








Síndrome hemofagocítica secundária após transplante renal: a propósito de dois casos

Secondary hemophagocytic syndrome after renal transplantation: two case-reports

Autores

José Narciso Júnior¹ 
 Beatriz de Oliveira Neri¹ 
 Gilberto Loiola de Alencar Dantas² 
 Lara de Holanda Jucá Silveira² 
 Maria Luiza de Mattos Brito Oliveira Sales¹ 
 Tainá Veras de Sandes Freitas^{1,2} 
 Ronaldo de Matos Esmeraldo¹ 

¹ Hospital Geral de Fortaleza, Setor de Transplantes, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Federal do Ceará, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfo-histiocitose hemofagocítica é uma condição infrequente e subdiagnosticada que tem por base a ativação excessiva da resposta imune, resultando em fagocitose das células do sangue. Após o transplante renal (TxR), a SHF é habitualmente secundária (ou reativa) a processos infecciosos e neoplásicos, culminando em elevadas taxas de mortalidade. Não há evidências quanto ao tratamento ideal dessa condição. Além de investigação e tratamento da patologia desencadeante do processo de desregulação do sistema imune, há descrições do uso de imunoglobulina humana (IVIG), esteroides em altas doses e plasmaférese. Não há evidências quanto à melhor forma de delinear a imunossupressão de manutenção. Este artigo apresenta dois casos de SHF reativa pós-TxR que realizaram tratamento adjuvante com IVIG, obtendo bons resultados clínicos. Apesar da elevada morbimortalidade associada à SHF reativa após o TxR, o diagnóstico ágil e preciso, associado à instituição de terapia com IVIG adjuvante ao tratamento da doença desencadeante, foi uma estratégia eficaz em conter o processo.

Palavras-chave: Linfo-Histiocitose Hemofagocítica; Imunoglobulinas; Transplante de Rim.

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an infrequent and underdiagnosed condition caused by an overactive immune response, resulting in blood cells phagocytosis. After kidney transplantation (KTx), HLH is usually secondary (or reactive) to infectious and neoplastic processes and has a high mortality rate. No effective treatment is available for this condition. Usual procedures include detecting and treating the pathology triggering the immune system dysregulation, other than administration of intravenous human immunoglobulin (IVIG) and high doses of steroids, and plasmapheresis. The best protocol for maintenance immunosuppressive therapy is also unknown. This article presents two cases of post-KTx reactive HLH that underwent adjuvant IVIG treatment and obtained good clinical results. Despite the high morbidity and mortality associated with reactive HLH after KTx, the early and precise diagnosis and the administration of IVIG therapy along with the treatment of the triggering disease, was an effective strategy to control HLH.

Keywords: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Immunoglobulins; Kidney Transplantation.

INTRODUÇÃO

Síndrome hemofagocítica (SHF), linfo-histiocitose hemofagocítica ou síndrome de ativação macrófagica é uma condição infrequente, subdiagnosticada e grave, que tem por base a ativação excessiva da resposta imune, resultando em fagocitose das células sanguíneas. As manifestações clínicas incluem febre,

hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.^{1,2,3,4} Após o transplante renal (TxR), a SHF está geralmente associada a processos infecciosos (76%) e neoplásicos (27%), sendo a imunossupressão excessiva um fator contributivo para a sua gênese.^{7,8,9} Há descrições na literatura acerca do uso de imunoglobulina humana

Data de submissão: 05/12/2018.

Data de aprovação: 21/04/2019.

Correspondência para:

José Narciso Júnior.
 E-mail: josenarcisojunior@yahoo.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0246



(IVIG), corticoesteroides em altas doses e plasmaférese como terapia complementar na busca do controle da resposta inflamatória. Este relato apresenta dois casos de SHF reativa pós-TxR, os quais receberam IVIG como terapia adjuvante, obtendo boa resposta clínica.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

EGNB, masculino, 41 anos, portador de doença renal crônica (DRC) terminal de causa indeterminada, foi submetido a TxR com doador falecido em 2010. Recebeu como imunossupressão de indução globulina antitimócito na dose de 6 mg por kg de peso e manutenção com tacrolimo e micofenolato sódico, evoluindo sem intercorrências até a alta hospitalar. Seguiu em acompanhamento ambulatorial, evoluindo após 6 anos com linfopenia ($1.018 \text{ células/mm}^3$), que perdurou em progressiva piora (682 células/mm^3), ocasião em que foi admitido com queixa de febre diária havia 2 semanas ($38-39^\circ\text{C}$), acompanhada de diarreia aquosa de padrão não inflamatório. Negou perda ponderal. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, com palidez cutâneo-mucosa, ausculta cardiopulmonar sem alterações e hepatoesplenomegalia palpável.

