



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Residência em Transplante de Medula Óssea

CLARA WERNER ROSEMBERG

**LINFHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA PÓS-TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS – RELATO DE CASO**

Rio de Janeiro

2022

CLARA WERNER ROSEMBERG

**LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA PÓS-TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS – RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão da
Residência em Transplante de Medula
Óssea

Orientador(a): Dra. Simone Cunha
Maradei Pereira e Dra. Rita de Cássia
Barbosa Tavares

Revisão: Dra Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Rosemberg, Clara Werner.

Linfocitose hemofagocítica pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas / Clara Werner Rosemberg. - Rio de Janeiro, 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022.

Orientadores: Simone Cunha Maradei Pereira e Rita de Cássia Barbosa Tavares.

1. Linfocitose hemofagocítica. 2. Inflamação excessiva. 3. Hemofagocitose. 4. Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

CDD

CLARA WERNER ROSEMBERG

**Linfohistiocitose hemofagocítica pós-transplante de
células-tronco hematopoiéticas – Relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da
Residência em Transplante de Medula Óssea

Aprovado em: 23 de junho de 2022.

Banca examinadora:

Francisca Marade - *Cláudia E. Taveres*
Médica Hematologista
CRM RJ 5251677-1

Nome do Orientador

Dra. Natalia Laso
Hematologista
CRM 52.98113-3

Natalia Laso

Nome do Avaliador

M.ª Cláudia Rodrigues Moreira
Médica
CRM RJ 5251677-1

Cláudia

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2022

RESUMO

ROSEMBERG, Clara Werner. **Linfocitose hemofagocítica pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas – Relato de caso.** (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2022.

A linfocitose hemofagocítica (LHH) é uma condição de inflamação excessiva causada por uma desregulação do sistema imune. As manifestações clínicas são inespecíficas e incluem febre persistente, organomegalia, disfunção hepática, coagulopatia, citopenias, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Pode ser classificada em primária/familiar ou secundária/adquirida. A LHH pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, um subtipo raro de LHH secundária, apresenta alta mortalidade e é de difícil diagnóstico e manejo. O relato de caso de uma criança de quatro anos que desenvolveu LHH pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico ilustra os desafios desta condição, desde a apresentação clínica, que pode mimetizar outras condições pós-transplante, até a escolha do melhor tratamento.

Palavras-chave: hemofagocitose; inflamação; linfocitose hemofagocítica;; transplante de células-tronco hematopoiéticas.

ABSTRACT

ROSEMBERG, Clara Werner. **Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis – case report.** (Medical Residency in Hematopoietic Stem Cell Transplantation) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2022.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a condition of excessive inflammation caused by dysregulation of the immune system. Clinical manifestations are inespecific and include unremitting fever, organomegaly, liver dysfunction, coagulopathy, cytopenias, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia. HLH can be classified as primary/familial or secondary/acquired. Post-hematopoietic stem cell transplantation HLH, a rare subtype of secondary HLH, presents high mortality and is especially difficult to diagnose and manage. A case report of a four-year-old child who developed HLH after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation illustrates the challenges of this condition, from clinical presentation, which can mimic other post-transplant conditions, to choosing the best treatment.

Keywords: hemophagocytosis; hemophagocytic lymphohistiocytosis; hematopoietic stem cell transplantation; inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Mielograma com hemofagocitose

7

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Critérios diagnósticos do HLH-2004	3
Quadro 2 — Critérios diagnósticos do Hscore	4
Quadro 3 — Critérios diagnósticos HCT-HPS	5

