

MIRIAN SETSUKO TAMASHIRO

**Diferenciação das manifestações clínicas e
alterações laboratoriais iniciais entre pacientes
com artrite idiopática juvenil forma sistêmica e
leucemia linfoblástica aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tamashiro, Mirian Setsuko

Diferenciação das manifestações clínicas e alterações laboratoriais iniciais entre
pacientes com artrite idiopática juvenil forma sistêmica e leucemia linfoblástica aguda /
Mirian Setsuko Tamashiro. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Leucemia linfoblástica aguda 2.Artrite reumatoide juvenil
3.Criança 4.Dor 5.Trombocitopenia

USP/FM/DBD-492/10

DEDICATÓRIA

Ao meu pai (*in memoriam*), com sua sabedoria, incentivou-me exaustivamente a continuar meus estudos que possibilitaram chegar até este momento.

À minha mãe, que continuou nessa mesma filosofia e me incentiva até hoje. A eles, minha gratidão não só pela minha formação profissional, mas pelos ensinamentos para a vida.

Aos meus professores, desde minha alfabetização até o estágio atual.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, antes de tudo, um grande amigo, por ter me orientado com paciência, muita dedicação e compreensão e, principalmente, por suas sábias observações.

Ao Prof. Dr. Vicente Odone-Filho, que inicialmente me orientou e possibilitou-me entrar no programa de pós-graduação.

À Profa. Dra. Lilian Maria Cristófani, pela ajuda com relação aos pacientes com LLA e sugestões valiosas para acrescentar ao projeto.

À Profa. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob, pelo incentivo desde minha apresentação do projeto e suas importantes observações na qualificação.

Ao Prof. Dr. Claudio Arnaldo Len, pelas valiosas sugestões quanto ao estudo.

À Profa. Dra. Lúcia Maria de Arruda Campos, pelas sugestões importantes no projeto.

Ao Prof. Dr. Ulysses Doria Filho, pela inestimável contribuição quanto às análises estatísticas.

À amiga Dra. Nadia Emi Aikawa, pela grande ajuda na elaboração do estudo.

Aos médicos das Unidades de Reumatologia e Oncologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas pelo incentivo.

À bibliotecária Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, da Biblioteca do Instituto da Criança, pelo pronto atendimento às solicitações dos artigos.

Aos amigos Nivaldo Lira Rocha e Milene Aparecida Ribeiro Rocha, pelo incentivo e ajuda na parte gráfica.

Ao funcionário do Same do ITACI Dárcio Rodrigues de Araújo e às funcionárias do Same do Instituto da Criança: Regina Vitar da Conceição e Maria de Fátima dos Santos, sempre dispostos a ajudar na procura de prontuários dos pacientes.

À Adriana Trindade Bezerra, pelas orientações quanto à parte burocrática da pós-graduação.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1	Introdução.....	2
2	Objetivos.....	5
3	Métodos.....	7
4	Resultados.....	11
4.1	Dados demográficos.....	11
4.2	Características clínicas.....	11
4.3	Alterações laboratoriais.....	13
4.4	Análise multivariada.....	15
4.5	Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.....	16
5	Discussão.....	19
6	Conclusões.....	23
7	Referências.....	26

LISTAS

ABREVIATURAS

AIJs	Artrite idiopática juvenil forma sistêmica
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
SAM	Síndrome de Ativação Macrofágica

FIGURAS

Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier em pacientes com leucemia linfoblástica aguda.....	17
---	----

TABELAS

Tabela 1 – Manifestações clínicas iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) <i>versus</i> artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs).....	12
Tabela 2 – Alterações laboratoriais iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) <i>versus</i> artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs).....	13
Tabela 3 – Alterações laboratoriais iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) <i>versus</i> artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs).....	15
Tabela 4 – Análise de regressão logística para avaliar fatores de risco que distinguem pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) da artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs).....	16

RESUMO

Tamashiro MS. *Diferenciação das manifestações clínicas e alterações laboratoriais iniciais entre pacientes com artrite idiopática juvenil forma sistêmica e leucemia linfoblástica aguda* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 29p.

