

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NAS UNIDADES DE INTERNAÇÃO PEDIÁTRICA: UM RELATO DE CASO

HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS AS DIFERENCIAL DIAGNOSIS IN PEDIATRICS INTERNATION UNITIES: A CASE REPORT

ANA BEATRIZ MUNIZ COSTA¹, MARIA LAURA FONTOURA CHAGAS ROCHA¹, REBECCA RENATA LAPENDA DO MONTE^{1*}, RENATA CARNEIRO MELO¹, THAYANE RÊGO DANTAS¹, EDLENE MELO REIS NASCIMENTO²

1. Acadêmicas do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Potiguar; 2. Professora da disciplina de Hematologia Pediátrica do curso de Medicina da Universidade Potiguar

* Rua do Granito, 111, lagoa nova, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. CEP: 59076610. rebeccalapenda3@gmail.com

Recebido em 02/10/2019. Aceito para publicação em 29/10/2019

RESUMO

A síndrome hemofagocítica se caracteriza pela ativação imune patológica do organismo, devido a produção e modulação descontrolada de citocinas. O quadro clínico da doença costuma estar associado a causas infecciosas, neoplásicas, tóxicas ou autoimunes e acomete, predominantemente, pacientes adultos. A suspeita da doença é feita através de critérios clínicos presentes no consenso HLH-2004, porém os sinais e sintomas descritos podem tanto se estabelecer simultaneamente quanto surgir durante o curso da doença. Dessa forma, é imperativo iniciar de imediato o tratamento de suporte e o tratamento do fator desencadeante desde o momento da suspeita diagnóstica, a fim de melhorar a sobrevivência dos pacientes que apresentam múltiplos fatores orgânicos para essa causa. Apresentaremos o caso de uma paciente do sexo feminino, de 4 meses, admitida em hospital infantil para investigação diagnóstica de síndrome hemofagocítica associada à infecção. Por se tratar de um caso pediátrico, o relato apresenta relevância clínica, além de prevenir subdiagnósticos em pacientes nessa faixa etária e ressaltar a importância da intervenção precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Linfo-Histiocitose, Hematofagocítica; Pediatria; Neoplasia.

ABSTRACT

Haemophagocytic syndrome is characterized by pathological immune activation of the organism due to uncontrolled cytokine production and modulation. The clinical picture of the disease is usually associated with infectious, neoplastic, toxic or autoimmune causes and predominantly affects adult patients. The suspicion of the disease is made through clinical criteria present in the HLH-2004 consensus, but the signs and symptoms described can be established simultaneously as they arise during the course of the disease. Thus, it is imperative to immediately start supportive treatment and treatment of the triggering factor from the moment of diagnostic suspicion, in order to improve the survival of patients with multiple organic factors for this cause. We present the case of a 4-month-old female patient admitted to a children's hospital for diagnostic investigation of infection-associated hemophagocytic syndrome. Because this is a pediatric case, the report is clinically relevant, as well as preventing underdiagnosis in patients in this age group and

highlighting the importance of early intervention.

KEYWORDS: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic Pediatrics; Neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome hemofagocítica (SHF) é uma patologia caracterizada por hiperativação do sistema imune, marcada por sinais e sintomas decorrentes de intensa inflamação sistêmica. Essa síndrome está associada a predisposição à imunodeficiência, bem como a presença de ativação imune exacerbada e a resposta imune patológica¹.

A presença na medula óssea de hemofagócitos, macrófagos ativados que fagocitam outras células hematopoiéticas, dá o nome à síndrome. A SHF pode ser primária, também conhecida como linfocitose hemofagocítica familiar, um grupo de doenças genéticas raras causadas por alterações da citotoxicidade, ou pode ser secundária à infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas¹.

Em sua forma primária, essa síndrome costuma ser predominantemente pediátrica, porém o diagnóstico da forma secundária pode ser dado em todas as faixas etárias, sendo mais comum até os 70 anos de idade, apresentando ligeiro predomínio no sexo masculino¹.

A SHF é um distúrbio incomum, fato provavelmente relacionado ao subdiagnóstico da doença, embora tenha ocorrido um aumento da incidência nos últimos anos, devido ao maior conhecimento sobre a clínica e o diagnóstico da síndrome. As doenças mais comuns associadas a SHF são infecções (41 a 49%), neoplasias (27 a 39%), doenças autoimunes (7 a 10%) e imunodeficiências (6%). Foram relatados fatores desencadeantes virais, incluindo citomegalovírus, vírus Epstein-Barr (EBV), parvovírus B19 e o vírus influenza¹.