LISTA DE ABREVIATURAS

cGy	Centigray
CyTBIATG	Ciclofosfamida, Irradiação corporal total, globulina antitimócito
CSA	Ciclosporina
CMV	Citomegalovírus
D+	Dias pós-infusão das células tronco-hematopoiéticas
EBV	Epstein-Barr
DSA	Donor-specific antibodies (anticorpos doador-específicos)
HHV6	Herpes vírus humano tipo 6
HLA	Human Leukocyte Antigen (antígeno leucocitário humano)
LDH	Lactato desidrogenase https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22755425/
LHH	Linfocitose hemofagocítica
LHHf	Linfocitose hemofagocítica familiar
LHHs	Linfocitose hemofagocítica secundária
PCR	Polymerase Chain Reaction (reação em cadeia da polimerase)
SARS-Cov-2	Cepa do coronavírus que causa a Covid-19
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
3	CASO CLÍNICO.....	6
4	DISCUSSÃO.....	10
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
	REFERÊNCIAS	12

1 INTRODUÇÃO

A Linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) é uma condição de inflamação excessiva potencialmente fatal causada por uma desregulação do sistema imune. Ocorre a ativação de linfócitos T citotóxicos e de macrófagos, resultando em grande liberação de citocinas e hemofagocitose. Em geral, apresenta-se com um conjunto de manifestações clínicas e laboratoriais, incluindo febre, organomegalia, disfunção hepática, coagulopatia, citopenias, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia, podendo evoluir rapidamente para um quadro grave.

Quanto a sua etiologia, pode ser primária/familiar (LHHf) ou secundária/adquirida (LHHs), sendo infecção a principal causa da secundária. LHH pós-transplante de células tronco hematopoiéticas é um subtipo raro de LHH secundária com alta mortalidade. Por mimetizar outras condições pós-transplante ou mesmo ocorrer de forma concomitante, além de não possuir critérios diagnósticos bem estabelecidos, muitas vezes demora a ser diagnosticada. Como acontece com as outras causas de LHHs, não existe um consenso para o seu tratamento, algumas vezes extrapolando-se parte do tratamento da LHHf. Entretanto, o cenário pós-transplante traz desafios adicionais envolvendo imunossupressão e infecções oportunistas.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma criança com leucemia linfóide aguda que foi submetida a um transplante de células tronco-hematopoiéticas alogênico (TCTH) não aparentado e que apresentou, entre outras complicações, rejeição do enxerto e várias manifestações clínicas e laboratoriais que nos levaram ao diagnóstico de LHHs. O acompanhamento e a revisão deste caso nos permitiram explorar os muitos obstáculos para o diagnóstico precoce e para o manejo desta condição rara e fatal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A linfocitose hemofagocítica é uma síndrome caracterizada por ativação persistente de linfócitos T citotóxicos e células NK, com liberação excessiva de citocinas inflamatórias e ativação macrófágica, podendo provocar dano tecidual. As manifestações clínicas e laboratoriais incluem febre alta persistente (frequentemente o sinal inicial), hepatoesplenomegalia, sintomas neurológicos (encefalite, convulsões), disfunção hepática, coagulopatia (hipofibrinogenemia), citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, aumento da lactato desidrogenase (LDH) e da proteína C reativa. O diagnóstico precoce é muito importante, pois é uma condição que pode progredir rapidamente para disfunção múltipla de órgãos, choque e morte (AL-SAMKARI & BERLINER, 2018; GRIFFIN *et al.*, 2020).

É classificada em primária/familiar (LHHf) ou secundária/adquirida (LHHs). É uma síndrome considerada rara, porém possivelmente é subdiagnosticada. Em uma pesquisa nacional japonesa que incluiu 292 instituições, 799 pacientes foram diagnosticados com LHH entre os anos 2001 e 2005, estimando-se uma incidência anual de 1:800.000. Dos 567 casos analisados, a LHH associada ao Epstein-Barr (EBV) foi a mais frequente e apenas 11 casos de LHH foram pós-TCTH (ISHII *et al.*, 2007).

A LHHf é uma doença autossômica recessiva que tem como base mutações genéticas em proteínas citolíticas afetando a função citotóxica de linfócitos T e células NK. Em geral, apresenta-se na infância e tem uma sobrevida mediana menor que dois meses após o diagnóstico se não for tratada. Apresenta critérios diagnósticos bem estabelecidos e é tratada com agentes citotóxicos e imunossupressores como ponte para o tratamento definitivo com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HENTER *et al.*, 2007).

