja feito IH em linfonodos suspeitos, pois há poucas células T citotóxicas em LL e muitas na DKF.¹³

Em síntese, a linfadenopatia é manifestação comum do LES. Como ilustrado neste caso, pode preceder em anos o diagnóstico da doença, quando a investigação laboratorial ainda não demonstra presença de FAN, outros autoanticorpos ou hipocomplementemia. É possível que os fatores indutores da linfoproliferação sejam, também, responsáveis pelo surgimento dos autoanticorpos.

Tabela 1
Diagnósticos diferenciais de linfadenopatia

Infecções	Citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, HIV, Toxoplasmose, Tuberculose
Medicamentos	Captopril, Penicilamina, Hidralazina, Fenitoína, Sais de Ouro
Doenças inflamatórias	Sarcoidose, Doença de Still, LES, Artrite Reumatoide, Doença de Kikuchi-Fujimoto
Neoplasias	Linfoma

REFERÊNCIAS*REFERENCES*

1. Shapira Y, Weinberger A, Wysesbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996; 5(4):335-8.
2. Melikoglu MA, Melikoglu M. The Clinical Importance of Lymphadenopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008; 33:402-6.
3. Calguneri M, Ozturk MA, Ozbalkan Z, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S et al. Frequency of Lymphadenopathy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *J Int Med Res* 2003; 31:345-9.
4. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients; a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000; 50:304-312.
5. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract* 2007; 203(6):423-31.
6. Koutouzov S, Mathian A, Dalloul A. Type-I interferons and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5(8):554-62.
7. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GP, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72(2):113-24.
8. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):1-17.
9. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(12):561-9.
10. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1507-9.
11. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D, Isenberg D, Rahman A, Dooley MA, Sibley J et al. Hodgkin's Lymphoma in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46:830-2.
12. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: a Review of Risks, Risk Factors and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11):2069-77.
13. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003; 53:221-6.