

Data de Submissão: 25/03/2022
Data de Aprovação: 03/06/2024

RELATO DE CASO

Síndrome hemofagocítica como manifestação inicial do lúpus eritematoso sistêmico na infância

Hemophagocytic syndrome as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in childhood

Camila de Sá Conceição¹, Nicolas Pereira de Brito², Isabelle Giacomett de Carvalho Domingos Silva², Tainá Garcia Ferreira Gama³, Andresa Tumelero³, Bruna Meira Fadel^{1,2}

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico,
Linfo-histiocitose hemofagocítica,
Reumatologia,
Síndrome de ativação macrófaga.

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica de causa ainda desconhecida. Na infância é uma doença rara e geralmente se apresenta de forma aguda e agressiva. A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença hiperinflamatória grave, também rara e potencialmente fatal. **Objetivo:** Descrever um caso de LES em escolar de 8 anos, que se apresentou de forma grave, associada à SHF como primomanifestação. **Relato de caso:** Paciente de 8 anos com quadro de entrada de febre diária aferida persistente há 20 dias, máxima de 39 °C, concomitante à diminuição do apetite, prostração, dispnéia a moderados esforços. Aos exames laboratoriais apresentava anemia moderada, leucopenia, EAS com proteinúria e hemoglobinúria, com cilindros granulosos e hialinos. Ao exame de ecocardiograma, apresentava cardiomegalia leve e insuficiência mitral e tricúspide. Na evolução do caso, foi avaliado pela nefrologia pediátrica que aventou a hipótese diagnóstica de LES, corroborada após com FAN e anti-DNA positivos, e consumo de complemento C3 e C4. Apresentou hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Devido a sinais e sintomas apresentados, foi aventada a hipótese de síndrome hemofagocítica, confirmada ao mielograma com a presença de hemofagocitose. **Conclusão:** A SHF é uma doença grave, rara quando associada ao LES, potencialmente fatal e de difícil diagnóstico devido às particularidades de suas características pela presença de sintomas similares entre si.

Keywords:

Lupus erythematosus, systemic,
Lymphohistiocytosis, hemophagocytic,
Rheumatology,
Macrophage activation syndrome.

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease of unknown cause. In childhood, it is a rare disease and usually presents with an acute and aggressive form. Hemophagocytic syndrome (HS) or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HL) is a serious hyperinflammatory disease, also rare and potentially fatal. **Objective:** To describe a case of SLE in an 8-year-old schoolboy, which presented in a severe form, associated with HS as its first manifestation. **Case report:** An 8-year-old patient with persistent onset of daily fever measured for 20 days, maximum of 39°C, concomitant with decreased appetite, prostration, dyspnea on moderate exertion. Laboratory tests showed moderate anemia, leukopenia, Urine Analysis with proteinuria and hemoglobinuria, with granular and hyaline casts. Echocardiogram showed mild cardiomegaly and mitral and tricuspid insufficiency. In the evolution of the case, it was evaluated by pediatric nephrology, which raised the diagnostic hypothesis of SLE, corroborated after with positive ANA and anti-DNA, and consumption of C3 and C4 complement. Showed hyperferritinemia and hypertriglyceridemia. Due to the signs and symptoms presented, the hypothesis of hemophagocytic syndrome was raised, confirmed on the myelogram with the presence of hemophagocytosis. **Conclusion:** HS is a serious disease, rare when associated with SLE, potentially fatal and difficult to diagnose due to the particularities of its characteristics due to the presence of symptoms similar to each other.

¹ Hospital Infantil Cosme e Damião, Pediatria - Porto Velho - Rondônia - Brasil.

² Centro Universitário São Lucas, Coordenação de Medicina - Porto Velho - Rondônia - Brasil.

³ Hospital Infantil Cosme e Damião, Nefrologia Pediátrica - Porto Velho - Rondônia - Brasil.

Endereço para correspondência:

Camila de Sá Conceição.

