



RELATO DE CASO: LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR

Schlosser, I.S.A.¹; Krindges, B.D.²; Garcia, R.³; Santiago, P.⁴; D’Avila, A.M.⁵; Silva, C.F⁶.; Lorenzoni, M.C⁷.

^{1, 2}: Residente de pediatria do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS
³: Residente de oncologia pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo- RS.
^{4, 5, 6, 7}: Departamento de oncologia pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.
¹Autor correspondente: argentonisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome hiperinflamatória rara e potencialmente fatal, resultante de uma ativação imunológica desregulada, com proliferação e ativação excessiva de linfócitos T e macrófagos [1]. A HLH pode ser adquirida ou hereditária (forma familiar). A variante ligada ao gene XIAP, também chamada XLP tipo 2, é uma forma recessiva ligada ao X, que compromete a regulação da apoptose e a resposta imune a infecções virais, especialmente Epstein-Barr.

O quadro clínico consiste em febre persistente, citopenias,hepatoesplenomegalia e elevação de biomarcadores típicos de HLH. Os pacientes podem desenvolver hepatite, coagulopatia, insuficiência hepática, envolvimento do sistema nervoso central, falência de múltiplos órgãos e outras manifestações [2].

RELATO DE CASO

Lactente masculino, 10 meses e 11 dias, com diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) familiar, associado a mutação no gene *XIAP* (XLP tipo 2), apresentou reativação da doença após tratamento conforme protocolo HLH-2004 (etoposídeo, dexametasona e ciclosporina). Evoluiu apresentando febre persistente, esplenomegalia, hiperferritinemia (>2000 ng/mL), hipertrigliceridemia e pancitopenia progressiva. Em nova internação, recebeu imunoglobulina humana em múltiplos ciclos..

Durante evolução em unidade de terapia intensiva pediátrica, desenvolveu síndrome da angústia respiratória aguda (PARDS), necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica em parâmetros elevados. O quadro respiratório agravou-se com hemorragia pulmonar, provável pneumocistose, e sepse de origem pulmonar com múltiplos germes oportunistas, incluindo Influenza B e *Staphylococcus epidermidis*. Recebeu antimicrobianos de amplo espectro (cefepime, meropenem, vancomicina, anfotericina B e voriconazol). Apresentou ainda injúria renal aguda, com necessidade de implantação de cateter de Tenckhoff e início de diálise peritoneal, mantendo débito urinário reduzido.

Evoluiu com descompensação hemodinâmica, hipertrofia ventricular esquerda e derrame pericárdico, além de múltiplos episódios de choque séptico, com necessidade de suporte com noradrenalina e milrinona. A despeito da intensificação da imunossupressão e suporte terapêutico intensivo, o paciente manteve-se crítico, com instabilidade clínica refratária, não havendo possibilidade de realização de transplante de medula óssea (TMO). Evoluiu a óbito por falência de múltiplos órgãos.

DISCUSSÃO

A HLH é uma síndrome clínica causada por uma resposta inadequada do sistema imunitário a um gatilho, seja ele infeccioso, neoplásico, reumatológico ou metabólico, levando a uma reação inflamatória exagerada. Esta resposta imunitária altamente ativada provoca uma tempestade de citocinas responsável pelo quadro clínico [3].

Atualmente, 5 de 8 critérios são necessários para fazer o diagnóstico: febre; citopenias (pelo menos duas linhagens); esplenomegalia; hiperferritinemia; hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia; hemofagocitose em medula óssea, linfonodo ou baço; níveis de CD-25 elevados; e redução/ausência da atividade de células NK [4].

Palavras-chave: Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar; gene XIAP; XLP tipo 2.

O gene *XIAP* (X-linked inhibitor of apoptosis protein) codifica uma proteína que inibe vias de apoptose por meio da inibição das caspases 3, 7 e 9. Ele também regula a resposta inflamatória mediada por receptores tipo NOD (NOD1 e NOD2) e sinalização do TNF-α. A mutação no *XIAP* causa disfunção imune grave, predispondo à ativação linfocitária descontrolada e ao fenótipo clínico da HLH [5]. A HLH associada ao XIAP representa um desafio clínico, com manifestações precoces, curso grave e alta taxa de reativações. Infecções virais frequentemente precipitam crises, como visto neste caso. A resposta ao tratamento imunossupressor nem sempre é satisfatória, e o transplante de medula óssea é considerado a única opção curativa [5] .

O caso ilustra a complexidade e gravidade da HLH familiar, especialmente associada à mutação em XIAP. A evolução agressiva e refratária mesmo com terapia imunossupressora precoce é compatível com as descrições da literatura [6]. O quadro clínico é agravado por infecções oportunistas, lesão multissistêmica, disfunção imune persistente e a dificuldade de estabilização clínica para TMO. A identificação precoce da variante genética foi imprescindível para direcionar o plano terapêutico e o prognóstico.

Tabela - Critérios diagnósticos HLH
Necessário presença de 5 dos 8 critérios abaixo
Febre
Esplenomegalia
Citopenia (≥ 2 linhagens alteradas em sangue periférico)
Hemoglobina <9 g/dL
Plaquetas < 100.000 mm³
Neutrófilos < 1000 /mm³
Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia
Triglicerídeos ≥ 265
Fibrinogênio ≤1,5 g/L
Ferritina ≥ 500 µg/L
Hemofagocitose em medula óssea, baço ou linfonodo
CD 25 ≥ 2400 u/mL
Ausência ou redução de atividade de célula natural-killer

Adaptado de: Henter, *et al.* (2007).

CONCLUSÃO

Este caso destaca a importância do diagnóstico genético precoce, da abordagem multiprofissional intensiva e do planejamento de TMO como única chance de cura. A ampliação do acesso a testes genéticos de painel e a integração com centros de referência em imunodeficiências primárias são essenciais para acelerar o diagnóstico e indicar o transplante em tempo oportuno. Ademais, destaca-se a necessidade do desenvolvimento de terapias imunomoduladoras mais específicas e menos tóxicas, como inibidores de IFN-γ, que podem representar uma alternativa terapêutica emergente em casos refratários.

O desfecho desfavorável deste caso ressalta a complexidade e a letalidade da HLH-*XIAP*, além de enfatizar a urgência do diagnóstico genético precoce, o início agressivo da imunossupressão e o planejamento precoce do transplante hematopoiético.

Referências:
1.GRIFFIN, G.; SHENOI, S.; HUGHES, G.. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Best Practice & Research clinical rheumatology. Vol. 34, N. 4, Agosto, 2020.
2. CANNA, S.; MARSH, R. A. Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). Blood, v. 16, n. 135, p. 1332-1343, 2020. Clin Plast Surg. 2011;38:153–60.
3. JANKA, GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annual review of medicine. 2012 Fev 18;63(1):233-46.
4. HENTER, J.J.; HORNE, A.C.; ARICÓ, M.; et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Fev;48(2):124-31.
5. MEETHS, M.; BRYCESON, Y.T., 2021 . Genetics and pathophysiology of haemophagocytic lymphohistiocytosis . *Acta Paediatr* 110 : 2903 – 2911 .
6. ASTIGARRAGA, I., GONZALEZ-GRANADO, L.I., ALLENDE, L.M., ALSINA, L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. An Pediatr (Engl Ed). 2018 Aug;89(2):124.e1-124.e8.