Objetivo: Avaliar as características clínicas e laboratoriais para diferenciar leucemia linfoblástica aguda (LLA) da artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs) no início da doença. **Métodos:** Cinquenta e sete pacientes com LLA com envolvimento musculoesquelético, sem blastos no sangue periférico e sem terapia com glucocorticoide no início da doença e 102 pacientes com AIJs (critérios ILAR) foram retrospectivamente avaliados. Foram estudadas as seguintes características: febre, exantema reumatoide, artrite, dor em membros, hepatomegalia, esplenomegalia, pericardite, miocardite, pleurite, perda de peso, sangramento, anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, níveis séricos elevados de velocidade de hemossedimentação (VHS) e de desidrogenase láctica (DHL). **Resultados:** A mediana da idade de início da doença foi significativamente maior em pacientes com LLA comparada com AIJs (5,8 vs. 3,8 anos, $p=0,0006$). As frequências de dor em membros, hepatomegalia, perda de peso e manifestações hemorrágicas foram significativamente maiores em LLA *versus* AIJs (70% vs. 1%, $p<0,0001$; 54% vs. 32%, $p=0,0075$; 30% vs. 8%, $p=0,0005$; 98% vs. 0%, $p=0,0053$; respectivamente). Igualmente, as frequências de anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e DHL elevado foram significativamente maiores em LLA *versus* AIJs (88% vs. 57%, $p<0,0001$; 39% vs. 1%, $p<0,0001$; 60% vs. 1%, $p<0,0001$; 77% vs. 1%, $p<0,0001$; 56% vs. 14%, $p<0,0001$; respectivamente). Consideravelmente, a análise multivariada mostrou que dor em membros (OR=553; 95% IC=46,48-6580,42; $p<0,0001$) e plaquetopenia (OR=754,13; 95% IC=64,57-8806,72; $p<0,0001$) permaneceram como variáveis independentes que diferenciaram pacientes com LLA de pacientes com AIJs. O R² de

Nagelkerke foi de 0,91. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi similar em pacientes com LLA com e sem dor em membros ($p=0,8347$).

Conclusão: O presente estudo enfatiza a importância de investigar pacientes com LLA que apresentam manifestações musculoesqueléticas, particularmente dor em membros com plaquetopenia.

Descritores: 1. leucemia linfoblástica aguda 2. artrite idiopática juvenil 3. criança 4. dor 5. trombocitopenia.

SUMMARY

Tamashiro MS. *Differentiation of initial clinical manifestations and laboratories alterations between acute lymphoblastic leukemia and systemic onset juvenile idiopathic arthritis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 29p.

Objective: To assess clinical and laboratorial features which differentiate acute lymphoblastic leukemia (ALL) from systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) at disease onset. **Methods:** Fifty seven ALL patients with musculoskeletal involvement, without blasts on peripheral blood and glucocorticoid therapy at onset of disease and 102 SoJIA patients (ILAR criteria) were retrospectively evaluated. The following features were studied: fever, rheumatoid rash, arthritis, limb pain, hepatomegaly, splenomegaly, pericarditis, myocarditis, pleuritis, weight loss, bleeding, anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, high erythrocyte sedimentation rate and high lactic dehydrogenase (LDH) levels. **Results:** The median age at disease onset was significantly higher in ALL compared to SoJIA patients (5.8 vs. 3.8years, $p=0.0006$). The frequencies of limb pain, hepatomegaly, weight loss and hemorrhagic manifestations were significantly higher in ALL versus SoJIA patients (70% vs. 1%, $p<0.0001$; 54% vs. 32%, $p=0.0075$; 30% vs. 8%, $p=0.0005$; 98% vs. 0%, $p=0.0053$; respectively). Likewise, the frequencies of anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia and high LDH levels were significantly higher in ALL versus SoJIA patients (88% vs. 57%, $p<0.0001$; 39% vs. 1%, $p<0.0001$; 60% vs. 1%, $p<0.0001$; 77% vs. 1%, $p<0.0001$; 56% vs. 14%, $p<0.0001$; respectively). Remarkably, multivariate analysis showed that limb pain (OR=553; 95% CI=46.48-6580.42; $p<0.0001$) and thrombocytopenia (OR=754.13; 95% CI=64.57-8806.72; $p<0.0001$) remained as independent variables that differentiate ALL from SoJIA patients. The R² of Nagelkerke was 0.91. The Kaplan-Meier survival curves were similar in ALL patients with and without limb pain ($p=0.8347$). **Conclusion:** The present study emphasizes the importance to investigate ALL patients who have musculoskeletal manifestations, particularly limb pain associated with thrombocytopenia.

