

Síndrome hemofagocítica. Relato de caso*

Hemaphagocytic syndrome. Case report

Ivo Ronchi Júnior¹, Joelma Pietrovicz², Vanessa Baldissera Nocera², Cecília Neves de Vasconcelos², Marcelo Morikuni Fouani³, Gabriel Lima Lopes³, Lucas Eduardo Pedri³

*Recebido do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Síndrome hemofagocítica (SHF) reativa ou secundária, também chamada de linfohistiocitose hemofagocítica ou síndrome de ativação de macrófagos, compreende um grupo heterogêneo de doenças com características clínico-patológicas semelhantes à sepse, caracterizadas por uma ativação sistêmica de macrófagos benignos que fagocitam células hematopoiéticas e se manifestam clinicamente com febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia. É uma complicação rara de muitas condições comuns incluindo neoplasias ou infecções, frequentemente resultando em falência de múltiplos órgãos. O objetivo deste estudo foi discutir um caso desta síndrome, revisando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 50 anos, internado para investigação de quadro de febre de origem obscura, sendo diagnosticada síndrome hemofagocítica e que apesar do tratamento instituído, teve evolução fatal.

CONCLUSÃO: A SHF reativa é uma condição pouco comum, nas quais as principais associações que devem ser lembradas e pesquisadas são os vírus e neoplasias hematológicas malignas. Está relacionada com uma alteração do sistema imunológico, envolvendo uma ativação de linfócitos e macrófagos. A evolução da doença em geral é extremamente ruim, com alta mortalidade. Assim, torna-se fundamental um diagnóstico precoce para que se possa realizar uma pronta instituição do tratamento, o qual

deve ser baseado na causa subjacente ou em tratamento empírico, quando esta não é evidenciada.

Descritores: Ferritina, Infecção, Linfoma não-Hodgkin, Malignidade, Quimioterapia, Síndrome hemofagocítica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Reactive or secondary hemophagocytic syndrome (HS), also referred to as hemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome, comprises a heterogeneous group of disorders featuring sepsis-like characteristics, characterized by a systemic activation of well-differentiated macrophages phagocytosing hematopoietic cells and manifest clinically with fever, hepatosplenomegaly, cytopenias and hyperferritinemia. This is a rare complication of several common conditions including neoplasms or infections, frequently resulting in multiple organ failure. The objective of this study was to discuss a case of this syndrome, reviewing its epidemiological, physiopathological, clinical and therapeutic aspects.

CASE REPORT: Male patient, 50 year old, that presented fever of obscure origin, and received diagnostic of hemophagocytic syndrome and that in spite of treatment, had fatal evolution.

CONCLUSION: The HS reactive is a rare condition, in which the main associations that should be remembered and researched are viruses and hematological malignancies. It is related to an alteration of the immune system, involving an activation of lymphocytes and macrophages. The evolution of the disease in general is extremely bad, with a high mortality. Thus, it becomes essential to a quick diagnosis so that you can perform a prompt institution of treatment, which must be based on the underlying cause or empirical treatment, when this is not apparent.

Keywords: Chemotherapy, Ferritin, Hemophagocytic syndrome, Infection, Malignancy, non-Hodgkin lymphoma.

INTRODUÇÃO

A síndrome hemofagocítica (SHF) é uma doença que tem como característica principal a proliferação não maligna de histiócitos, que possuem intensa atividade hemofagocítica. Este transtorno está relacionado com um defeito na citotoxicidade celular e também com o gene da perforina, uma proteína envolvida na ativação de macrófagos. Sua incidência não é muito conhecida, pois a maioria dos casos são subdiagnosticados¹.

O primeiro termo utilizado na literatura para SHF foi linfohistiocitose hemofagocítica (LH) descrita pela primeira vez por

1. Médico Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Chefe da Disciplina de Hematologia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR); Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia. Curitiba, PR, Brasil

2. Médica do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Professora Auxiliar da Disciplina de Hematologia da FEPAR. Curitiba, PR, Brasil

3. Graduando de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 10 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 21 de junho de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Vanessa B. Nocera

Rua Gastão Câmara, 242 – Bigorrrilho

80730-300 Curitiba, PR.

Fone: (41)3024-7070

E-mail: marcelo@fouani.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Farquhar e Claireaux em 1952, como uma reticulose medular hereditária. Em 1979, descreveu-se essa síndrome associada à infecção viral por Risdall e col.², e posteriormente Hadchouel e col.³, em 1985, descrevia um paciente com a mesma síndrome associada à doença reumática.