Hospital Infantil Cosme e Damião. Rua Benedito de Souza Brito, 4045, Industrial, Porto Velho, RO, Brasil. CEP: 76.821-080. E-mail: dracamilasa@outlook.com

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica de causa ainda desconhecida, com predominância pelo sexo feminino, podendo ocorrer em qualquer idade. No entanto, na infância é uma doença rara e geralmente se apresenta de forma aguda e agressiva, possuindo maior atividade quando comparado aos adultos^{1,2}.

A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença hiperinflamatória grave, também rara e potencialmente fatal, caracterizada por uma resposta imune descontrolada e ineficaz das células natural killer (NK) e células T citotóxicas^{3,4}.

Descrita pela primeira vez em 1939 por Scott e Robb-Smith, a síndrome é dividida em primária, mais comum na infância e causada principalmente por defeitos genéticos, e a forma secundária, desencadeada por infecções, neoplasias, doenças autoimunes, como o LES, e imunoterapias³.

O presente trabalho tem como objetivo descrever um caso de LES em escolar de 8 anos, que se apresentou de forma grave, associada à SHF como primomanifestação.

RELATO DE CASO

LKSF, 8 anos, masculino, natural e procedente de Porto Velho/RO, procurou atendimento, no início de janeiro de 2021, com quadro de febre diária aferida persistente há 20 dias, máxima de 39 °C, concomitante à diminuição do apetite, prostração, dispneia a moderados esforços, sendo internado para melhor elucidação diagnóstica. Na admissão, apresentava-se em regular estado geral, hipocorado, com linfonodomegalias em cadeias cervicais, taquicárdico com sopro sistólico, cicatriz umbilical retificada e fígado palpável cerca de 3 cm abaixo do rebordo costal, sem outras alterações. Aos exames laboratoriais apresentava anemia moderada, leucopenia, EAS com proteinúria e hemoglobínúria, com cilindros granulosos e hialinos, sorologias (dengue, HIV, hepatites B e C, sífilis, Epstein-Barr, citomegalovírus e toxoplasmose) e BAAR negativos. Ao exame de ecocardiograma, apresentava cardiomegalia leve e insuficiência mitral e tricúspide. Além desses exames, trouxe consigo ultrassom de abdome total mostrando a presença de hepatoesplenomegalia leve e dilatação de alças, e teste rápido para COVID-19 negativo. Diante disso, foi iniciado furosemina devido a ecocardiograma. Três dias após a internação, evoluiu com piora importante da dor torácica e da dispneia, principalmente ao decúbito, apresentando ao exame físico murmúrio vesicular diminuído em lobo médio esquerdo e abolido em base esquerda, sendo solicitado raio-x de tórax que evidenciou velamento em hemitórax esquerdo, compatível com derrame pleural, sendo necessário realização de drenagem pleural em selo d'água e iniciada antibioticoterapia. Uma semana depois, evoluiu com nova piora, apresentando nova queda do estado geral, anasarca, proteinúria e picos pressóricos. Avaliado pela nefrologia pediátrica que aventou a hipótese diagnóstica de LES, corroborada após com FAN e

anti-DNA positivos, e consumo de complemento C3 e C4. Na evolução do quadro, apresentou piora da anemia, plaquetopenia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Solicitada biópsia renal, mas devido a quadro de anemia importante e instabilidade do paciente não pode ser realizada. Com 20 dias de internação, por piora dos parâmetros respiratórios, foi transferido à UTI, onde foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias e imunoglobulina, e trocado esquema de antibiótico. Solicitado teste rápido para COVID-19, com IgG reagente e IgM indeterminado. Realizado, então, RT-PCR SARS-CoV-2 com resultado não detectável. Na ocasião, avaliado pela cardiologia pediátrica, onde foi constatada insuficiência cardíaca e ajustada medicação. Indicado hemotransfusão por anemia grave, mas foi suspensa após coombs direto positivo e prova incompatível nas provas transfusionais pelo risco de hemólise e iniciado eritropoietina, com diagnóstico de anemia hemolítica grave secundária ao quadro autoimune. Devido a sinais e sintomas apresentados, foi aventada a hipótese de síndrome hemofagocítica, confirmada ao mielograma com a presença de hemofagocitose. Optado por iniciar ciclosporina com boa evolução clínica, com resolução do derrame pleural, melhora dos exames de autoimunidade, níveis hematimétricos e proteinúria. Após estabilizado, transferido para enfermaria, onde veio a apresentar episódio de convulsão tônico-clônico. Após esgotados os meios na cidade de origem e necessidade de acompanhamento com reumatologista pediátrico, optou-se pelo tratamento fora do domicílio (TFD), onde teve a ciclosporina suspensa e iniciado ciclofosfamida. Paciente retornou à cidade de origem, segue em acompanhamento regular com o nosso serviço de nefropediatria.