Descriptors: 1 acute lymphoblastic leukemia 2. juvenile idiopathic arthritis 3.
child 4. pain 5. thrombocitopenia

1 INTRODUÇÃO

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) tem sido o câncer mais prevalente em crianças e adolescentes^{1,2} e é a neoplasia maligna mais frequentemente associada a queixas musculoesqueléticas no início da doença³⁻⁹. As principais manifestações clínicas osteoarticulares no início da LLA são: dor em membros, dor noturna, artralgia e artrite⁴⁻⁹. Além disso, a LLA pediátrica pode ter características clínicas e laboratoriais, tais como febre prolongada e elevação de marcadores inflamatórios⁷, que mimetizam doenças reumáticas, particularmente artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs), também conhecida como artrite reumatoide juvenil^{7,10,11}.

Cerca de 4% a 41% das crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ) apresentam o subtipo sistêmico^{12,13}. Esse subtipo da doença é definido como a presença de artrite em uma ou mais articulações associada a febre diária acima de 39 °C por um período mínimo de 15 dias, associado à presença de pelo menos uma das seguintes manifestações: exantema reumatoide, adenomegalia generalizada, pericardite, pleurite, hepatomegalia e/ou esplenomegalia¹⁴.

Até o presente momento, existem raros estudos avaliando as diferenças entre leucemia aguda e AIJs próximo ao início dessas doenças^{10,11}. Ostrov *et al.*¹⁰ mostraram que dor musculoesquelética causando despertar noturno foi mais prevalente em oito pacientes com LLA e dois com leucemia não linfocítica versus dez pacientes com AIJs. Jones *et*

*al.*¹¹ compararam pacientes LLA versus AIJ e evidenciaram uma alta sensibilidade e especificidade nas combinações de anormalidades hematológicas, além de dor noturna para diagnóstico de LLA. Todavia, os três mais importantes subtipos de AIJ (oligoartrite, poliartrite e sistêmica) foram incluídos e somente 20% destes eram AIJs. Além disso, esses dois estudos não descrevem outras alterações iniciais dessas doenças, tais como manifestações hemorrágicas, Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), pericardite, miocardite e neutropenia, e não realizaram análise multivariada incluindo todas as alterações clínicas e laboratoriais.

2 OBJETIVO

1. Avaliar as características clínicas e laboratoriais iniciais que diferenciam pacientes com LLA dos pacientes com AIJs.
 2. Avaliar as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em pacientes com LLA com e sem dor em membros.
-

3 MÉTODOS

No período de 1996 a 2008 foram atendidos 285 pacientes com diagnóstico de LLA na Unidade de Oncologia Pediátrica e 136 pacientes com AIJs na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Todos foram avaliados por um oncologista pediátrico, por um reumatologista pediátrico ou por ambos. Do total de 285 pacientes com LLA, foram incluídos neste estudo 57 pacientes (20%) por não apresentarem blastos no sangue periférico no início da doença e, dos 136 pacientes com AIJs, 102 pacientes (75%) foram incluídos por terem todos os dados para o presente estudo.

No presente estudo foram avaliadas as manifestações clínicas iniciais retrospectivamente nos pacientes com LLA e AIJs que tiveram uma avaliação clínica extensa e com realização de pelo menos um hemograma completo.

Os critérios de inclusão para pacientes com LLA foram: ausência de blastos no sangue periférico e presença de manifestações musculoesqueléticas. O critério de exclusão para pacientes com LLA e AIJs foi a utilização de glicocorticoide previamente ao diagnóstico.

O diagnóstico final de LLA foi estabelecido de acordo com a presença de pelo menos 25% de blastos no mielograma e o de AIJs, de acordo com os critérios da *International League of Associations for Rheumatology*

(ILAR)¹⁴. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do nosso hospital.