O objetivo deste estudo foi discutir um caso desta síndrome, revisando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, foi internado para investigação de quadro de febre de origem obscura. Há 15 dias apresentava febre diária (38 a 40° C), associada a calafrios, vários episódios ao dia, e fadiga de progressão rápida. Negava outros sinais ou sintomas, e não tinha comorbidades prévias. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, febril, hipocorado, eupneico. À palpação de abdômen apresentava espaço de Traube maciço, com baço palpável a 3 cm do rebordo costal esquerdo. O restante do exame físico era normal. O hemograma inicial revelou pancitopenia (hemoglobina = 8,6; leucócitos = 1400 – Ne = 84%; plaquetas = 31000) e os exames de função renal e hepática eram normais.

Após essa avaliação inicial, foi iniciado tratamento empírico com antibiótico de amplo espectro (cefepime) e profilaxia com antifúngico e antiviral (cetoconazol e aciclovir, respectivamente). Biópsia e aspirado de medula óssea mostraram presença de inúmeros macrófagos fagocitando elementos de todas as linhagens celulares, com medula óssea hipocelular (Figuras 1 e 2).

Os seguintes exames foram realizados para complementar a investigação diagnóstica: radiografia de tórax, tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio, tórax e pelve, sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus

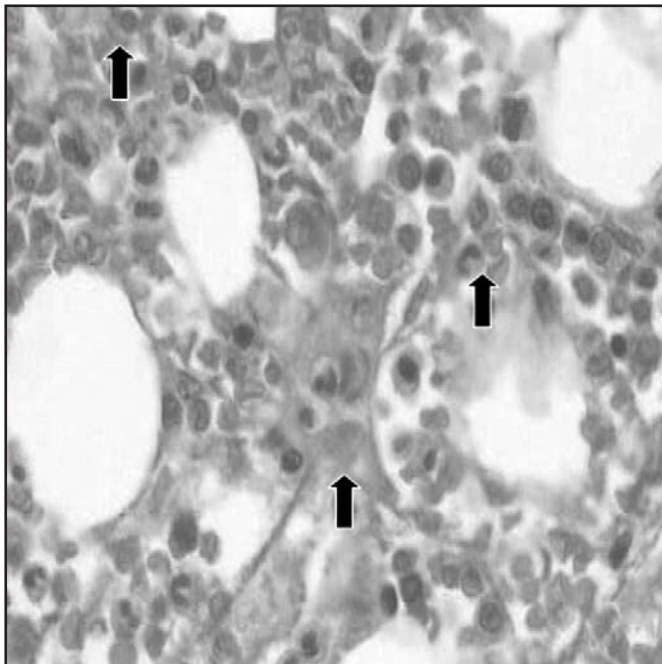


Figura 1 – Biópsia de medula óssea mostrando macrófagos fagocitando células hematopoiéticas (HE 400x).

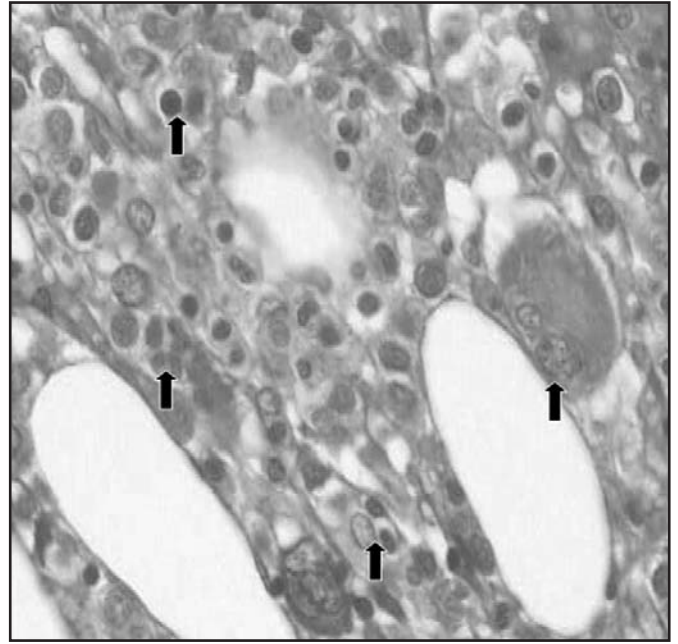


Figura 2 – Macrófagos ativados fagocitando precursors hematopoiéticos em biópsia de medula óssea (HE 400x).

(CMV), hepatites B e C, mononucleose, hemoculturas, coproculturas, parcial de urina com bacterioscopia e uroculturas, cultura de medula óssea, cultura de escarro, PPD, dosagem de ácido fólico e vitamina B12, antígeno prostático específico (PSA), beta-HCG, alfa-fetoproteína e ecocardiograma, todos normais. Ecografia e TAC de abdômen mostraram esplenomegalia (16 cm, homogênea) e aumento da ecogenicidade hepática, sugestiva de esteatose hepática. As provas de atividade inflamatória estavam elevadas (PCR = 24 mg/dL – normal até 6 mg/dL; ferritina > 1500 ng/mL – normal até 293 ng/mL; VHS = 46). Endoscopia digestiva alta mostrou apenas gastrite erosiva.