Há relatos de também a partir de bactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias não tuberculosas, *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli*), protozoários (*Leishmania spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.*) e fungos (*Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma spp.*). Quando associada a infecções é geralmente uma condição grave que pode ser fatal sem a devida terapêutica^{1,2}.

O prognóstico é variável, dependendo do momento diagnóstico e da instituição de tratamento precoce contra o agente desencadeante, tais como: glicocorticoides e etoposídeo¹. Dado o risco de morbidade e mortalidade significativa, o reconhecimento da SHF e dos seus primeiros sinais e sintomas são habilidades importantes para todos os médicos³.

Apesar da raridade dessa apresentação clínica, acredita-se que, dado o crescente número de casos de SHF na última década, a taxa de incidência local seja superior ao esperado. Assim, o objetivo desse estudo é relatar nossa experiência, compará-la com os casos publicados na literatura e discutir sobre seus aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos¹.

2. CASO CLÍNICO

Lactente, 4 meses, sexo feminino, foi internada para investigação de quadro de febre diária há 3 dias (máxima de 38,5 °C), sem melhora ao uso de paracetamol, e associada a dispnéia, tosse seca e vômitos. Genitora relata que a criança apresentou linfonomegalia após vacina BCG, fazendo uso de Isoniazida por 30 dias. Ao exame físico de admissão, apresentava-se em bom estado geral, ativa, reativa, afebril (35°C), hipocorada, eupneica, anictérica e acianótica. Ausculta cardiovascular e pulmonar sem anormalidades. O exame do abdômen apresentava espaço de Traube ocupado, com baço palpável a 3 cm do rebordo costal esquerdo, e fígado palpável a 2 cm do rebordo costal direito. O exame físico dermatológico era normal sem equimoses ou petéquias e a criança mantinha-se bem perfundida. O hemograma feito na admissão revelava pancitopenia (hemoglobina = 8,3; leucócitos = 3390 - neutrófilos = 28,9%; linfócitos = 65,5% - plaquetas = 63.000) e PCR positiva. Após avaliação inicial, a criança recebeu concentrado de hemácias e fez uso de sintomáticos enquanto se fazia novas investigações. Foram solicitados sorologias para Toxoplasmose, Citomegalovírus, Epstein-Barr, além de HIV 1 e 2, apresentando todos os resultados não reagentes. Foi realizado mielograma para complementar a avaliação diagnóstica, o qual evidenciou a presença de histiócitos. Além disso, a paciente apresentou cultura de urina positiva para *Pseudomonas Aeruginosa*, sendo tratada com Amicacina. A criança evoluiu durante o internamento com melhora da febre e das queixas respiratórias e recebeu alta da internação hospitalar após a melhora relativa do quadro com diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária a infecção bacteriana. Durante seguimento ambulatorial foi evidenciado, através de novos exames laboratoriais, a presença de hipertrigliceridemia.

3. DISCUSSÃO

A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfocitose hemofagocítica é um distúrbio imunológico caracterizado pela atividade descontrolada do sistema histiocito, expressa por inflamação sistêmica, que pode resultar na falência múltipla e progressiva de órgãos⁴.

Entre as formas de SHF existem as primárias ou genéticas e as secundárias ou adquiridas. A linfocitose eritrofagocítica familiar representa a forma primária da doença, afetando principalmente crianças, sobretudo menores de dois anos (80%), podendo chegar a ser 65% dos casos menores de 6 meses, embora existam relatos de início na vida adulta. Para que a doença seja classificada dessa forma, é necessário que haja história familiar positiva ou consanguinidade, uma vez que se caracteriza por uma alteração autossômica recessiva, com frequente envolvimento de mutações no gene da perforina - PRF1 (40%), ocorrendo redução de sua expressão⁵.

Além da forma familiar, também são classificadas como formas primárias de SHF síndrome de Griscelli tipo 2, síndrome Chédiak-Higashi, síndrome Hermansky-Pudlak tipo 2 e síndromes linfoproliferativas ligadas ao X tipos 1 e 2^{5,6}.

Já a forma secundária ou reativa é mais frequentemente observada em adultos, porém raramente relatada. Evidencia-se pela desregulação imunológica causada por imunossupressão, linfoma, neoplasia sólida, doença autoimune ou por algum processo infeccioso⁴.