As manifestações clínicas e alterações laboratoriais iniciais foram avaliadas em pacientes com LLA e AIJs. A presença das seguintes manifestações clínicas iniciais foi sistematicamente analisada: febre (temperatura axilar $\geq 37,8$ °C), exantema reumatoide (eritematoso, macular, não pruriginoso, lesões evanescentes de coloração salmão muito comumente encontradas sobre tronco e extremidades proximais), adenomegalia generalizada, hepatomegalia (fígado palpável a > 2 cm abaixo do rebordo costal direito), esplenomegalia (baço palpável), pericardite e miocardite (confirmadas por ecocardiografia com Doppler), pleurite (confirmada por radiografia de tórax ou ultrassonografia torácica), perda de peso (> 2 kg em um mês) e sangramento (sangramento gengival, petéquias, equimose e/ou epistaxe)¹³.

Manifestações musculoesqueléticas foram definidas de acordo com: artralgia (dor articular ou dor à palpação articular sem evidência objetiva de inflamação), artrite (edema articular ou limitação com dor articular à mobilização ou à palpação)¹⁴, queixa subjetiva de dor em membros (dor óssea, dor à palpação ou desconforto em um ou mais membros) e dor noturna (dor musculoesquelética causando despertar noturno).

As seguintes alterações hematológicas foram avaliadas: anemia (<10 g/dl), leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$), leucocitose ($>12.000/\text{mm}^3$), neutropenia ($<1.000/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($<150.000/\text{mm}^3$) e plaquetose ($>400.000/\text{mm}^3$). A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi estabelecida de acordo com

o método Westergreen e níveis > 20 mm/1^a hora foram definidos como elevados. Níveis de desidrogenase láctica (DHL) e ácido úrico foram avaliados de acordo com os valores de referência para a faixa etária.

Análise estatística: Os resultados foram apresentados como mediana (variação) ou média \pm desvio-padrão para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Para avaliar as diferenças entre pacientes com LLA e AIJs, foram utilizados os testes de Mann Whitney para comparação de variáveis contínuas e exato de Fisher para variáveis categóricas. Análise de regressão logística (Backward Stepwise) foi efetuada para identificar características clínicas e laboratoriais que distinguem pacientes LLA de AIJs. O teste de Logrank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em pacientes com LLA com e sem dor em membros. Em todos os testes estatísticos o nível de significância para variáveis independentes foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Cinquenta e sete (20%) crianças e adolescentes com LLA, sem blastos no sangue periférico e com manifestações musculoesqueléticas, e 102 (75%) pacientes com AIJs foram estudados.

4.1 Dados demográficos

As medianas da idade no início da doença e ao diagnóstico foram significativamente maiores em pacientes com LLA comparados com pacientes com AIJs: [5,8 (0,5-14,2) *versus* 3,8 (0,5-13,3) anos, $p=0,0006$; 6,1 (0,8-14,3) *versus* 5 (0,9-15) anos, $p=0,0272$; respectivamente]. Por outro lado, o período entre o início da doença e o diagnóstico foi significativamente menor no primeiro grupo: 30 (3-240) *versus* 150 (42-3210) dias, $p<0,0001$. Não foi observada diferença na prevalência do sexo feminino entre os grupos (38 *versus* 53%, $p=0,0987$).

4.2 Características clínicas

A comparação entre as frequências de manifestações clínicas em pacientes com LLA e AIJs é mostrada na Tabela 1. As frequências de dor em membros, hepatomegalia, perda de peso e manifestações hemorrágicas foram significativamente mais elevadas em pacientes com LLA comparadas

aos pacientes com AIJs (70 *versus* 1%, $p < 0,0001$; 54 *versus* 32%, $p = 0,0075$; 30 *versus* 8%, $p = 0,0005$; 12 *versus* 0%, $p = 0,0006$; respectivamente).