O paciente evoluiu durante a internação com febre persistente, piora do estado geral, insuficiência renal e hepática. Como nenhum foco de infecção foi definido, permaneceu com esquemas de cobertura antibiótica de amplo espectro, terapia antifúngica e antiviral em dose terapêutica. O paciente necessitou de hemodiálise e de suporte transfusional.

Como tratamento empírico para neoplasia primária oculta (uma das possíveis causas da febre persistente e da hemofagocitose), também foi instituída quimioterapia sistêmica. Em nenhum momento do tratamento foi observado algum grau de resposta do paciente, sendo que o mesmo evoluiu para falência renal, hepática, medular e respiratória, indo a óbito em aproximadamente 30 dias após o início do quadro.

DISCUSSÃO

Entre as formas de SHF estão as primárias ou genéticas e secundárias ou adquiridas⁴. A linfohistiocitose eritrofagocítica familiar representa a forma primária, afetando principalmente crianças, sobretudo menores de dois anos (80%), podendo chegar a 65% dos casos observados em menores de 6 meses⁵; a incidência estimada é de 1,2/1.000.000, sem predileção por sexo⁶. Exige história familiar

positiva ou consanguinidade e possui uma alteração autossômica recessiva, com frequente envolvimento de mutações no gene da perforina - PRF₁ (40%), ocorrendo redução de sua expressão⁷.

A perforina é uma proteína expressa em linfócitos, macrófagos e outros precursores de medula óssea, e está envolvida em processos citolíticos, ativação persistente de linfócitos, com aumento de citocinas e consequentemente ativação de macrófagos. A perforina forma poros na membrana celular, levando a lise osmótica de células alvo. Recentemente, a LHF tem sido correlacionada à função anormal das células *natural killer*, com consequente diminuição da atividade citotóxica e do controle da proliferação de linfócitos e histiócitos, fato observado em aproximadamente um quarto dos casos⁸.

A forma reativa ou secundária é a mais frequentemente observada em adultos, porém raramente relatada⁹ (Tabela 1). Também ocorre redução da expressão da perforina, sendo induzida pela doença de base. Embora similares, a SHF reativa em adultos é distinta da forma genética da infância. A incidência relatada da SHF reativa é na faixa etária dos 16 aos 80 anos, com maior prevalência entre 44 e 53 anos de idade, sendo a relação homem: mulher 2,2:1. Apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 20%-42% em SHF associada à infecção e aproximadamente 100% quando não associada à infecção¹⁰. Embora considerada uma complicação rara de muitas doenças, é subdiagnosticada e provavelmente é mais comum do que previamente descrita.

Tabela 1 - Síndrome hemofagocítica reativa ou secundária: epidemiologia e evolução clínica⁹

Faixa Etária	16 - 80 anos
Homens: Mulheres	2,2: 1
Duração dos sintomas	2-20 semanas
Duração da doença	2-4 meses
Taxa de mortalidade	
• SHAI	20%-42%
• Não SHAI	~100%

SHAI = síndrome hemofagocítica associada com infecção.

As principais causas de SHF reativa incluem condições de imunossupressão, doenças inflamatórias crônicas, malignidades, fármacos (fenitoína, TMP/SMX, anti-inflamatórios não hormonais, metotrexato e sais de ouro), transfusões recentes de hemoderivados e colagenoses (Quadro 1)^{4,6,11,12}. Além disso, vários agentes infecciosos têm sido associados, sendo os vírus os mais comuns. Palazzi, McClain e Kaplan¹³ documentaram essas infecções em 42% dos casos e Chen e col.¹⁴ encontraram 61%¹⁵. Os agentes mais comuns são o Epstein-Barr vírus (EBV), citomegalovírus (CMV) (os dois mais comuns), herpes simples e varicela-zoster vírus, herpes vírus tipo 6 e 8, parvovírus B19, adenovírus, vírus das hepatites, micobactérias, bactérias piogênicas e parasitoses¹¹. A patogênese ainda não está muito bem compreendida, mas se baseia na redução da expressão da perforina, uma proteína armazenada em grânulos citoplasmáticos que se expressa primordialmente nos linfócitos e também em macrófagos e outros precursores da medula óssea. Sua principal função é a de formar poros na membrana dos leucócitos. Uma vez que se inicia a resposta celular, a perforina induz polimerização e consequente formação de poros. O sinal inicial para a morte celular programada (apoptose)