Os agentes mais comumente relacionados a forma secundária são o Epstein-Barr vírus (EBV) - 74%, citomegalovírus (CMV), herpes simples vírus (reconhecido como gatilho para a doença em pacientes neonatos) e varicela-zoster vírus, herpes vírus tipo 6 e 8, parvovírus B19, adenovírus, vírus das hepatites, micobactérias, bactérias piogênicas e parasitoses^{4,7}.

No âmbito das doenças reumáticas, a SHF é mais frequentemente associada a artrite idiopática juvenil e ao lúpus eritematoso sistêmico^{3,4}. Quando relacionada a doenças autoimunes, apresenta características mais específicas, tais como: hiperferritinemia, citopenia leve e coagulopatia inicial pronunciada^{2,3}.

Entre as causas neoplásicas de ativação da SHF na população pediátrica está o linfoma hepatoesplênico de células B, que cursa com glomerulonefrite colapsante de prognóstico desfavorável e alta mortalidade. Os pacientes costumam apresentar hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia e insuficiência renal aguda com comprometimento variável do parênquima renal, uma vez que as citocinas inflamatórias induzem modificações podocitárias. O prognóstico nesses casos é mais grave pelo fato de o tratamento ser geralmente refratário ao uso de corticosteróides, e o uso de imunossupressores mais fortes não garantem a remissão completa da doença⁷.

Além do linfoma hepatoesplênico de células B, o vírus HIV, síndromes linfoproliferativas, causas genéticas e idiopáticas também podem cursar com

comprometimento renal e evoluir para insuficiência renal crônica avançada se não for feito tratamento precocemente. Vale salientar que a terapia imunossupressora utilizada para a realização de transplantes renais também pode servir como gatilho para o estabelecimento da SHF⁸.

Na população pediátrica o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite idiopática juvenil são importantes causas reumatológicas que desencadeiam a SHF. Suspeita-se desses acometimentos quando há relato de febre prolongada não associada a processos infecciosos, além de hepatoesplenomegalia, citopenias e distúrbios da coagulação. Como esses sintomas costumam coexistir nas doenças citadas, a dosagem da ferritina no sangue consegue discriminar a existência de SHF associada ao quadro de base ou não. Apesar do tratamento não estar totalmente esclarecido, inicialmente é feito uso de corticosteroides e/ou imunoglobulinas e em casos refratários a essa terapêutica é associado ciclosporina ou ciclofosfamida⁸.

Em ambas as síndromes, tanto na primária quanto na secundária, existe uma deficiência na proteína perforina que gera excesso de células apresentadoras de antígenos e provoca estimulação nas células T CD4, que consequentemente levam a ativação e proliferação anormal de macrófagos. Essas células provocam uma reação inflamatória, que é caracterizada pela secreção de citocinas (INF, TNF-alfa, IL-1, 6, 10, 12, 18), e infiltram múltiplos órgãos, especialmente os do sistema retículo-endotelial, ocasionando alto grau hemofagocitose. Esse mecanismo atesta a natureza sistêmica do processo evolutivo da doença e dá origem as características clínicas e laboratoriais dessa síndrome^{2,5}.

Diante disso, pode-se concluir que o quadro clínico típico da doença inclui febre alta de início súbito, hepatoesplenomegalia e citopenias, sinais e sintomas evidenciados no caso da nossa paciente. São comuns ainda em crianças, manifestações mucocutâneas, com rash cutâneo inespecífico em 65% dos pacientes pediátricos, e sintomas neurológicos (encontrados em até 30% das apresentações), incluindo paralisia de par craniano, convulsões, ataxia, encefalopatia, irritabilidade, cefaleia, neuropatia periférica e alterações de consciência. No período neonatal a apresentação clínica pode está associada a manifestações isoladas do sistema nervoso central ou falência hepática fulminante. Não foi relatado na história da nossa paciente alterações hepáticas^{3,9,10}.

É importante ressaltar que a hiperferritinemia é um marcador que corrobora para o diagnóstico da SHF aguda, embora possa se elevar em outros processos inflamatórios. Dessa forma, ferritina maior do que 10.000 mcg/L em crianças com quadro clínico sugestivo, apresenta 90% de sensibilidade e 96% de especificidade para o diagnóstico³.