A investigação laboratorial evidenciou pancitopenia, alteração dos marcadores inflamatórios e disfunção renal (Tabela 1). As sorologias para HIV, hepatites virais B e C, Epstein-Barr vírus, parvovírus B19 e sífilis foram negativas. A tomografia de abdome confirmou hepatoesplenomegalia homogênea. Pela persistência de febre sem etiologia definida e piora do quadro clínico-laboratorial, foi iniciada empiricamente antibioticoterapia com piperacilina-tazobactam. As culturas colhidas na admissão resultaram negativas.

Dado o quadro de pancitopenia febril, foi realizado um mielograma, que evidenciou aspirado medular levemente hiperplásico, com leves dispoeses bilinhagem e hemofagocitose, levando ao diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária ao quadro infeccioso ainda de foco indeterminado.

Apesar da antibioticoterapia instituída, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória hipoxêmica e grave disfunção do enxerto pela septicemia, sendo necessário suporte ventilatório invasivo e terapia hemodialítica, respectivamente. Diante da gravidade clínica, foi instituída terapia adjuvante com IVIG endovenosa (2 gramas por kg de peso, dividida em 3 tomadas), além de redução da imunossupressão de

manutenção (suspensão do micofenolato) e ampliação da terapêutica antimicrobiana empírica por meio da suspensão da piperacilina-tazobactam e início de meropenem, vancomicina e anfotericina B lipossomal. Após as medidas instituídas, houve melhora clínica e laboratorial progressiva (Tabela 1), havendo, inclusive, suspensão da terapia hemodialítica. Recebeu alta hospitalar após um mês de internamento, estável clinicamente, seguindo em acompanhamento ambulatorial sem novas intercorrências.

CASO 2

GBSA, feminino, 61 anos, DRC terminal por nefroesclerose hipertensiva, foi submetida a TxR com doador falecido em dezembro de 2015. Recebeu como imunossupressão de indução globulina antitimócito na dose total de 6 mg por kg de peso, 3 sessões de plasmaférese e IVIG na dose total de 2 gramas por kg de peso, assim como manutenção com tacrolimo, everolimo e prednisona, evoluindo sem intercorrências até a alta hospitalar.

Cerca de 1 ano após o TxR, foi admitida com tosse seca, febre baixa, hiporexia, astenia e poliartralgia havia 1 mês. Notava-se ainda perda ponderal de aproximadamente 6 quilos nesse período. Os exames prévios revelavam anemia e plaquetopenia (Tabela 1). Foi então internada para investigação, suporte clínico e elucidação diagnóstica.

À admissão, a paciente se apresentava febril, taquipneica, taquicárdica e hipocorada, ausculta pulmonar com crepitações em terço inferior do hemitórax direito e abdome com espaço de Traube maciço à percussão. Foi então iniciada antibioticoterapia com levofloxacino por suspeita diagnóstica de pneumonia adquirida na comunidade e procedida à investigação diagnóstica. Os exames admissionais revelaram persistência da bicitopenia descrita, além de hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. A função renal até então permanecia preservada. Ultrassonografia abdominal total realizada confirmou a presença de esplenomegalia homogênea. A paciente evoluiu com piora clínica progressiva (persistência da febre, taquicardia e hipotensão), sendo escalonado esquema antimicrobiano para piperacilina-tazobactam e posteriormente para meropenem devido à manutenção da resposta clínica insatisfatória. Dado o quadro de citopenias, procedeu-se à realização de mielograma duas semanas após o internamento, que revelou material hiper celular com representação típica das séries da hematopoese, atividade