Quadro 1 – Condições associadas à síndrome hemofagocítica¹⁴

Vírus (principalmente EBV e CMV)
Bactérias, principalmente atípicas (micobactérias) e tuberculose
Parasitas, em particular leishmaniose visceral
Fungos
Anti-inflamatórios não hormonais, incluindo a aspirina
Anticonvulsivantes (fenitoína, lamotrigina)
Metotrexato
Sais de ouro
Sulfasalazina
Nutrição parenteral
SIDA
Transplante
• Quimioterapia
• Imunossupressores
• Doença de Still – ARJ (artrite reumatoide juvenil)
• Neoplasias hematológicas: linfoma não-Hodgkin (principalmente células T e NK)

EBV = Epstein-Barr vírus, CMV = citomegalovírus, SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

está dado pelas enzimas, as quais penetram nas células através dos poros dependentes de perforina. A função das células apresentadoras de antígenos necessita a intervenção da perforina. Se ela é deficiente, essas células não podem se eliminar de maneira efetiva, o qual provoca estimulação constante das células T_H4, com subsequente ativação e proliferação anormal de macrófagos, levando a superprodução de citocinas, tais como GM-CSF, TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ ¹¹. Em linfomas de células T ou NK um modelo foi proposto por Lay e col.¹⁶ onde a infecção pelo EBV levaria a uma transformação dos linfócitos e à ativação de macrófagos¹⁷.

A maioria dos pacientes com SHF tem anormalidades imunológicas congênitas, iatrogênicas ou adquiridas. As características clínicas e laboratoriais dessa síndrome atestam a natureza sistêmica do processo de doença com a infiltração de múltiplos órgãos, especialmente os do sistema retículo-endotelial, por histiócitos de aparência benigna que demonstram um grau substancial de hemofagocitose¹⁰.

A principal alteração imunológica descrita nestes pacientes tem sido a redução global da função citotóxica, com redução do número e da função das células NK. A atividade citotóxica de células CD8+ também está deficiente. A SHF reativa desenvolve-se em fases iniciais da doença de base e pode ocasionalmente ser a manifestação presente, mas a ocorrência tardia como 14 anos após o diagnóstico da doença de base já foi relatada. Na maioria dos pacientes, a doença primária é clinicamente ativa no início da SHF, mas a síndrome pode também desenvolver-se durante fases quiescentes. Manifesta-se clinicamente por febre persistente com picos > 38,5°C, anorexia, fadiga, perda de peso, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática e, em vários casos, coagulação intravascular disseminada (CIVD)¹¹ (Tabela 2). Algumas teorias foram propostas para explicar o mecanismo pelo qual a LHH desencadearia as anormalidades no processo de coagulação. Alguns autores defendem a teoria da coagulopatia de consumo originada através do componente vasculítico da doença. Outros defendem a tese de disfunção hepática secundária à infiltração por macrófagos do parênquima,

levando à menor produção de fatores dependentes de vitamina K e de fibrinogênio. Mais recentemente, estudos demonstraram a importância do TNF- α na patogênese da CIVD originada por sepse, o que reforça o papel dos macrófagos no processo de gênese da coagulopatia⁸.

Tabela 2 – Síndrome hemofagocítica reativa: manifestações clínicas⁹

Manifestações	Incidências (%)
Febre	80-100
Esplenomegalia	35-90
Linfadenopatia	36-60
Hepatomegalia	39-56
Calafrios / sudorese	25-39
Fraqueza / fadiga	13-39
Anorexia	23-35
Sintomas do trato gastrointestinal	25-38
Mal estar	9-35
Erupção cutânea	10-20
Perda de peso	13-27
Sintomas respiratórios	13-27

Pode ocorrer uma apresentação com sinais de infecção de via aérea superior ou infecção do trato gastrointestinal e febre alta, sendo que a febre frequentemente melhora espontaneamente e volta após dias ou semanas. Pode haver também melhora transitória nas citopenias, especialmente da trombocitopenia, com medidas inespecíficas (antibióticos e transfusão sanguínea). Organomegalia, anemia ou outras alterações geralmente persistem. Tudo isso gera dificuldade no diagnóstico. Insuficiência hepática fulminante com coagulopatia ou sintomas neurológicos (irritabilidade, letargia, ataxia, alterações de pares cranianos, hemiplegia, confusão mental, cefaleia e convulsões)¹⁸ podem iniciar o quadro e também atrasar o diagnóstico⁴. Linfadenopatia e manifestações cutâneas, como eritema maculopapular e púrpura, também se observam, mas com menor frequência¹.