De acordo com a Histiocyte Society (2004) é necessária a avaliação de critérios clínicos e laboratoriais para o correto diagnóstico dessa síndrome,

os quais estão expostos na tabela abaixo⁴:

Tabela 1. Critérios diagnósticos da síndrome hemofagocítica. Fonte: HLH – 2004¹¹

Critérios diagnósticos da síndrome hemofagocítica:	
Defeito genético conhecido de SHF familiar ou apresentar 5 dos 8 critérios seguintes:	
1.	Febre > 38,5 °C
2.	Esplenomegalia
3.	Citopenia que afeta duas séries ou mais (Hb < 9 g/dL, plaquetas < 100.000 µ/L, neutrófilos < 1000 µ/L)
4.	Hipertrigliceridemia > 265 mg/dL e/ou hipofibrinogenemia < 150 mg/Dl
5.	Hemofagocitose em medula óssea, baço, fígado ou gânglios, sem evidência de malignidade
6.	Atividade de célula citotóxica de células NK baixa ou ausente
7.	Hiperferritinemia (> 500 ng/mL)
8.	sCD25 elevado (sIL-2R > 2.400 U/mL)

Tais critérios diagnósticos, apesar de desenvolvidos tanto para SHF primária como secundária, na prática têm baixa performance para alguns subtipos de SHF secundária. Diante disso, foram propostos outros escores para estimar o risco de SHF secundária. HScore é um score numérico que avalia 9 variáveis dentre clínica, laboratório e histologia, classificando de 0 a 337, sendo 169 o corte que identifica 90% dos pacientes com SHF secundária. Ademais, há ainda sugestão de critérios específicos para diagnóstico de SHF secundária a artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico ou malignidades^{6,11}.

Dessa forma, podemos afirmar que a paciente do caso em questão foi classificada como portadora de SHF secundária, divergindo epidemiologicamente do que acontece na maioria dos casos. Esse diagnóstico foi guiado por achados como a reação vacinal ao *Micobacterium tuberculosis*, pelo quadro clínico da paciente e pela presença de cinco critérios da SHF.

A paciente apresentou durante a investigação diagnóstica febre diária (máxima de 38,5°C), citopenia afetando duas séries hematopoiéticas, hepatoesplenomegalia, hemofagocitose verificada em mielograma, hiperferritinemia no valor de 1120 ng/ml e trigliceridemia no valor de 285 mg/dl⁴.

No tocante às estratégias de tratamento, a Histiocyte Society, em 2004, fez uma atualização de seu protocolo, baseando-o em agentes quimioterápicos combinados com drogas imunossupressoras, fazendo uso de dexametasona, etoposide e ciclosporina A. Cuidados adicionais podem ser necessários para citopenias severas, desordens hemorrágicas e envolvimento importante do sistema nervoso central^{6,11}.

O tratamento para pacientes com diagnóstico de SHF secundária, forma a qual foi classificada a paciente do caso apresentado, tem como objetivo interromper o processo inflamatório, utilizando corticosteroides, responsáveis pela remissão do quadro de 71% dos doentes. Vale ressaltar que em crianças dá-se preferência pela metilprednisolona e dexametasona,

pois ambas atravessam facilmente a barreira hematoencefálica¹¹.

É importante que o tratamento seja dirigido desde o momento da suspeita clínica à condição desencadeante, caso esta tenha sido identificada. Nossa paciente realizou corticoterapia em dose imunossupressora com boa resposta clínica. Em casos que a resposta esperada não é alcançada outros agentes imunossupressores podem ser utilizados, tais como a ciclosporina A^{2,11}.

Ainda, deve-se individualizar o tratamento de cada paciente, baseando-se na gravidade e no curso da doença. Nos casos em que há forte suspeita clínica e que aparentemente apresentam prognóstico mais reservado, é recomendado que o início do tratamento seja instituído mesmo que não estejam presentes todos os critérios diagnósticos na história clínica, devido a gravidade da síndrome⁷.

Casos como o da nossa paciente, por exemplo, apresentam resposta mais eficaz quando feito a associação de corticosteroides e imunoglobulina, entretanto em quadros mais graves é necessário a combinação de drogas imunossupressoras e citotóxicas. Imunoglobulinas são indicadas em casos de suspeita de infecção viral e em casos graves sem resposta adequada aos glicocorticoides^{2,7}.

Medidas como gastroproteção, antifúngicos orais e o uso de anti-retrovirais devem ser avaliados e considerados durante o tratamento imunossupressor, levando em consideração a causa que deu origem a síndrome⁹.