As frequências de artrite, febre, adenomegalia, exantema reumatoide e pericardite foram significativamente mais baixas em pacientes com LLA comparadas aos pacientes com AIJs (25 *versus* 100%, $p < 0,0001$; 68 *versus* 100%, $p < 0,0001$; 21 *versus* 46%, $p = 0,002$; 0 *versus* 69%, $p < 0,0001$; 0 *versus* 16%, $p = 0,0006$; respectivamente). Não foram observadas diferenças nas frequências de artralgia, dor noturna, esplenomegalia e miocardite em ambos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Manifestações clínicas iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) *versus* artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs)

Variáveis	LLA (n=57)	AIJs (n=102)	P
Artralgia	40 (70)	75 (73)	0,7128
Artrite	14 (25)	102 (100)	<0,0001
Dor em membros	40 (70)	1 (1)	<0,0001
Dor noturna	2 (3)	2 (2)	0,6183
Febre	39 (68)	102 (100)	<0,0001
Hepatomegalia	31 (54)	33 (32)	0,0075
Esplenomegalia	26 (46)	31 (30)	0,0602
Adenomegalia	12 (21)	47 (46)	0,002
Perda de peso	17 (30)	8 (8)	0,0005
Manifestações hemorrágicas	7 (12)	0 (0)	0,0006
Exantema reumatoide	0 (0)	70 (69)	<0,0001
Pericardite	0 (0)	16 (16)	0,0006
Miocardite	0 (0)	8 (8)	0,0513

Valores expressos em n (%).

4.3 Alterações laboratoriais

As medianas de hemoglobina, número de leucócitos, número de neutrófilos e plaquetas foram significativamente menores em pacientes com LLA comparadas às dos pacientes com AIJs (7 *versus* 9,7g/dl, $p < 0,0001$; 4,6 *versus* 12,3X10³/mm³, $p < 0,0001$; 0,8 *versus* 7,3 X10³/mm³, $p < 0,0001$; 56,5 *versus* 490 X10³/mm³, $p < 0,0001$). Por outro lado, a mediana de DHL foi significativamente mais elevada em pacientes com LLA comparada à AIJs (822,5 *versus* 305mg/dl, $p < 0,0001$). Não foram observadas diferenças nas medianas dos níveis de ácido úrico nos dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Alterações laboratoriais iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) *versus* artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs)

Variáveis	LLA (n=57)	AIJs (n=102)	P value
Hemoglobina (g/dl)	7 (3,1 – 113)	9,7 (5,4 – 15,5)	<0,0001
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	4,6 (0,5 – 80)	12,3 (3,1 – 71,8)	<0,0001
Neutrófilos (x10 ³ /mm ³)	0,8 (0 – 15,6)	7,3 (0,7 – 69,7)	<0,0001
Linfócitos (x10 ³ /mm ³)	2,45 (0 – 77,6)	3,33 (0,38 – 10,25)	0,0761
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	56,5 (12,8 – 499)	490 (70 – 1200)	<0,0001
DHL (mg/dl)	822,5 (167 – 7900)	305 (13 – 4486)	<0,0001
Ácido úrico (mg/dl)	4,1 (1,3 – 14,4)	3,7 (0 – 6,1)	0,2209

Valores expressos em mediana (variação), DHL – desidrogenase láctica.

As frequências de anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e DHL aumentado foram estatisticamente mais elevadas em pacientes com LLA em relação aos pacientes com AIJs (88 *versus* 57%, $p < 0,0001$; 39 *versus* 1%, $p < 0,0001$; 60 *versus* 1%, $p < 0,0001$; 77 *versus* 1%, $p < 0,0001$; 56 *versus* 14%, $p < 0,0001$; respectivamente). Em contraste, as frequências de leucocitose e plaquetose foram significativamente menores em pacientes com LLA *versus* AIJs (17 *versus* 54%, $p < 0,0001$; 2 *versus* 68%, $p < 0,0001$; respectivamente), enquanto a frequência de níveis elevados de ácido úrico foram similares em ambos os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Alterações laboratoriais iniciais em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) versus artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs)

Variáveis	LLA(n=57) N/n (%)	AIJs (n=102) N/n (%)	P value
Anemia (< 10 g/dl)	50/57 (88)	58/102 (57)	<0,0001
Leucopenia (<4.000/mm ³)	22/57 (39)	1/102 (1)	<0,0001
Leucocitose (>12.000/mm ³)	10/57 (17)	55/102 (54)	<0,0001
Neutropenia (<1.000/mm ³)	34/57 (60)	1/102 (1)	<0,0001
Plaquetopenia (<150.000/mm ³)	44/57 (77)	1/102 (1)	<0,0001
Plaquetose (>400.000/mm ³)	1/57 (2)	69/102 (68)	<0,0001
VHS > 20 mm/1 ^a hora	9/9 (100)	90/99 (91)	1,0
DHL elevado (mg/dl) *	32/57 (56)	6/43 (14)	<0,0001
Ácido úrico elevado (mg/dl) *	19/57 (33)	3/11 (27)	0,73

DHL – desidrogenase láctica, VHS – velocidade de hemossedimentação.