As manifestações laboratoriais mais comumente encontradas são pancitopenia ou citopenias isoladas, aumento da concentração de triglicérides (59%-100%), ferritina (90%), transaminases, bilirrubinas (74%) e diminuição de fibrinogênio (19%-85%), da velocidade de hemossedimentação e hiponatremia (Tabela 3). Níveis altos de DHL podem sugerir anemia hemolítica, mas como os reticulócitos estão normais ou muito pouco aumentados o quadro é compatível com eritropoiese ineficaz. Uma hiperferritinemia pronunciada (> 10.000 $\mu\text{g/L}$) é um achado característico e provavelmente patognomônico, podendo refletir a atividade da doença. Na medula óssea, fígado, baço ou linfonodos encontra-se um grau variável de elevação de macrófagos bem diferenciados e ativamente fagocitando células hematopoiéticas. Necrose focal também pode estar presente no fígado, baço e linfonodos¹¹. Pesquisa para EBV, CMV, herpes vírus, adenovírus e varicela zoster são importantes (prefere-se PCR à sorologia). Em todos os pacientes um aspirado de medula óssea deve ser analisado, entretanto este exame é muito pouco sensível. Na maioria dos casos, hemofagocitose não é observada no aspirado inicial e somente o aumento de monócitos e monohistiócitos podem estar presentes⁴.

Tabela 3 – Síndrome hemofagocítica reativa: manifestações laboratoriais⁹

Manifestações	Incidências (%)
Pancitopenia	63-90
Anemia	73-100
Leucopenia	73-90
Trombocitopenia	75-100
Neutropenia	43-65
Linfopenia	47-96
Coagulopatia	52-93
Função hepática anormal	87-100
Azotemia	33-48
Concentrações anormais de IgG sérica	33-88
Anticorpos antinucleares	0-50
Coombs direto positivo	0-28

Os aspectos histopatológicos são característicos, geralmente patognomônicos – macrófagos bem diferenciados com atividade fagocítica sobre os elementos hematopoiéticos⁵. Mielofibrose pode estar presente. As características da SHF são mais proeminentes no baço e punção aspirativa do baço é recomendada nos casos em que a citologia de MO é inconclusiva. Punção lombar é indicada, e mais da metade dos pacientes terão aumento da celularidade (pleocitose), através de monócitos e linfócitos e/ou proteína no líquido, mesmo na ausência de sintomas. Na suspeita de doença genética deve-se fazer uma citometria de fluxo para verificar a expressão da perforina⁴. Marcadores da linhagem monócitos-macrófago CD163 e CD 25 também são definidos¹⁹.

Quando um paciente se apresenta com pancitopenia, insuficiência hepática e aumento de histiócitos hemofagocíticos na medula óssea é importante diferenciar um processo reacional de neoplásico. SHF algumas vezes pode parecer ser reativa, mas quimioterapia antineoplásica frequentemente se torna necessária no tratamento devido à rápida progressão, curso fulminante e fatal, sendo muitas vezes difícil distinguir a SHF reacional somente pelo quadro clínico, laboratorial e morfologia dos histiócitos²⁰. Outras doenças associadas à SHF além de infecções são lúpus eritematoso sistêmico (LES), carcinomas disseminados e neoplasias hematológicas, principalmente linfoma não-Hodgkin. A associação de linfoma T periférico de células NK e SHF é bem estabelecida. Linfoma difuso de células B também tem sido relatado, especialmente na Ásia e ocasionalmente nos países ocidentais, sendo a maioria deles negativos para EBV¹⁰. Existe somente um relato de infecção por EBV em células B neoplásicas associado à SHF. Os sintomas B são predominantes na clínica da doença, enquanto os linfonodos podem não ser proeminentes na maioria dos casos¹⁷.

A SHF associada à malignidade ocorre principalmente com linfoma não-Hodgkin, especialmente os de origem de células-T e NK e são caracterizados por um péssimo prognóstico. As manifestações da SHF podem ser mascaradas e/ou modificadas pelo processo maligno ou pelas medidas terapêuticas, frequentemente atrasando o diagnóstico. Em alguns casos a SHF é a primeira apresentação de um linfoma não-Hodgkin^{19,21}.

Em estudo relatando 11 pacientes com SHF na biópsia inicial de medula óssea, foram demonstrados alguns casos em que a SHF se apresentou até aproximadamente 5 anos antes do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin. Destes, sete apresentaram linfoma difuso

de células B, três com linfoma de células T e um com leucemia de células NK. SHF e linfoma podem estar associados na apresentação inicial, mas a SHF pode preceder o linfoma ou ocorrer durante a remissão, recidiva ou transformação²⁰. Reiner e Spivak²² relataram 23 casos de SHF reacional, com 18 casos associados à infecção, sendo CMV e principalmente EBV os mais observados. Outras doenças associadas foram LES, outros linfomas malignos, leucemia, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e transplante renal. Em um único estudo foi relatado SHF associada ao vírus para influenza tipo III ou à malária²⁰.