A LHHs, por sua vez, tem entre suas causas infecção, malignidade e autoimunidade, também podendo surgir em situações de imunodeficiência adquirida, como após tratamento quimioterápico ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (BRISSE *et al.*, 2016). Não existem critérios bem estabelecidos para o seu diagnóstico. Os apresentados no HLH-2004 (quadro 1) são os mais utilizados, porém foram desenvolvidos para o diagnóstico de LHHf na população pediátrica, não sendo validados para diagnosticar LHHs em crianças ou adultos. Além disso,

alguns dos seus critérios não necessariamente estarão presentes na apresentação inicial (OTROCK *et al.*, 2017).

Quadro 1 — Critérios diagnósticos do HLH-2004

Presença de 5 dos 8 critérios abaixo:
• Febre
• Esplenomegalia
• Citopenias [afetando ≥ 2 ou 3 linhagens no sangue periférico: hemoglobina*(< 90 g/L), plaquetas (< 100 x 10 ⁹ /L, neutrófilos (< 1,0 x 10 ⁹ /L)] *em crianças < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L
• Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia [triglicerídios de jejum $\geq 3,0$ mmol/L (ex ≥ 265 mg/dL), fibrinogênio $\leq 1,5$ g/L]
• Hemofagocitose na medula óssea, no baço ou nos linfonodos sem evidência de malignidade
• Atividade baixa ou ausente das células NK (de acordo com o laboratório de referência local)
• Ferritina ≥ 500 microgramas/L
• CD25 solúvel (ex receptor IL-2 solúvel) ≥ 2.400 U/mL

Fonte: HENTER *et al.*, 2007.

Em 2014, foi publicado o Hscore desenvolvido com o objetivo de identificar paciente adultos com LHHs (quadro 2). Um estudo belga retrospectivo que incluiu 20 adultos e 16 crianças com HLH comparou o HLH-2004 com o Hscore (FARDET *et al.*, 2014). A conclusão foi de que o Hscore foi mais útil que o HLH-2004 em crianças, enquanto para adultos foi mais útil apenas na apresentação inicial (DEBAUGNIES *et al.*, 2016). Ainda são necessários estudos maiores.

A definição de critérios apropriados é especialmente difícil no subtipo pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas. Suas manifestações se confundem com outras complicações pós-transplante, como sepse, microangiopatia trombótica e as síndromes de liberação de citocinas, da pega e de obstrução sinusoidal, que também podem ocorrer de forma concomitante a LHH (VATSAYAN *et al.*, 2018).

Além disso, alguns parâmetros utilizados como critérios diagnósticos merecem considerações especiais no cenário pós-TCTH. A ferritina, por exemplo, é pontuada no HLH-2004 se for maior ou igual a 500 ng/mL. Entretanto, muitos pacientes submetidos a TCTH possuem uma ferritina basal alta pela doença de base e histórico transfusional. Dessa forma, talvez seja mais fidedigno considerar um aumento em relação ao basal ao invés do valor absoluto. Outro parâmetro que também merece destaque é o triglicérido, pontuado no Hscore. Uma grande proporção de pacientes submetido TCTH alogênico necessitam de nutrição parenteral total, então pode ser

difícil atribuir a hipertrigliceridemia a LHH (VATSAYAN *et al.*, 2018). Por fim, as citopenias, por sua vez pontuadas em ambos os escores, são esperadas no período pré-enxertia do TCTH.