* Taxa de referência de acordo com a faixa etária.

4.4 Análise multivariada

A análise de regressão logística foi realizada incluindo as seguintes variáveis independentes: dor em membros, hepatomegalia, esplenomegalia, perda de peso, manifestações hemorrágicas, anemia, leucopenia,

neutropenia e plaquetopenia. Somente dor em membros (OR=553; 95% IC=46,48-6580,42; $p<0,0001$) e plaquetopenia (OR=754,13; 95% IC=64,57-8806,72; $p<0,0001$) permaneceram como fatores de risco independentes que distinguem pacientes com LLA de pacientes com AIJs. O R^2 de Nagelkerke foi de 0,91 (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise de regressão logística para avaliar fatores de risco que distinguem pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) da artrite idiopática juvenil forma sistêmica (AIJs)

Variáveis independentes	OR	95% IC	R^2	P
Dor em membros	553	46,48 – 6580,42	0,91	<0,0001
Plaquetopenia	754,13	64,57 – 8806,72		<0,0001

OR - odds ratio, IC – intervalo de confiança, R^2 - R^2 de Nagelkerke.

4.5 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram similares em pacientes com LLA com e sem dor em membros ($p=0,8347$) (Figura 1).

A percentagem de sobreviventes nos pacientes com LLA que apresentaram dor em membros foi de 83% após 5,5 anos do início da doença. Assim como a percentagem de pacientes com LLA que não tiveram dor em membros foi de 83% após 3,2 anos do início da doença.

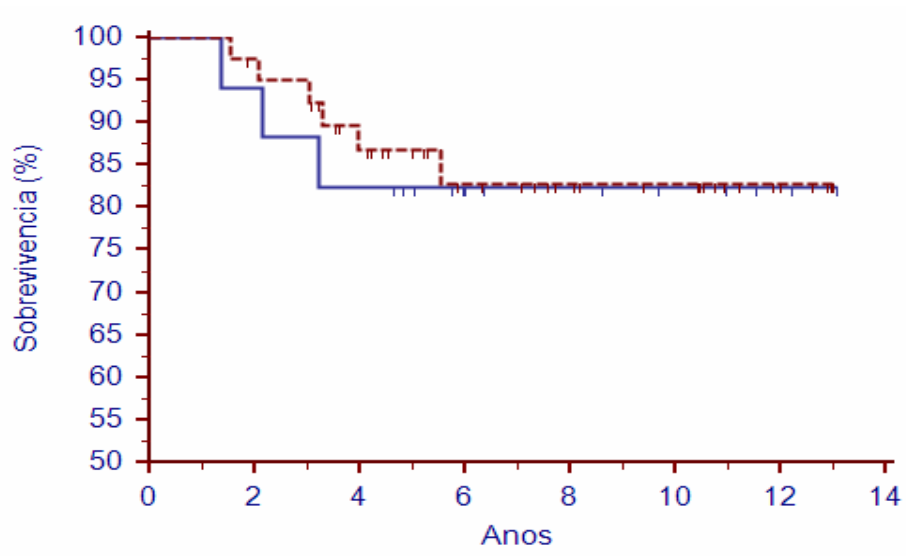


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier em pacientes com leucemia linfoblástica aguda

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avalia uma população expressiva de crianças e adolescentes com LLA com manifestações musculoesqueléticas e AIJs seguida em um hospital terciário de pediatria mostrando claramente que dor em membros e plaquetopenia podem auxiliar na diferenciação desses dois diagnósticos.

Uma das grandes vantagens do presente estudo foi a avaliação sistemática pela mesma equipe de reumatologistas e oncologistas pediatras, e a importante exclusão de pacientes tratados com glicocorticoides. De fato, o tratamento com essas drogas pode atrasar o diagnóstico da malignidade e reduzir a resposta subsequente aos quimioterápicos¹⁵. Além disso, nenhum paciente com LLA tinha blastos no sangue periférico no momento da avaliação dos especialistas.