TABELA 1 EXAMES LABORATORIAIS

Caso 1: EGNB							
Variável	Valor de Referência	Admissão	Pré-IVIG (8° DIH*)	Fim da IVIG (11° DIH*)	72h pós IVIG (14° DIH*)	23° DIH	Alta (30° DIH*)
Hemoglobina (g/dL)	12 - 13	8,4	6,7	6,9	7,9	6,2	9,8
Leucócitos (por mm ³)	4500 - 11000	3515	2005	3557	8263	3274	4877
Plaquetas (por mm ³)	150000-450000	109200	46500	22860	35210	161200	158400
Creatinina (mg/dL)	0,6 - 1,2	2,2	3,3	4,1	3,6	2,7	1,6
Ferritina (ng/mL)	16 - 300	25754			48666	4476	
Fibrinogênio (mg/dL)	180 - 350		146				
Triglicerídeos (mg/dl)	< 150		447				
TGO (U / L)	13 - 39	67	623	302	251	68	31
TGP (U / L)	7 - 52	92	472	314	173	91	52

Caso 2: GBSA							
Variável	Valor de Referência	Admissão	Pré-IVIG (12° DIH*)	Fim da IVIG (19° DIH*)	72h pós IVIG (14° DIH*)	36° DIH*	Óbito (47° DIH*)
Hemoglobina (g/dL)	12 - 13	7,3	7,7	7,4	7,1	9,1	11,9
Leucócitos (por mm ³)	4500-11000	7085	11980	9944	8067	9200	20600
Plaquetas (por mm ³)	150000-450000	108400	126400	51670	45550	88160	16000
Creatinina (mg/dL)	0,6 - 1,2	0,9	0,8	1,2	1,2	0,9	1,3
Ferritina (ng/mL)	16 - 300	4405	7157		4256		
Fibrinogênio (mg/dL)	180 - 350		530		631		
Triglicerídeos (mg/dl)	< 150	518	349		312		
TGO (U / L)	13 - 39	234	101	75	44	18	204
TGP (U / L)	7 - 52	168	49	9	10	19	39

*DIH: dia de internamento hospitalar.

macrofágica aumentada e medula com características reacionais (Figura 1), sendo diagnosticada SHF secundária a um processo infeccioso até então não elucidado. A mielocultura foi negativa. Concomitantemente, as dosagens de galactomanana que resultaram em positividade ascendente motivaram o início de terapia antifúngica específica para aspergilose com voriconazol. Diante do quadro descrito, foi optado por início de IVIG, 2 gramas por kg de peso, dividida em 3 tomadas, em associação à terapia específica, bem como redução da imunossupressão (suspensão do uso de everolimo e manutenção do tacrolimo e prednisona).

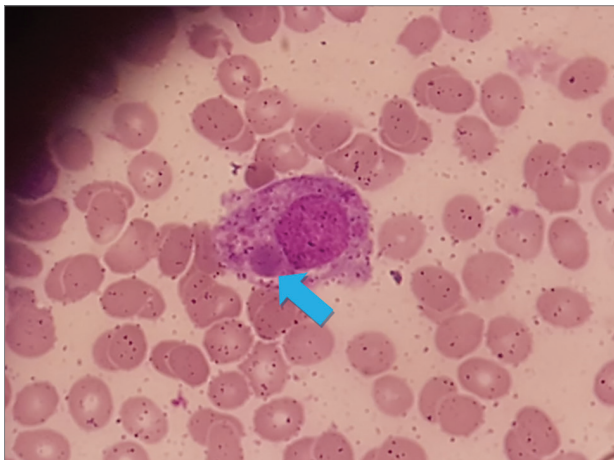
Após tais medidas, a paciente evoluiu com melhora expressiva do quadro clínico, redução dos valores laboratoriais de marcadores inflamatórios e melhora gradual da disfunção hematológica (Tabela 1).

Em vigência da melhora clínico-laboratorial descrita, a paciente intercorreu, após 40 dias de internamento, com quadro de broncoaspiração maciça, evoluindo com nova piora clínica e óbito uma semana após o evento.

DISCUSSÃO

A SHF é uma desordem de elevada mortalidade (50% na primária, 10-15% na secundária), caracterizada

Figura 1. Aspirado medular evidenciando hemofagocitose marcada pela seta (caso 2).