Quadro 2 — Critérios diagnósticos do Hscore

Parâmetros	Número de pontos (critérios para pontuar)
Imunossupressão subjacente conhecida*	0 (não) ou 18 (sim)
Temperatura (°C)	0 (< 38,4), 33 (38,4-39,4) ou 49 (> 39,4)
Organomegalia	0 (não), 23 (hepatomegalia ou esplenomegalia) ou 38 (hepatomegalia e esplenomegalia)
Número de citopenias**	0 (1 linhagem), 24 (2 linhagens) ou 34 (3 linhagens)
Ferritina (ng/ml)	0 (< 2.000), 35 (2.000-6.000) ou 50 (> 6.000)
Triglicérides (mmols/L)	0 (< 1,5), 44 (1,5-4) ou 64 (> 4)
Fibrinogênio (mg/L)	0 (> 2,5) ou 30 (≤ 2,5)
TGO (UI/L)	0 (< 30) ou 19 (≥ 30)
Características de hemofagocitose no aspirado de medula óssea	0 (não) ou 35 (sim)
* HIV positivo ou recebendo terapia imunossupressora a longo prazo (ex: glicocorticoide, ciclosporina, azatioprina).	
** Definidas como nível de hemoglobina ≤ 9,2 mg/dl e/ou uma contagem de leucócitos ≤ 5.000/mm ³ e/ou uma contagem de plaquetas ≤ 110.000/mm ³ .	
O melhor valor de corte para o Hscore foi 169, correspondendo a uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 86% e classificação acurada de 90% dos pacientes.	

Fonte: FARDET *et al.*, 2014.

Foram desenvolvidos critérios levando-se em consideração o cenário pós-transplante. Um deles foi o critério HCT - HPS (síndrome hemofagocítica relacionada ao transplante de células-tronco hematopoiéticas) que consiste em dois critérios maiores (falência de enxertia e evidência de hemofagocitose) e quadro menores (febre, hepatoesplenomegalia, ferritina elevada e LDH elevado), excluindo-se assim as citopenias (quadro 3). O diagnóstico exige dois critérios maiores ou um maior e todos os menores. Apesar de promissor, uma de suas limitações é considerar a falência de enxertia como um critério maior, o que pode tornar o diagnóstico tardio (TAKAGI, S. *et al.*, 2009; HATTORI *et al.*, 2021).

Em relação ao tratamento da LHHs, não existe um consenso e depende do fator desencadeante. O HLH-2004 inclui no tratamento inicial dexametasona, etoposide e ciclosporina (HENTER *et al.*, 2007). Entretanto, no cenário pós-transplante, é preciso ter cautela em relação ao uso do etoposide. Uma opção

proposta para LHHs é o uso de metilprednisolona associada a imunoglobulina como primeira linha (SANDLER *et al.*, 2020).

Quadro 3 — Critérios diagnósticos HCT-HPS

Critérios Maiores	Critérios Menores
<ul style="list-style-type: none">• Falência de enxertia primária ou secundária, atraso na pega• Evidência histopatológica de hemofagocitose	<ul style="list-style-type: none">• Febre alta• Hepatoesplenomegalia• Ferritina elevada• Lactato desidogenase elevada
Diagnóstico: 2 critérios maiores ou um maior e os quatro menores	

Fonte: TAKAGI *et al.*, 2009.

3 CASO CLÍNICO

Paciente de 4 anos, sexo masculino, diagnosticado com Leucemia Linfóide Aguda T subtipo T cortical/TCR com Sistema Nervoso Central infiltrado e submetido a tratamento com Protocolo AIEOP-BFM 2017 (Alto risco - MLL em 30%, cariótipo complexo, mau respondedor D33 20% / TP2 negativa). Em avaliação realizada uma semana antes da internação para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), estava com a doença em remissão pela imunofenotipagem (IFT).