A associação de leucemia agressiva de células NK e SHF também é descrita, e segue um curso altamente agressivo resultando em morte precoce. A resposta à quimioterapia é pobre e o potencial de cura com transplante de medula óssea é controverso²¹.

O linfoma intravascular é um subtipo extremamente raro e agressivo de linfoma difuso de grandes células B, caracterizado pela proliferação extranodal de células linfoides malignas exclusivamente no interior do lúmen de pequenas artérias, veias e capilares. Ocorrem oclusões microvasculares multifocais e trombose difusa de vários órgãos. Casos de linfoma intravascular associados à SHF são raros, porém mais comumente relatados em países orientais, particularmente no Japão (variante asiática do linfoma intravascular associado à SHF). O prognóstico é ruim devido à frequente disseminação extravascular das células tumorais e à resistência intrínseca aos fármacos citotóxicos convencionais, com uma sobrevida média de 6-9 meses. Devido à dificuldade diagnóstica, este geralmente é confirmado na autópsia²³.

O tratamento sempre deve ser individualizado e dirigido ao processo da doença subjacente. Depois que todos os exames diagnósticos apropriados forem obtidos, incluindo culturas e biópsias, todos os pacientes devem iniciar terapia precoce com antibióticos de amplo espectro, antifúngicos e antivirais. Se o paciente piorar, e na ausência de uma infecção subjacente identificável, uma experiência com poliquimioterapia empírica deve ser considerada¹¹.

Em estudo com 10 casos de pacientes com hemofagocitose, 3 dos 4 pacientes tratados responderam e alcançaram remissão completa, enquanto todos os outros pacientes não tratados foram a óbito. Isso reforça a ideia de que a instituição de quimioterapia precoce, mesmo em pacientes críticos, algumas vezes com dose inicial atenuada, pode ser a única chance de sobrevivência do paciente.

Pontos críticos de um tratamento com sucesso são: diagnóstico precoce, particularmente nos pacientes de alto risco para SHF, incluindo um *screening* apropriado, tratamento da causa subjacente, evitar/remover fármacos potencialmente desencadeantes da SHF e medidas de suporte apropriadas¹⁹.

Os riscos relacionados à neutropenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CIVD) devem ser considerados. Além disso, uma depleção importante de fibrinogênio pode ocorrer mesmo na ausência de CIVD. Devido ao risco de piora clínica, a administração de G-CSF não é recomendada como medida de suporte¹⁹.

Os corticoides são fundamentais no tratamento¹⁹. São citotóxicos para os linfócitos e inibem a expressão de citocinas. Dexametasona (10 mg/m² por 2 semanas, reduzindo à metade da dose a cada 2 semanas até a retirada em 8 semanas) ou metilprednisolona⁸ são os mais usados porque atravessam a barreira hematoencefálica⁴.

Embora alguns autores sugiram diminuição da imunossupressão em SHF associada à infecção, justifica-se a realização de pelo menos um curso de corticoterapia¹⁹.

Em razão dos mecanismos imunológicos estarem intimamente ligados com a patogenia da doença, o uso de Imunoglobulina é indicado pelo menos teoricamente em muitos casos de SHF. A administração de Imunoglobulina isolada ou em combinação com outras modalidades de tratamento tem sido descrita em mais de 100 relatos de casos e principalmente em alguns estudos. A eficácia é variável, considerando-se a heterogeneidade da SHF, as diferentes formulações usadas, as variabilidades dos lotes, os diferentes horários e o tempo de administração. Entretanto, relatos de efeitos negativos no curso da doença são raros. Emmenegger e col. descreveram uma taxa de resposta global de 59% numa população mista com SHF associada à infecção, malignidade e LES. A dose administrada foi de 1,6 g/kg por 3 dias. Os pacientes com SHF associada à infecção mostraram melhores resultados (taxa de resposta de 78% versus 39% do restante de pacientes). Entretanto, a Imunoglobulina parece ser extremamente inefetiva em SHF associada a linfoma. O principal fator preditivo de resposta foi a administração precoce da Imunoglobulina (até 2 dias do pico de ferritina sérica)¹⁹.

Ciclosporina A (objetivando níveis séricos de 200 ug/L) afeta a ativação de linfócitos T, a função dos macrófagos e células dendríticas^{4,19}. Sendo assim, é uma ótima escolha já que na patogênese da SHF estão implicadas várias alterações celulares, com subsequente hipercitocinemia. Quando administrada em associação com etoposide (150 mg/m², 2 vezes por semana por 2 semanas e, após isso, 1 vez por semana até a 8ª semana), a ciclosporina diminui o tempo de neutropenia⁷. Pacientes com doenças linfoproliferativas e SHF associada a linfoma não-Hodgkin se beneficiam do uso da Ciclosporina. Sua utilização tem se mostrado eficaz em pacientes com SHF grave ou resistente a corticoterapia. Efeitos colaterais em sistema nervoso central e fígado podem mimetizar as manifestações da SHF¹⁹.