pela resposta imune exacerbada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, com hiperativação macrofágica no sistema retículo-endotelial (fígado, baço e medula óssea), findando em incontrolável hemofagocitose.^{1,2,4} A SHF foi descrita pela primeira vez em 1952 por Farquhar e Claireaux como uma reticulose medular hereditária, sendo denominada de linfo-histiocitose hemofagocítica.⁵ Os primeiros 19 casos foram publicados em 1979 por Risdall et al., dos quais 13 surgiram em contexto de pós-transplante renal, 1 por LES e 5 idiopáticos.^{4,5,10,12,14} Em 1985, surgiu a primeira descrição da doença associada a patologias reumatológicas por Hadchouel, sendo denominada de síndrome de ativação macrofágica.^{3,5} É uma condição subdiagnosticada, que deve sempre ser investigada em casos de citopenia febril com hepatoesplenomegalia. O retardo no diagnóstico leva à disfunção crítica multiorgânica e reduzida taxa de sobrevivência (34% em 42 meses).⁷

A SHF pode ser de origem genética (primária), com herança autossômica ligada ao X, mais comum na infância, com incidência bastante variável na literatura (1 a 1,2 a cada 50.000 a 1.000.000 nascidos vivos) e sem predominância de sexo.^{1,2,5} Pode ser associada a imunodeficiências, como as síndromes de Chédiak-Higashi e Gricelli, bem como à doença linfoproliferativa ligada ao X. Os genes envolvidos estão relacionados a defeitos na ativação ou no efeito citotóxico das células NK.^{1,2,3,7,8,9,11}

As formas secundárias podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum nos adultos. A média de idade descrita é de 50 anos, com proporção dos sexos variando entre 1,5 e 3,0 casos masculinos para 1 caso

feminino. Associam-se a infecções (virais, fúngicas, bacterianas e parasitárias), drogas (metotrexato, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, anti-TNF- α , anti-CD52), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e doença de Kawasaki), neoplasias (linfomas) e estado de imunossupressão (transplante de órgãos sólidos).^{1,2,5,9,10,12,13,14,16}

Em 1991, a Sociedade Internacional de Histiocitose propôs critérios diagnósticos, revisados em 2004, que compõem 8 itens, dos quais pelo menos 5 devem estar presentes (Quadro 1).^{1,2,6,8}

Este estudo relata dois casos de SHF pós-TxR secundária a processos infecciosos com manifestação de, no mínimo, 6 critérios para ambos. Digno de nota, em ambos há indícios de intensa imunossupressão. O primeiro paciente evoluía durante o seguimento ambulatorial com linfopenia em piora progressiva até o internamento, que flagrou a SHF. A segunda paciente era de alto risco imunológico e havia recebido como profilaxia para rejeição mediada por anticorpos terapia de indução com globulina antitímocito, além de plasmaférese e IVIG.

O diagnóstico da SHF pós-TxR representa um desafio, pois esses pacientes frequentemente apresentam fatores confundidores. Como exemplos, a pancitopenia e hipertrigliceridemia podem estar presentes como eventos adversos associados aos fármacos imunossupressores.¹⁰ Outra dificuldade é o diagnóstico diferencial com a sepse, levando ao atraso na descoberta da SHF e consequente piora do desfecho. Marcadores de pior prognóstico incluem idade superior a 30 anos, ausência de linfadenopatia, pancitopenia marcante, fosfatase alcalina, β 2-microglobulina e bilirrubinas elevadas, bem como CIVD e hiperferritinemia acentuados.⁵

Na SHF pós-TxR, o objetivo geral do tratamento é controlar a reação excessiva do sistema imunológico e prevenir o dano multiorgânico, contexto no qual se torna imperativo tratar a condição clínica desencadeante.⁷ No entanto, a grave e rápida progressão da doença muitas vezes exige um tratamento adjuvante para conter a resposta inflamatória. Ainda não há consenso na literatura acerca da melhor terapia de suporte para SHF. Emmenegger e colaboradores relataram uma resposta de 59% com uso de IVIG, na dose de 1,6 g/kg por 3 dias, em pacientes com diferentes condições subjacentes (infecção, malignidade e lúpus eritematoso sistêmico), afirmando o potencial global dessa estratégia terapêutica, apesar do melhor perfil de ação no componente infeccioso (78%