O paciente foi submetido a um TCTH alogênico de doador não aparentado, com compatibilidade HLA 9/10 (mismatch em DQB1) em 16/12/21. A fonte de células hematopoiéticas foi sangue periférico e o condicionamento foi CyTBI (1.200 cGgy) + ATG, após boost de sistema nervoso central na dose de 600 cGy. A pesquisa de anticorpos anti-HLA do paciente específicos contra o doador (anti-DSA) foi negativa. O doador utilizado foi do sexo masculino, 23 anos, ABO-compatível e com sorologia para citomegalovírus (CMV) IgG positiva concordante. A profilaxia para doença do enxerto-contra-o-hospedeiro (DECH) foi realizada com metotrexate e ciclosporina (CSA). No D0, foram infundidas 5×10^6 células CD34+/kg.

No D+8, o paciente apresentou pico febril, sendo iniciado cefepime. O antibiótico foi escalonado para meropenem dois dias depois por manutenção da febre. Evoluiu com febre contínua e a cobertura para gram negativo e gram positivo foi ampliada. No D+11, realizou tomografias de seios da face e tórax que não demonstraram alterações significativas. Três dias depois, mantinha febre e apresentou tosse produtiva, sendo associado antifúngico.

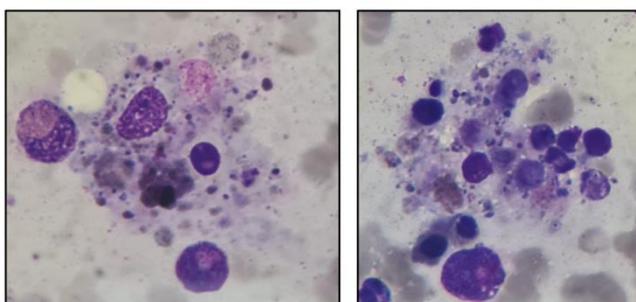
Apresentou reação alérgica a vancomicina e a transfusão de plaquetas e fez metilprednisolona. Ficou um dia sem febre e a proteína C reativa apresentou queda, porém no dia seguinte evoluiu novamente com febre contínua. Houve crescimento de *Stenotrophomonas maltophilia* na hemocultura e ciprofloxacino foi associado ao esquema antibiótico.

No D+21, além da febre contínua, apresentou piora clínica (paciente hiperdinâmico, com taquicardia e má perfusão periférica), o que deflagrou a troca do cateter de Hickmann por um cateter de curta permanência, além de novas tomografias de seios da face (sem alterações) e tórax (sugestiva de congestão). O painel viral (adenovírus, SARS-Cov-2, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, rinovírus,

enterovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4) e a pesquisa de *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Chlamidia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* foram negativos. A pesquisa de CMV pela técnica de PCR veio positiva com 37 cópias e a de HHV6 veio com 105 cópias, porém sozinhos não pareciam justificar o quadro. A suspeita de LHH foi levantada pela persistência da febre sem etiologia definida em paciente em uso de esquema antibiótico amplo. Foi realizado um aspirado de medula óssea neste dia e foram solicitados exames laboratoriais para investigação de LHH.

Na avaliação medular do D+21, além da hipocelularidade global, foram observadas diversas figuras de hemofagocitose (figura 1). A análise do quimerismo por PCR-STR (short tandem repeats- técnica de lise) da medula detectou 94,64% padrão do doador e a pesquisa de doença residual mínima (DRM) por IFT foi positiva (0,1%). As dosagens de alguns marcadores de LHH estavam alteradas, como desidrogenase láctica – LDH (2.091 U/L), ferritina (29.800 ng/mL), TGO (78) e triglicerídeo (153 mg/dL), mas o fibrinogênio foi normal. Não se verificavam organomegalias. Dessa forma, dos critérios do HLH-2004, ele apresentava febre, citopenia (mais de duas linhagens), hemofagocitose na medula óssea e ferritina > 500 ng/mL. Não foi possível dosar CD25 ou interleucina-2. Considerando o critério HCT-HPS desenvolvido para LHH pós-TCTH, apresentava os dois critérios maiores (falência de enxertia e evidência histopatológica de hematofagocitose) e três dos cinco critérios menores (febre, hiperferritinemia e aumento de LDH). Utilizando o Hscore, o paciente pontuava 186 pontos (imunossupressão – 18 pontos; febre – 33 pontos; citopenia de 3 linhagens – 34 pontos; ferritina – 50 pontos; aumento de TGO – 19 pontos; hemofagocitose na medula óssea – 35 pontos), sendo uma pontuação maior que 169 considerada muito provável para o diagnóstico de LHH.