DISCUSSÃO

O LES é uma doença autoimune crônica que pode afetar qualquer órgão. Apesar da semelhança com o quadro no adulto, crianças com LES apresentam maior gravidade e impacto^{1,2,5}.

A SHF é uma síndrome hiperinflamatória grave, agressiva, potencialmente fatal, caracterizada pela excessiva e ineficaz ativação e proliferação de linfócitos e macrófagos, resultando em tempestade de citocinas, causando febre, disfunção orgânica, pancitopenia e coagulopatia⁶.

De característica autossômica recessiva, a síndrome é classificada pela *Histiocyte Society* em primária e secundária. A forma primária é associada a alterações genéticas, ocorrendo principalmente na infância. Já a forma secundária é desencadeada por gatilhos como infecções, doenças autoimunes, neoplasias e medicamentos, ocorrendo em qualquer faixa etária. As infecções, principalmente as virais, são os principais desencadeantes da SHF. Apesar de incomum, o LES é importante causa reumatológica de SHF^{6,7}.

No caso de doenças sistêmicas autoimunes, como a Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) e menos comumente o LES, alguns autores usam a nomenclatura Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM)^{4,7,8,9}.

No caso relatado, o quadro clínico inicial foi compatível com quadro infeccioso, de aparente foco pulmonar, culminando com o início de antibioticoterapia e necessidade de drenagem torácica. Sua evolução desfavorável o levou à UTI e levantou a hipótese de sepse grave bacteriana. O acometimento de múltiplos sistemas, as características e progressão da doença e a falta de respostas aos antimicrobióticos nos levou a pesquisar outras causas que não infecciosas. Nosso paciente se enquadrava nos critérios diagnósticos para LES, apresentando 6 (serosite, proteinúria persistente, pancitopenia, antiDNA e FAN positivos e convulsão) dos 11 critérios estabelecidos pelo *American College Rheumatology* (ACR) (quadro 1), critério mais utilizado na prática pediátrica. E levando em consideração os critérios do *System Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), apresentava 9 (serosite, nefrite, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia, FAN e anti-DNA positivos, consumo de C3 e C4 e convulsão) dos 17 critérios. Para o diagnóstico de LES, pelo ACR, são necessários 4 ou mais dos 11 critérios estabelecidos, e pelo SLICC, deve-se apresentar 4 ou mais dos 17 critérios, sendo pelo menos um clínico e um imunológico. Ambos, simultâneo ou evolutivamente, em qualquer tempo.

A SHF possui diagnóstico difícil, dentre os fatores, o envolvimento de múltiplos órgãos, sinais e sintomas pouco específicos simulando infecções comuns, e no caso do LES e SHF, em especial, a coexistência de sintomas entre si, baseando-se em critérios pouco específicos estabelecidos no protocolo de linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH-2004), onde devem estar presentes pelo menos 5 dos 8 critérios (quadro 2) ou a presença de um diagnóstico molecular com mutações genéticas específicas associadas ao HLH. Vale lembrar que a

hemofagocitose na amostra inicial não é necessária para o diagnóstico, devendo ser suspeitada na presença de febre, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, rash e alterações neurológicas^{7,10-12}.

Com relação aos critérios diagnósticos de HLH, no início da internação, o paciente apresentava febre, esplenomegalia e bicitopenia. Posteriormente, evoluiu com pancitopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hemofagocitose no mielograma. A presença desses dois últimos foram os grandes definidores do nosso diagnóstico¹³.

