

**DOENÇA DAS CRIOAGLUTININAS COMO MANIFESTAÇÃO DE  
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA: RELATO DE CASO**

***COLD AGGLUTININ DISEASE AS A MANIFESTATION OF  
ADENOCARCINOMA PROSTATE: A CASE REPORT***

Autores: Dayse Gabrielle Costa dos Santos<sup>1</sup>; Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>2</sup>

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

**RESUMO**

A Doença das Crioaglutininas refere-se a uma expansão clonal de linfócitos B, levando a produção excessiva de uma IgM monoclonal com atividade de crioaglutinina, acometendo mais frequentemente pessoas entre 50 a 70 anos. Essa patologia pode ser classificada em primária, na qual não se identifica uma doença de base, ou secundária a outras doenças sistêmicas, tais como: linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiência, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus ou uso de drogas. Porém, a sua relação com tumores sólidos é raro e menos comum que sua relação com desordens linfoproliferativas. Assim, temos como objetivo, neste trabalho, apresentar o relato de caso de um paciente com doença das crioaglutininas como manifestação de adenocarcinoma de próstata.

Palavras-chave: anemia hemolítica, anticorpos monoclonais, temperatura baixa, aglutinação, adenocarcinoma

## **ABSTRACT**

The Cold Agglutinin Disease refers to a clonal expansion of B lymphocytes, leading to excessive production of a monoclonal IgM with cold agglutinin activity, affecting more frequently adults aged 50-70 years. This pathology can be classified as primary, which does not identify a disease as background, or secondary to other systemic diseases, such as Hodgkin's and non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndromes, immunodeficiency, infection with *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus or drug use. However, its relationship with solid tumors is rare and less common than their relationship with lymphoproliferative disorders. Thus, in this work we aim to present a case report of a patient with cold agglutinin disease as a manifestation of prostate adenocarcinoma.

Key words: hemolytic anemia, monoclonal antibodies, cold temperature, agglutination, adenocarcinoma

## INTRODUÇÃO

Doença por aglutininas a frio com anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é caracterizada pela associação de auto-anticorpos frios – geralmente IgM – ao aumento da destruição de glóbulos vermelhos durante exposição ao frio, aglutinando-os a temperaturas inferiores a 37 °C (1, 2).

Pacientes com crioaglutininas podem apresentar sintomas relacionados tanto a anemia quanto a hemoaglutinação. (3) Como consequência da hemoaglutinação, a maioria dos pacientes apresenta palidez, acrocianose e fenômeno de Raynaud, durante contato leve ou moderada a temperaturas baixas. (1)

As AHAI são classificadas em primária e secundária. Na primária, a anemia hemolítica é o único achado clínico e não há condição de base. A secundária pode ocorrer em pacientes com: doenças auto-imunes; (1, 4) neoplasias como linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, síndromes mielodisplásicas; condições de imunodeficiência; infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus; e uso de drogas. (5) Embora a associação da doença das crioaglutininas com linfomas seja bem estabelecida, existem poucos relatos dessa patologia em pacientes com outros tumores sólidos. (4)

O diagnóstico é feito a partir da presença de um título elevado de aglutininas frias; teste (Coombs) de antiglobulina direta positivo e diagnóstico adicional de outras patologias infecciosas ou linfoproliferativas. (3) Um exame da medula óssea e uma tomografia computadorizada são indicados para pesquisa de linfomas ou tumores sólidos. (6)

O tratamento da Doença das Crioaglutininas pode incluir corticosteróides, agentes citotóxicos, proteção contra o frio e plasmaférese. (7, 8) Quando essa desordem está associada com linfomas malignos ou tumores, esta pode desaparecer após uma terapia anti-linfoma ou anti-tumor bem sucedida. (6)

O presente estudo visa relatar o caso clínico de um paciente com doença das crioaglutininas como manifestação de adenocarcinoma de próstata através dos critérios clínicos e laboratoriais encontrados na literatura atual.

## RELATO DE CASO

J.C.L, 87 anos, sexo masculino, abriu quadro de paresia em membros inferiores, intolerância ao frio e alterações de memória há seis meses; associados a perda de peso de cinco quilos em dois meses. Ao procurar atendimento médico, foram solicitados exames de rotina. Porém, após dificuldade na leitura do hemograma, com necessidade de dispor a amostra de sangue periférico em banho-maria a uma temperatura média de 37°C, foi encaminhado para Hematologista.

Exame físico: estado geral regular, discreta confusão mental, eupnéico, mucosas hipocoradas (2+/4+) e desidratadas (2+/4+), presença de equimoses em membros superiores, emagrecimento importante (figura 1). Exames cardiovascular, respiratório e abdominal sem alterações significativas. Não apresentava déficits neurológicos e adenomegalias.