Figura 1 — Mielograma com hemofagocitose



Iniciou o tratamento para LHH no D+22 com dexametasona e imunoglobulina, porém, pela falta de um protocolo específico e com algumas ressalvas pelo uso de imunossupressão em paciente com PCR viral positivo para CMV e HHV6 (apesar de carga viral baixa), não seguiu exatamente nenhum protocolo pré-definido, fazendo uma adaptação de mais de um. A dose do corticoide foi de 10 mg/m² (exceto no primeiro dia, que foi de 5mg/kg), mantida por duas semanas, sendo depois a dose diminuída gradativamente. Fez uma dose total de Imunoglobulina de 2g/kg, dividida em três dias. Estava em uso de tacrolimo ao invés de CSA devido à dificuldade em atingir nível sérico e por ter apresentado disfunção renal secundária a mesma.

O paciente evoluiu com melhora da febre, queda da proteína C reativa e redução progressiva da ferritina. A dosagem de CMV (pela técnica de PCR quantitativo) também diminuiu sem tratamento, então provavelmente não havia infecção viral associada. Como o paciente permanecia neutropênico e recebeu fator estimulador de granulócitos (G-CSF) durante esse período, ficou difícil a avaliação da data da pega de neutrófilos, de vez que apesar de referida no prontuário como D+29 (NT 1958), a avaliação medular do D+30 mostrou DRM negativa e padrão autólogo (do receptor) no exame de quimerismo, configurando rejeição do enxerto com recuperação medular autóloga. Recebeu alta hospitalar no D+35.

Na avaliação ambulatorial do D+43, apresentava ao exame físico dor e distensão abdominal importante, hepatomegalia, evoluindo no dia seguinte com febre de 38,5°C. A tomografia de abdome mostrou hepatomegalia, baço com tamanho limítrofe e distensão gasosa de alças intestinais, e o hemograma revelou queda da contagem de plaquetas (147 mil para 41 mil). Foi solicitado USG com doppler de veia porta para avaliar possibilidade de síndrome de obstrução sinusoidal (SOS). O exame foi realizado no IPPMG (UFRJ) e mostrou também apenas distensão de altas intestinais e aumento discreto do fígado, ausência de ascite e volume do baço e doppler normais. Já estava em uso de Ursacol e foram iniciados antibiótico e dexametasona (1 mg de 12/12h). Apresentou melhora da dor abdominal, porém manteve febre com mais de um pico diário e os níveis de ferritina e LDH voltaram a subir. A possibilidade de recaída de doença foi descartada após mielograma e imunofenotipagem da medula óssea e avaliação do líquido cefalorraquidiano (procedimentos realizados no D+46). O mielograma ainda apresentava figuras de hematofagocitose. Foi aumentada a dose de dexametasona para 10 mg/m² no D+49 com objetivo de tratar linfocitose hematofagocítica.

Novo PCR para CMV mostrou aumento do número de cópias para 556 e o paciente iniciou tratamento preemptivo com Ganciclovir no D+50. Além disso, o resultado do VNTR colhido na avaliação medular do D+46 foi autólogo, caracterizando rejeição, provavelmente secundária ao quadro de LHH. Optou-se por iniciar tratamento com Etoposide no D+54. Fez duas infusões por semana por duas semanas e depois passou a fazer infusão semanal. O paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial e segue com a doença em remissão.