Baseando-se nessa premissa, é interessante salientar que, anteriormente a introdução das drogas imunossupressoras, o prognóstico da SHF costumava ser sombrio, especialmente nos quadros associados a alterações genéticas. A introdução do etoposídeo, na década de 1990, foi um avanço significativo no tratamento. Além disso, destacamos que os resultados obtidos através do protocolo do estudo colaborativo HLH-94 (Histiocyte Society) foi baseado em uma combinação de dexametasona, etoposídeo e ciclosporina A, seguida de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em pacientes com formas familiares, recorrentes ou graves e persistentes⁷.

Esse protocolo conseguiu melhorar a sobrevida geral dos pacientes acometidos em 5 anos em 54%, embora 29% dos pacientes tenham morrido antes de serem submetidos ao TCTH. Os resultados favoráveis foram mantidos a longo prazo, apesar de 22% dos pacientes terem desenvolvido sequelas neurológicas⁷. Em seguida, foram realizados outros estudos que apresentaram resultados favoráveis ao uso de globulina antitimocítica (ATG), alemtuzumabe (anticorpo anti-CD52) ou rituximabe (anticorpo anti-CD20). Ensaios clínicos de anticorpos monoclonais gama anti-interferon e imunoterapia híbrida (ATG, dexametasona, e etoposídeo) estão em andamento e a publicação dos resultados ainda está pendente. Diante do exposto, recomenda-se o uso do protocolo HLH-94 associado aos critérios de diagnóstico HLH-2004 como referência para o tratamento dos pacientes acometidos

atualmente⁷.

As complicações associadas ao TCTH tendem a ser consideráveis e devem ser levadas em consideração no momento da decisão terapêutica. A evolução do procedimento com a presença de infecções aumentam as altas taxas de mortalidade e morbidade nos doentes e, portanto, recomenda-se que esse método seja realizado em centros com experiência na técnica empregada e utilize regimes de condicionamento de intensidade reduzida⁷.

4. CONCLUSÃO

A partir desse caso, pode-se observar que o conhecimento dos critérios clínicos para a suspeita de síndrome hemofagocítica são de suma importância para o diagnóstico precoce da doença. Diante disso, quanto mais rapidamente o quadro for reconhecido, melhor será o prognóstico dos pacientes, já que a eficácia na escolha das medidas e estratégias terapêuticas influenciam diretamente na sobrevida dessa população. Vale ressaltar que cada caso deve ser tratado de forma particular, levando em consideração o fator desencadeante da síndrome, que se apresenta de forma rara no nosso meio, com características variáveis e alta mortalidade.

5. FINANCIAMENTO

Essa publicação não foi financiada por nenhuma instituição.

REFERÊNCIAS

- [1] Figueiredo GO, Iglesias FM, Rfo GA, Ulibarrera RC, Casas GML. Síndrome hemofagocítica asociado a virus de Epstein-Barr. Descripción de un caso y tratamiento en la Unidad de Reanimación. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2014; 61(10):571-574.
- [2] Dubuc CE, Cáceres VA, Ecenarro MU, Aguirre NE, Rubio HI *et al.* Secondary Macrophage Activation Syndrome Due to Autoimmune, Hematologic, Infectious and Oncologic Diseases. Thirteen Case Series and Review of the Literature. Reumatologia Clínica. 2014; 698:5
- [3] Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. Arch Dis Child. 2017; 0:1-6.
- [4] Rodríguez VFF, Calvo CA, Sánchez SM, Nogales MN, Vera TA, Muñoz SA. Haemophagocytic syndrome associated with infections: Not so uncommon. Revista Clínica Española (English Edition). 2019.
- [5] Reis PC, Reis SA, Behrens E. Uma Nova Era no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Hemofagocítica. Portuguese Journal Of Pediatrics; 2016; 47:333-44.
- [6] Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. British Journal of Haematology. 2016. 174; (2):175-187.
- [7] Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment. Anales de Pediatría (English Edition). 2018; 89(2);124.e1-124.e8.
- [8] Martín-Gómez MA, Caba-Molina M, Viciano-Martínez-

- Lage MJ, Ortega-Salas R, Sánchez-Crespo A, Soriano-Pérez MJ *et al.* Glomerulonefritis colapsante con marcadores podocitarios en síndrome hemofagocítico secundario a linfoma hepatoesplénico de células T. *Biomédica*. 2018; 38(4).
- [9] Egües DCA, Uriarte EM, Meneses VC, Aldasoro CV, Hernando RI, Belzunegui OJ. Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*. 2014; 10(5):321–324
- [10] Chauffaile L. *Diagnosticos em Hematologia*. São Paulo: Feury, 2016.
- [11] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48(2):124–131.