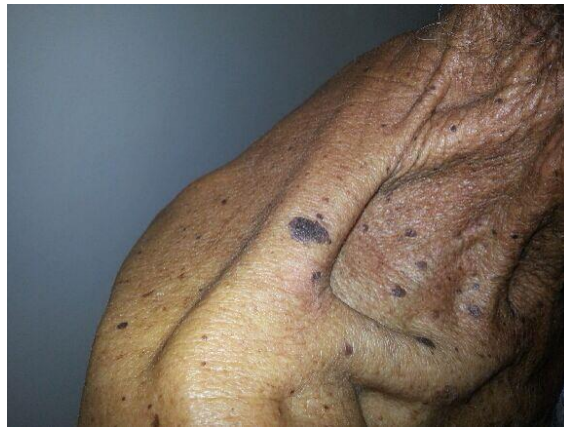


Figura 1 – Paciente com região clavicular aparente denotando acentuado emagrecimento

Apesar de amostra aquecida, hemácias permaneceram aglutinadas, levantando-se a hipótese de Crioglobulinemia. Dentre exames solicitados para investigação diagnóstica, revelou-se: Hemoglobina: 10,37 g/dl; VCM: 84,73  $\mu^3$ ; Leucócitos: 11.500/mm<sup>3</sup>; Plaquetas: 597.800/mm<sup>3</sup>; Reticulócitos: 3,3%; DHL: 209 U/L; Teste de Antiglobulina Direta: positivo; Eletroforese de Proteínas Séricas: presença de pico monoclonal migrando na região das gamaglobulinas (conc. 0,21), cuja imunofixação revelou ser IgM kappa com títulos de crioaglutininas superior a 1:512.

Frente à hipótese de doença linfoproliferativa, foi realizado mielograma que concluiu infiltração de medula óssea para células não hematopoiéticas; e imunofenotipagem sem evidência de neoplasia hematopoiética. A biópsia de medula

óssea confirmou o achado de infiltração por células tumorais, cujo perfil imunohistoquímico apresentou: Citoqueratina 7 (CK7): negativo; Citoqueratina 20 (CK20): negativo; AE1+AE3 (Pancitoqueratina): positivo difusamente; TTF-1: negativo; PSA: positivo difusamente; Proteína p63 (células basais): negativo; Cromogranina A: negativo; CDX-2: negativo.

Iniciada corticoterapia (Prednisona 1mg/kg) para controle das crioaglutininas e, durante pesquisa de outras neoplasias, encontrado PSA com resultado maior que 2000 ng/ml. Tomografia computadorizada da pelve concluiu hipertrofia prostática e aumento da densidade óssea da pelve, sendo interrogada neoplasia secundária (figura 2). Efetuado sorologias para Hepatite C e crioglobulinas, ambas negativas. De tal modo que familiares optaram pelo tratamento paliativo, com paciente indo a óbito em poucas semanas.

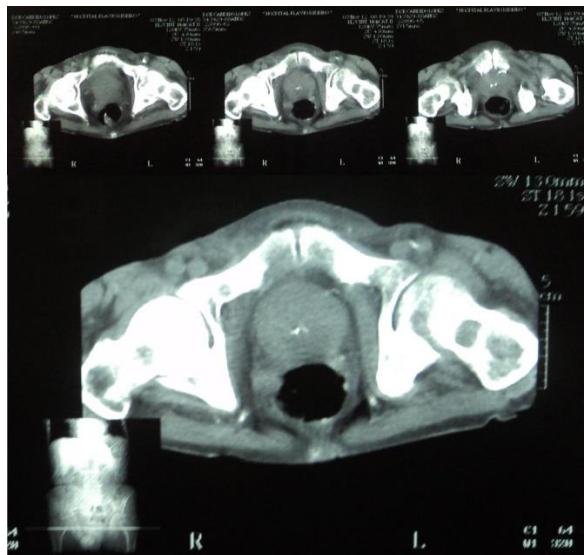


Figura 2 - Tomografia computadorizada revelando hipertrofia prostática com aumento da densidade óssea da pelve

## DISCUSSÃO

A Anemia hemolítica auto-imune a frio é uma doença em que auto-anticorpos - geralmente IgM - (2) se ligam a antígenos eritrocitários causando hemólise, via sistema complemento e sistema mononuclear fagocitário. (9) É relativamente rara, menos frequente que a AHAI por anticorpos quentes, sendo responsável por 10-20% de todas as anemias hemolíticas auto-imunes. (2)

Devido às produções anormais de IgM e sistema complemento conduzindo a uma hemólise extravascular em pacientes com doença das aglutininas frias, a desregulação imunológica tem sido proposta como causa principal da patogênese da doença. (7) A eficiência desse processo depende da quantidade de aglutinina fria na superfície do eritrócito, da sua capacidade em ativar a cascata de complemento, e da sua amplitude térmica. (10)