4 DISCUSSÃO

A linfohistiocitose hemofagocítica pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas é um subtipo de LHH que traz obstáculos adicionais para uma condição já desafiadora. A ausência de critérios diagnósticos bem estabelecidos torna o diagnóstico muitas vezes tardio, contribuindo para uma morbimortalidade elevada. Mesmo quando corretamente reconhecida, o melhor tratamento também não é claro e as outras complicações pós-transplante precisam ser consideradas ao selecionar o tratamento imunossupressor.

No caso clínico descrito, o paciente foi tratado com múltiplos antibióticos antes do diagnóstico de LHHs, pois febre em um paciente pós-TCTH na fase pré-enxertia é comum e em geral associada a outras condições, como sepse. Apenas após manter febre apesar de antibioticoterapia ampla e apresentar atraso na pega, foi pesquisado e estabelecido o diagnóstico de hemofagocitose. O tratamento da LHH neste caso envolveu a adaptação de mais de um protocolo. O uso do etoposide foi postergado pelo receio principalmente em relação a reativação viral (apresentava títulos positivos de CMV e HHV6, apesar de baixos). Inicialmente, o paciente fez dexametasona (semelhante ao esquema terapêutico do HLH-2004) e imunoglobulina, com boa resposta a princípio.

Posteriormente, o paciente apresentou aumento do volume abdominal, hepatomegalia e trombocitopenia, quadro semelhante à síndrome de obstrução sinusoidal. Só foi possível diferenciar as duas condições após a realização de exames de imagem e dosagem de ferritina e LDH. Neste momento, além da corticoterapia, foi realizado tratamento com etoposide. Apesar da melhora clínica e laboratorial, foi constatada a perda do enxerto de medula óssea.

O caso clínico descrito demonstra a dificuldade no diagnóstico e os obstáculos no tratamento, assim como a evolução com perda do enxerto, uma das possíveis consequências da LHHs pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A linfocitose hemofagocítica é uma condição potencialmente fatal, sendo o diagnóstico e tratamento precoces de extrema importância. Entretanto, no caso da LHH secundária ainda não existe uma ferramenta diagnóstica validada em grande escala que permita isso. Seu quadro clínico inclui manifestações inespecíficas que podem se confundir com outras condições, principalmente no cenário pós-TCTH. Também não existe consenso em relação ao tratamento da LHHs e, nas situações pós-TCTH, outras complicações, como as reativações virais, precisam ser levadas em consideração antes do início de um tratamento imunossupressor. Dessa forma, ainda são necessários mais esforços para viabilizar o diagnóstico precoce e preciso, bem como um melhor manejo desta condição.

REFERÊNCIAS

AL-SAMKARI, H.; BERLINER, N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Annu Rev Pathol**, v.13, n. 27, p. 27-49, 2018.

BRISSE, E.; WOUTERS, C. H.; MATTHYS, P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. **Br J Haematol**, v.174, n.2, p. 203-17, 2016.

DEBAUGNIES, F. *et al.* Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. **Am J Clin Pathol**, v. 145, n. 6, p. 862-70, 2016.

FARDET, L. *et al.* Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 9, p. 2613-20, 2014.

GRIFFIN, G.; SHENOI, S.; HUGHES, G. C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 34, n. 4, p. 1015-15, 2020.

HATTORI, N. *et al.* Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. **Int. J. Hematol**, v. 113, n. 5, p. 693-702, 2021.

HENTER, J. I. *et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Pediatr Blood Cancer**, v. 48, n. 2, p. 124-31, 2007.

ISHII, E. *et al.* Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. **Int J Hematol**, v. 86, n. 1, p. 58-65, 2007.

OTROCK, Z. K. *et al.* Diagnostic challenges of hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**, v.17S, p. S105-10, 2017.

SANDLER, R. D. *et al.* Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? **Bone Marrow Transplant**, v. 55, n. 2, p. 307-16, 2020.

TAKAGI, S. *et al.* High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. **Br J Haematol**, v. 147, n. 4, p. 543-53, 2009.

VATSAYAN, A. *et al.* Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: case report and review of literature. **Pediatr Transplant**, v. 22, n. 4, p. e13174, 2018.