Outra estratégia de tratamento é o início precoce de quimioterapia incluindo etoposide. Imashuk e col.²⁴ demonstraram num estudo de SHF associada à EBV que a administração precoce de etoposide com imunoterapia resultou numa alta taxa de resposta (atua bloqueando o DNA do EBV e a síntese de EBNA). O uso de etoposide foi estabelecido como terapia de primeira linha no contexto do protocolo HLH-94 (estudo internacional sobre o tratamento da linfocitose hemofagocítica) e SHF associada à infecção por EBV. Seu uso em adultos com SHF não relacionada ao EBV é mais raro e também considerado terapia de segunda linha para casos refratários¹⁹. A relutância em se usar etoposide resulta do risco, embora pequeno, de malignidade secundária. Seu uso em baixas doses por períodos prolongados poderia ser uma alternativa efetiva e segura¹⁹. Embora a globulina antitímocito possa ser equivalente ao etoposide em situações de doença refratária, o seu custo e potenciais efeitos colaterais (reações alérgicas, imunossupressão severa) limitam o seu uso¹⁹.

Outra forma de terapia descrita são os anticorpos-monoclonais (como o infliximabe, anti-TNF- α). Aeberli e col.²⁵ descreveram o benefício da administração de infliximabe/etanercept em adultos com SHF associada à doença de Still¹⁹. Acredita-se que pode haver aumento da suscetibilidade a infecções com o uso

de anti-TNF- α . Tal terapia ainda necessita de maiores esclarecimentos. Atualmente só pode ser indicada quando infecções são totalmente excluídas.

O transplante alogênico de medula óssea é a única opção curativa em formas hereditárias de SHF. Entretanto, é raramente indicado em adultos, tendo a sua melhor resposta em SHF associada à neoplasia hematológica como causa subjacente. Além disso, a SHF pode piorar se o transplante for realizado durante a fase ativa ou refratária da doença¹⁹.

Se envolvimento do SNC recorrente, metotrexato por via subaracnoidea e corticóide são benéficos⁴.

Esplenectomia terapêutica é raramente indicada, embora tenham sido publicados relatos recentes com bons resultados, particularmente em casos associados ao HIV. Outro benefício talvez seja em pacientes com SHF associada a linfoma com massa esplênica, onde a secreção de citocinas inflamatórias por células malignas é supostamente o principal mecanismo patogênico¹⁹.

SHF associada ao HIV tem mostrado bons resultados somente com a introdução do esquema HAART (highly active anti-retroviral therapy), porém uma abordagem mais agressiva é necessária na maioria dos casos¹⁹.

Outra opção de tratamento é o uso da fludarabina, que causa imunossupressão grave, com particular prejuízo das células T e NK. Finalmente, uma terapia dirigida às células B com o anticorpo anti-CD20 (rituximabe) pode ser uma medida promissora em pacientes com SHF associada ao EBV¹⁹.

A evolução da SHF em geral é extremamente ruim. Em estudo em que foram analisados 8 casos, 5 pacientes (62,5%) morreram durante a fase aguda da doença. Dos outros 3 pacientes, dois alcançaram remissão da doença após o tratamento instituído e um paciente faleceu numa fase mais tardia da doença, durante o curso de quimioterapia. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou uma taxa de mortalidade precoce extremamente alta com uma sobrevida média de 24 dias. Uma sobrevida mais longa (acima de 28 meses) ocorreu em 37,5% dos pacientes. Estes resultados sombrios são achados universais¹⁷.

O prognóstico difere entre os relatos. Risdall e col.² observaram recuperação em 13 dos 19 casos estudados. Os 13 pacientes estavam em uso de imunossupressor após transplante renal, e a redução destes fármacos teve um papel fundamental no manuseio dos seus casos. Por outro lado, houve muitos outros casos relatados onde os pacientes não eram imunocomprometidos e muitos deles evoluíram para óbito. Marcadores de pior prognóstico incluem idade maior que 30 anos, pancitopenia acentuada, ausência de linfadenopatia, aumento da fosfatase alcalina, β -2 microglobulina e bilirrubina total, presença de CIVD e hiperferritinemia^{19,20}. Níveis muito altos de ferritina sérica são particularmente característicos e úteis para diagnóstico, prognóstico e monitoramento da atividade da doença e efeito do tratamento⁹.