Este estudo é relevante e tem implicações na prática do pediatra geral, pois ambas as doenças são graves e com alta morbimortalidade, particularmente LLA. Indubitavelmente, os diagnósticos precoces melhorarão os prognósticos das crianças e adolescentes com estas doenças crônicas. Entretanto, uma das críticas ao presente estudo retrospectivo foi a inclusão de pacientes em um longo período de tempo e com algumas variáveis laboratoriais não realizadas expressivamente nas populações de LLA e AIJs, como DHL e ácido úrico. Estas dificuldades também foram evidenciadas no estudo multicêntrico conduzido por Jones *et al.* (2006).¹¹

Algumas características, como perda de peso e queixa de artralgia em lactentes, podem ter uma relevância discutível. No entanto, alguns autores incluem estas variáveis nas avaliações de dor recorrente em pacientes oncológicos^{10,11}. Além disso, as análises do hemograma são dependentes da experiência do profissional responsável.

LLA é o câncer pediátrico mais comum nos EUA^{1,2} e no Brasil¹⁶, e pode se manifestar com achados musculoesqueléticos mimetizando doenças reumáticas, tais como AIJ^{8,17-23}, febre reumática⁵, lúpus eritematoso sistêmico juvenil e vasculite^{6,9}, como observado em um estudo nos serviços de Reumatologia e Oncologia do Instituto da Criança⁷. A apresentação inicial da LLA pediátrica inclui vários sinais e sintomas osteoarticulares, tais como artralgia, artrite e dor em membros, que podem causar despertar noturno^{6-11,17,18,20}.

Adicionalmente, AIJ inclui sete diferentes subtipos, com artrite persistente por mais de seis semanas e início da doença antes dos 16 anos¹⁴. AIJs é um subtipo particular e raro de AIJ, muito similar ao início da doença de Still em adultos²⁴, com um diagnóstico clínico e um perfil específico de citocinas, como descrito previamente pela Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança^{25,26}. Crianças e adolescentes com artrite sistêmica são usualmente muito enfermos, com proeminentes manifestações extra-articulares e elevação importante dos marcadores da fase aguda¹³.

O diagnóstico diferencial da suspeita de AIJs pode ser muito difícil, particularmente no início da doença, quando o paciente pode apresentar somente manifestações sistêmicas sem artrite. Por essa razão, a

possibilidade de LLA deve ser sempre considerada. Esses pacientes com AIJs podem ter um longo período entre o início da doença e o diagnóstico, como observado neste estudo. Além disso, essas duas doenças têm impacto significativo na morbidade e qualidade de vida²⁷.

Na análise univariada, dor em membros, hepatomegalia, perda de peso e manifestações hemorrágicas foram observadas predominantemente em pacientes com LLA comparados com pacientes com AIJs, como observado por outros autores em pacientes com essa neoplasia⁷⁻⁹.

Do mesmo modo, as frequências de anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e DHL elevado foram maiores em pacientes com LLA, como também evidenciado por outros autores em pacientes com leucemia aguda^{5-7,10}. Interessantemente, Wallendal *et al.*²⁰ mostraram que o nível sérico de DHL foi significativamente mais elevado em pacientes com câncer, incluindo 8 com LLA, em 2,2 vezes *versus* 0,8 vezes maior que o valor normal para pacientes com AIJ, especialmente AIJs.

Particularmente, no presente estudo, dor em membros e plaquetopenia diferenciaram pacientes com LLA de AIJs, com um elevado R² de Nagelkerke, indicando que essas duas variáveis independentes foram associadas com LLA em 91% dos pacientes. De fato, Jones *et al.*¹¹ mostraram que os três fatores preditores mais importantes para LLA pediátrica foram leucopenia, plaquetopenia e história de dor noturna. Nesse estudo multicêntrico, os autores incluíram todos os três subtipos de AIJ mais frequentes (pauciarticular, poliarticular e sistêmico).