O tratamento de pacientes com SHF tem como objetivo suprimir a hiperinflamação. Assim, são utilizados agentes quimioterápicos, como etoposídeo, e/ou imunossupressores, como corticosteroides, ciclosporina A e imunoglobulina. Na SAM, convencionalmente, o tratamento de primeira linha é o corticoide, uma vez que existe boa resposta à pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, juntamente à ciclosporina A^{14,15}.

CONCLUSÃO

A SHF é uma doença grave, rara e de difícil diagnóstico, caracterizada pela desregulação do sistema imunológico. É imprescindível sua suspeição em casos de pacientes com LES, devido às particularidades de suas características pela presença de sintomas similares entre si.

A SHF deve ser considerada mesmo antes do preenchimento dos critérios diagnósticos na presença de citopenias, hiperferritinemia e febre inexplicada associadas, tendo em vista a postergação de o tratamento trazer grande prejuízo ao paciente, devido à sua alta mortalidade.

Quadro 1. Critérios para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico pediátrico pela ACR.

1. Eritema ou rash malar
2. Eritema ou rash discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras de mucosa oral ou nasal visto por médico
5. Artrite não erosiva
6. Pleurite ou pericardite
7. Nefrite
 - Proteinúria persistente ou superior a 0,5g/dia
 - Cilindrúria
8. Doença neuropsiquiátrica
 - Psicose ou convulsão, excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos
9. Doença hematológica
 - Anemia hemolítica ou leucopenia ou linfopenia, em 2 ou mais ocasiões
 - Plaquetopenia na ausência de drogas indutoras de trombocitopenia
10. Alterações imunológicas
 - Presença de anticorpo anti-DNA de dupla hélice ou anti-SM ou anti-fosfolípide (anticardiolipina IgG ou IgM, ou anticoagulante lúpico) ou VDRL falso positivo
11. Fator antinúcleo positivo

Fonte: SBP.

Quadro 2. Critérios diagnósticos para síndrome hemofagocítica.

1. Febre
2. Esplenomegalia (>3cm)
3. Citopenias (≥ 2 linhagens no sangue periférico)
4. Hipertrigliceridemia (> 265mg/dl) e/ou hipofibrinogenemia (<1,5g/dl)
5. Hiperferritinemia (> 500 $\mu\text{g/L}$)
6. CD25 elevado (>2400 U/ml)
7. Diminuição ou ausência da atividade de células NK
8. Evidências de hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos. Nenhuma evidência de malignidade.

Legenda: * Hemoglobina <9g/dl, Plaquetas < 100.000/mm³, Neutrófilo <1000 / μL .

Fonte: HLH-2004.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Guia prático de atualização: Lúpus eritematoso pediátrico. Porto Alegre: SBP; 2018.
2. Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Departamento de Reumatologia. Recomendações atualização de condutas em pediatria: Lúpus eritematoso juvenil. São Paulo: SPSP; 2016.
3. Prina MM, Martini F, Bracchi, Di Mauro D, Fargnoli A, Motta M, et al. Hemophagocytic syndrome secondary to SARS-Cov-2 infection: a case report. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1-5.
4. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. Curr Opin Immunol. 2017;49:20-6.
5. Granata G, Didona D, Stifano G, Feola A, Granata M. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. Case Rep Med. 2015;2015:1-4.
6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1503-16.
7. Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infections: An Update. Pediatr Infect Dis J. 2019 Mar;38(3):e54-6.
8. Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014 Oct;66(10):2871-80.
9. Huggins JL, Holland MJ, Brunner HI. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016 Jul;25(8):857-63.
10. Almeida JP, João PRD. Linfohistiocitose hemofagocítica por vírus Epstein-Barr: relato de caso em pediatria com abordagem diagnóstica. Resid Pediatr. 2021;11(2):1-4.
11. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2016 Oct;36(10):1421-9.
12. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. Arthritis Rheum. 2009 Nov;60(11):3388-99.
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. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12:301-13.
15. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124-31.