QUADRO 1 CRITÉRIOS DA SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA

Febre (> 38°C por pelo menos 7 dias)
Citopenias afetando 2 ou 3 linhagens (hemoglobina < 9,0g/dl; neutrófilos < 1.000/mm ³ ; plaquetas < 100.000/mm ³)
Esplenomegalia
Aumento dos triglicerídeos (> 265mg/dL) e/ou hipofibrinogenemia (< 150 mg/dL)
Aumento dos níveis de CD25 solúvel (> 2.400 U/mL)
Redução ou ausência da atividade das células natural killer
Evidência de hemofagocitose (medula, baço ou linfonodo)

versus 39%).^{5,10,12,15,17} O principal fator preditivo descrito de boa resposta clínica foi a administração da terapia em até 2 dias do pico de ferritinemia.^{5,15} Outro estudo, realizado por Asci et al., relatou que, dos 13 pacientes com SHF pós-TxR analisados em seu estudo, 6 evoluíram com recuperação e receberam terapia com IVIG.^{10,13} Para ambos os casos descritos em nosso estudo, a IVIG foi utilizada como tratamento adjuvante à antibioticoterapia de largo espectro e redução da imunossupressão de manutenção, sem doses adicionais de esteroides, obtendo bom controle da SHF. Como limitação deste estudo, não foi possível avaliar os níveis de CD25 solúvel, bem como a atividade das células natural killer, os quais são ferramentas úteis para avaliação dos pacientes sob suspeita de SHF, já que traduzem de forma direta o desbalanço entre a ativação e o autocontrole do sistema imunológico. A primeira reflete os elevados níveis do receptor da interleucina 2 (pró-inflamatória) que, por sua vez, tem impacto na proliferação das células apresentadoras de antígenos, linfócitos e histiócitos.⁸ A segunda denota a redução da capacidade citotóxica imune e consequente perda do controle proliferativo das células descritas, podendo esta ser também influenciada pelo estado de imunossupressão presente nos casos.^{2,10}

CONCLUSÃO

A SHF reativa pós-TxR é uma condição de elevada morbimortalidade, porém a instituição de terapia adjuvante com IVIG vem se mostrando uma estratégia eficaz. O diagnóstico rápido constitui aspecto fundamental para o adequado controle da SHF. Em alguns casos, é difícil afirmar se a própria imunossupressão levou ao desenvolvimento de SHF ou se a terapia imunossupressora favoreceu o surgimento de processos secundários que culminaram com a desordem inflamatória. Em nossos relatos, devido ao surgimento mais tardio da síndrome em relação ao TxR, fica mais plausível que as infecções tenham sido o cerne do problema.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de fazer um agradecimento especial a toda a equipe que compõe o serviço de Transplante Renal do Hospital Geral de Fortaleza, bem como ao Centro de Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE).

REFERÊNCIAS

1. Jobim M, Trotta E, Pilcher O, Fernandes FB, Daut L, Jobim LF. Linfocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaférese e gamaglobulina endovenosa. *Rev AMRIGS* 2010;54:72-6.
2. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 2017;102:279-84.
3. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:5.
4. Kürşat S, Çağırğan S, Ok E, Unsal A, Tokat Y, Saydam G, et al. Haemophagocytic-histiocytic syndrome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1058-60.
5. Ronchi Júnior I, Petrovicz J, Nocera VB, Vasconcelos CN, Fouani MM, Lopes GL, et al. Síndrome hemofagocítica. Relato de caso. *Rev Bras Clin Med (São Paulo)* 2011;9:382-8.
6. Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo C, Serrano-Gayubo AK, Serna-Higuaita LM, Zuluaga-Valencia G. Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in two kidney transplant patients. *Nefrologia* 2012;32:683-4.
7. Thomas W, Veer MV, Besser M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. *Clin Med (Lond)* 2016;16:432-6.
8. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol* 2016;174:175-87.
9. Filippone EJ, Farber JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update for nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1291-304.
10. Ponticelli C, Alberighi OD. Haemophagocytic syndrome--a life threatening complication of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2623-7.
11. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:259-68.
12. Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, Ardalan M, Mohajjel-Shoja M. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome). *J Nephropathol* 2016;5:8-14.
13. Marques ID, Caires RA, de Paula FJ, Nahas WC, David-Neto E. Rejection-triggered haemophagocytic syndrome in renal transplantation successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Clin Kidney J* 2013;6:530-2.
14. Roupheal G, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-22.
15. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndrome in renal transplantation: a review.

- gocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299-314.
16. Mahtat EM, Zine M, Allaoui M, Kerbout M, Messaoudi N, Doghmi K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating a T-cell rich B-cell lymphoma. *BMC Hematol* 2016;16:28.
 17. Yaich S, Charfeddine K, Hsairi D, Zaghane S, Kammoun K, Makni S, et al. BK Virus-associated hemophagocytic syndrome in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:610-4.