Além disso, no presente estudo, artrite e outras manifestações extra-articulares, tais como febre, adenomegalia, exantema reumatoide e pericardite, foram predominantemente observadas em pacientes com AIJs. Da mesma forma, leucocitose e plaquetose foram mais frequentemente evidenciadas nessa doença reumatológica pediátrica, podendo distingui-la da LLA. A presença de bicitopenia ou pancitopenia pode também implicar na exclusão de SAM, que é uma complicação potencialmente letal da AIJs^{13,25,26,28} e raramente pode ser uma das primeiras manifestações dessa doença. Nenhum dos pacientes deste estudo com AIJs desenvolveu SAM no início da doença.

Outro aspecto relevante que ainda tem sido pouco estudado em pacientes com LLA foi a avaliação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier nos pacientes com esta neoplasia que tiveram dor em membros. Maman *et al.* (2007)²⁹ evidenciaram que a sobrevida de pacientes com LLA que tiveram manifestações musculoesqueléticas foi de 76% em 5 anos, semelhante ao observado neste estudo, de 83%.

O presente estudo enfatiza a importância de investigar LLA em crianças e adolescentes que apresentam manifestações musculoesqueléticas, em particular dor em membros e plaquetopenia que mimetizam AIJs, mesmo na ausência de blastos no sangue periférico.

6 CONCLUSÕES

1. As presenças iniciais de dor em membros, hepatomegalia, manifestações hemorrágicas, anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e DHL elevado sugerem o diagnóstico de LLA.
 2. As presenças iniciais de artrite, febre, adenomegalia, exantema reumatoide, pericardite, leucocitose e plaquetose sugerem o diagnóstico de AIJs.
 3. A concomitância de dor em membros e plaquetopenia diferenciou pacientes com LLA dos pacientes com AIJs.
 4. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram similares em pacientes com LLA com e sem dor em membros.
-

7 REFERÊNCIAS

1. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer*. 2008;112:416–32.
 2. CDC. Trends in childhood cancer mortality—United States, 1990–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1257–61.
 3. Musiej-Nowakowska E, Rostropowicz-Denisiewicz K. Differential diagnosis of neoplastic and rheumatic diseases in children. *Scand J Rheumatology*. 1986;15:124-8.
 4. Cabral DV, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134:53-7.
 5. Menon S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations of haematological diseases. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:787-95.
 6. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:481-4.
 7. Campos LM, Goldstein S, Santiago RA, Jesus AA, Cristofani LM, Odone Filho V, Silva CA. Musculoskeletal involvement as a first manifestation of neoplasm disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54:132-8.
 8. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117:233-7.
 9. Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, Santiago MB, Mendonça N. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:622-6.
-

-
10. Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr*. 1993;122:595-8.
 11. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117:840-4.
 12. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-78.
 13. Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, Lotito AP, Mendroni Junior A, Jacob CM, Kiss MH. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:517-22.
 14. Petty RE, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
 15. Révész T, Kardos G, Kajtár P, Schuler D. The adverse effect of prolonged prednisolone pretreatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1985;55:1637-40.
 16. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126:715-20.
 17. Schaller J. Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children. *J Pediatr*. 1972;81: 793-7.
 18. Saulsbury FT, Sabio H. Acute leukemia presenting as arthritis in children. *Clin Pediatr*. 1985; 24:625-628.
-

19. Gonçalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilário MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *São Paulo Med J.* 2005;123:21-23.
 20. Wallendal M, Stork L, Hollister R. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:70-3.
 21. Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ.* 2004;329:959-61.
 22. Tafaghodi F, Aghighi Y, Rokni Yazdi H, Shakiba M, Adibi A. Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1253-8.
 23. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol.* 2010;89:249-54.
 24. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1260-3.
 25. Lotito AP, Campa A, Silva CA, Kiss MH, Mello SB. Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:823-30.
 26. Nádia EA, Carvalho JF, Bonfá E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2009; 11:635-6.
 27. Kuczynski E, Silva CA, Cristófani LM, Kiss MH, Odone Filho V, Assumpção FB Jr. Quality of life evaluation in children and adolescents with chronic and/or incapacitating diseases: a Brazilian study. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:550-5.
-

28. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604.

 29. Maman E, Steinberg DM, Stark B, Izraeli S, Wientroub S. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop*. 2007;1:63-8.
-