Na grande maioria dos casos, o tratamento necessita início precoce e empírico, baseado em forte suspeita clínica e em achados de medula óssea sugestivos de hemofagocitose, com infiltrado anormal de células linfoides, mesmo estando sujeito a sobretratar alguns pacientes em que a causa é apenas viral²⁶. Uma tentativa de evitar o tratamento desnecessário com quimioterápicos é uma ampla investigação de infecções virais em todos os casos suspeitos e histologia para detectar a presença de linfoma, tão logo quanto

o estado clínico do paciente permita. A decisão de iniciar tratamento quimioterápico deve ser individualizada e depende do julgamento global baseado na avaliação clínica, laboratorial e patológica, tão bem quanto à urgência da situação²⁶.

CONCLUSÃO

A síndrome hemofagocítica reacional é uma condição pouco comum, associada a várias doenças. As principais associações que devem ser lembradas e pesquisadas são os vírus, sendo o Epstein-Barr o mais comum, e neoplasias hematológicas malignas, com destaque para o linfoma não-Hodgkin.

É mais encontrada em homens de meia-idade, a etiologia é muito pouco conhecida, porém o que está bem estabelecido é que está relacionada com uma alteração do sistema imunológico, envolvendo uma ativação de linfócitos e macrófagos. Deve sempre ser considerada em pacientes com febre de origem obscura, que apresentem pancitopenia associado à deterioração de outros órgãos. A biópsia de medula óssea, bem como a análise da função hepática, triglicérides e ferritina devem fazer parte da avaliação inicial. A presença de números aumentados de histiócitos e células fagocíticas devem precipitar uma procura de infecção ou malignidade subjacente.

A evolução da doença em geral é extremamente ruim, com um curso rápido, agressivo e alta morbimortalidade. Sendo assim, torna-se fundamental um diagnóstico rápido para que se possa realizar uma pronta instituição do tratamento, o qual deve ser baseado na causa subjacente. Entretanto, em muitas situações esta causa não é evidenciada, e então um tratamento empírico deve ser iniciado precocemente, incluindo agentes citotóxicos, imunossuppressores, imunoterapia e quimioterapia, além de terapia antiviral, antifúngica e antibacteriana de amplo espectro.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos pelo auxílio prestado pelo Dr. Fabio Daniel Molinari (Patologia).

REFERÊNCIAS

1. Cuéllar RB, Zerpa MAS. Linfocitocitose hemofagocítica: a propósito de un caso. *Med Int Mex* 2005;21(6):481-5.
2. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44(3):993-1002.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis; possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985;106(4):561-6.
4. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;82-8.
5. Kouris E, Giansante E. Síndrome de activación macrofágica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(4):145-54.
6. López LM, Calleja JGP, Cherit GD. Artículo de revisión: fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitocitose hemofagocítica). *Med Int Mex* 2005;21(1):75-81.
7. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):587-90.

8. Rachid A, Magalhães FLGM, Alves MSL, et al. Síndrome da ativação do macrófago em paciente com artrite idiopática juvenil poliarticular. *Rev Bras Reumatol* 2004;4(5):383-9.
9. Soiza RL, Ghosh S, McAlpine JK, et al. Non-fatal haemophagocytic syndrome in an elderly patient. *Age Ageing* 2005;34(5):522-4.
10. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al. *Wintrobe's clinical hematology* 11th ed. 2003. p. 3703-59.
11. Hasselblom S, Linde A, Ridell B. Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus reactivation and fatal haemophagocytic syndrome. *J Intern Med* 2004;255(2):289-95.
12. Prado R, Terreri MTRA, Len CA, et al. Síndrome de ativação macrófágica em pacientes com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2004;44(5):378-82.
13. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):306-12.
14. Chen RL, Su IJ, Lin DT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Pathol* 1994;144(6):1219-25.
15. Silva LM, Lins RG, Xidis LJC, et al. Estudo de caso: síndrome hemofagocítica secundária a infecção por citomegalovírus. *Brasília Med* 2007;44(3):215-9.
16. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, et al. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997;100(8):1969-79.
17. Allory Y, Challine D, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution. *Am J Surg Pathol* 2001;25(7):865-74.
18. Rojas SA, Méndez PP, Restrepo JFS. Síndrome de macrófago activado y lúpus eritematoso sistémico. Presentación de un caso. *Rev Col Reumatol* 2004;11(1):56-60.
19. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135(21-22):299-314.
20. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59(4):247-53.
21. Choi YL, Park JH, Kim WS, et al. Aggressive NK-cell leukaemia associated with reactive haemophagocytic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005;31(1):83-5.
22. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1988;67(6):369-88.
23. Terrier B, Aouba A, Vasiliu V, et al. Intravascular lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: a very rare entity in western countries. *Eur J Haematol* 2005;75(4):341-5.
24. Imashuk S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood* 1999;93(6):1869-74.
25. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, et al. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132(29-30):414-22.
26. Linn YC, Tien SL, Lim LC, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirate--a review of the clinical course of 10 cases. *Acta Haematol* 1995;94(4):182-91.