A maioria das crioaglutininas reage com polissacarídeos na superfície dos eritrócitos. Os principais alvos são o antígeno i e o antígeno I. (10) Crioaglutininas monoclonais, com especificidade para anti-I e restrição de cadeias leves kappa, podem ocorrer em pacientes com tumores não linfóides, particularmente adenocarcinomas. A idade dos pacientes com tais tumores geralmente corresponde ao tempo de maior incidência natural de aglutininas frias (idade > 60 anos), como resultado, não é certo se as duas condições ocorrem aleatoriamente, ou estão relacionadas. (3)

Os principais sintomas decorrentes da anemia são: dispneia de esforço ou repouso, diferentes graus de fadiga, além de sinais e sintomas de estado hiperdinâmico; com a intensidade destes sintomas variando de acordo com o nível e a rapidez da queda do hematócrito. (8) Como consequência da hemoaglutinação, durante leve ou moderada exposição ao frio, muitos pacientes apresentam palidez, acrocianose, fenômeno de Raynaud. (1, 6)

Quando há suspeita, clínica ou laboratorial, de doença hemolítica, testes são realizados a fim de se identificar o tipo de anticorpo relacionado à doença e classificar a anemia hemolítica. (9) Geralmente, a aglutinação desaparece quando o sangue é aquecido a 37 °C; assim, a hemoaglutinação, em temperaturas baixas, causa a formação de *rouleaux* no esfregaço sanguíneo e pode interferir na contagem automatizada do sangue. (10)

O diagnóstico da doença da crioaglutinina é constatado quando os seguintes critérios estão presentes: pesquisa de crioaglutininas positiva com títulos superiores a 1:40; teste (Coombs) de antiglobulina direta positivo para a presença de complemento ligado a eritrócitos; e diagnóstico adicional de uma patologia de base sob circunstâncias clínicas apropriadas. (3, 8) Um exame da medula óssea é recomendado na suspeita de linfoma ou outras neoplasias hematológicas, e uma tomografia computadorizada está

indicada na pesquisa de linfomas ou tumores sólidos. (6) Casos raros têm sido associados secundariamente a tumores sólidos. (4)

O tratamento do paciente levemente sintomático é principalmente de apoio e consiste em evitar exposição ao frio; já na presença de sinais e sintomas graves, recomenda-se o tratamento com corticosteróides, agentes citotóxicos e plasmaférese, se necessário. (3, 8) Quando associada com linfomas malignos ou tumores, esta pode desaparecer após uma terapia anti-linfoma ou anti-tumor bem sucedida. (6) Porém, no caso do paciente em questão, a terapia para resolução tumoral não pôde ser realizada, pois o mesmo veio a falecer semanas após o fechamento diagnóstico.

Ressalta-se que, quando a crioaglutinina é o resultado de proliferação maligna, a sua concentração no plasma pode ser utilizada como um marcador de tumor. O anticorpo pode desaparecer com o tratamento adequado e reaparecer com a recidiva do tumor. (3)

## CONCLUSÃO

Logo, destaca-se a rara relação entre doença das crioaglutininas como manifestação de um adenocarcinoma de próstata, bem como a importância do diagnóstico diferencial com outras desordens associadas e instituição do correto tratamento da patologia de base o mais breve possível.

## REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, Leandro A. et al. **Doença por aglutininas a frio (DAC) com anemia hemolítica auto-imune: relato de caso de um coronariopata.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol.30, n.1, pp. 78-80. ISSN 1516-8484.
2. ANDRADE, L. et al. **Anemia hemolítica por hemaglutininas a frio como manifestação inicial de linfoma.** *Rev Soc Port Med Interna.* 1999; 6 (1):38-40

3. ROSSE WF, Schrier SL. **Clinical features and treatment of autoimmune hemolytic anemia: cold agglutinins.** UpToDate. Last literature review version: 3/2012
4. AL-MATHAM, K. et al. **Cold agglutinin disease in fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a rare association with a rare cancer variant.** *Annals of Saudi Medicine*, vol. 31, no. 2, pp. 197–200, 2011. ISSN: 02564947
5. OLIVEIRA, Maria Christina L. A. et al. **Curso clínico da anemia hemolítica auto-imune: um estudo descritivo.** *J. Pediatr. (Rio J.)*, Fev 2006, vol.82, no.1, p.58-62. ISSN 0021-7557
6. VALENT P, Lechner K. **Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review.** *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(5-6):136-51
7. CAO L, Kaiser P, Gustin D, Hoffman R, Feldman L. **Cold agglutinin disease in a patient with uterine sarcoma.** *Am J Med Sci* 2000; 320:352-4
8. BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia Hemolítica Auto-Imune.** Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_anemia\\_hemolitica\\_auto\\_imune.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_hemolitica_auto_imune.pdf)
9. BOLDRIN, Natália Ferreira; SILVA, Jadson Oliveira Da. **Qualidade analítica dos testes laboratoriais atualmente propostos para o diagnóstico e acompanhamento de anemia hemolítica auto-imune.** Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/10mostra/5/482.pdf>.
10. GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil Medicina.** 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2008, vol. 1, p.1381.