



Linfocitose hemofagocítica por vírus Epstein-Barr: relato de caso em pediatria com abordagem diagnóstica

Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report in pediatrics with a diagnostic approach

Jáder Pereira Almeida¹, Paulo Ramos David João¹

Palavras-chave:

Linfocitose
Hemofagocítica,
Linfadenopatia,
Infecções por Vírus
Epstein-Barr,
Pediatria.

Resumo

Introdução: Linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença caracterizada pela desregulação do sistema imunológico, podendo resultar em óbito. O principal agente infeccioso associado com HLH é o vírus Epstein-Barr (EBV). **Objetivo:** Apresentar o caso de uma criança que desenvolveu HLH por vírus Epstein-Barr com evolução grave, descrevendo o processo de investigação até o diagnóstico. **Relato do Caso:** Paciente do sexo masculino, 5 anos, apresentou febre diária associada à odinofagia e aumento do volume da região cervical por 10 dias antes da internação. Evoluiu com neutropenia febril e disfunção de múltiplos órgãos. Ampla investigação diagnóstica foi realizada, confirmando HLH por EBV. Apesar do tratamento, o paciente morreu de hemorragia pulmonar. **Discussão:** Linfocitose hemofagocítica faz parte do diagnóstico diferencial de linfadenopatia cervical. Em alguns pacientes, existe dificuldade de confirmação diagnóstica devido à ausência de critérios diagnósticos no início do quadro. Além disso, a ocorrência de manifestações atípicas do EBV pode dificultar a interpretação dos exames complementares. **Conclusão:** É necessário alto nível de suspeição de maneira a realizar diagnóstico precoce e contribuir para maior sobrevida aos pacientes que venham a desenvolver essa doença.

Keywords:

Lymphohistiocytosis,
Hemophagocytic,
Lymphadenopathy,
Epstein-Barr Virus
Infections,
Pediatrics.

Abstract

Introduction: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a disease characterized by dysregulation of the immune system and may result in death. The main infectious agent associated with HLH is Epstein-Barr virus (EBV). **Objective:** The present study aims to present the case of a child who developed EBV-HLH with severe state, describing the process of investigation until the diagnosis. **Case Report:** A 5-year-old boy started daily fever associated with odynophagia and increased volume of the cervical region 10 days before hospital admission. The patient's condition evolved with febrile neutropenia and multiple organ dysfunction quickly. A large diagnostic investigation was performed, confirming hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus. Despite treatment, the patient died of pulmonary hemorrhage. **Discussion:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is part of the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy. In some patients, diagnostic confirmation is difficult due to the absence of diagnostic criteria at the onset of the condition. In addition, the occurrence of atypical manifestations of EBV may hinder the interpretation of complementary exams. **Conclusion:** It is necessary a high level of suspicion in order to make early diagnosis and promote to increase survival of patients who develop this disease.

¹ Hospital Pequeno Príncipe, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:

Jáder Pereira Almeida.

Hospital Pequeno Príncipe. Rua Desembargador Motta, nº 1070, Água Verde. Curitiba - PR. Brasil. CEP: 80250-060. E-mail: jader.pa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença caracterizada pela desregulação do sistema imunológico em consequência da disfunção dos linfócitos T CD8⁺ e das células *natural-killer* (NK)¹. Essa condição favorece para a produção excessiva de citocinas inflamatórias, podendo resultar em óbito se não tratada de forma precoce. Pode ser classificada em primária (familiar ou doença genética) ou secundária (adquirida)^{1,2}. Entre as causas secundárias, o vírus Epstein-Barr (EBV) é o agente infeccioso mais associado com a doença^{3,4}.

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 NK¹. Entretanto, estudos têm apontado que alguns pacientes podem não apresentar todos os critérios necessários para diagnóstico no início do quadro, com aparecimento dos mesmos em tempos diferentes durante o curso da doença, o que pode impactar no início tardio da terapia⁴. Assim, deve ser feito alto nível de suspeição para aumentar as chances de sobrevida desses pacientes (Tabela 1).

O presente trabalho tem como objetivo apresentar o caso de uma criança com HLH associado com EBV, de curso clínico grave, que resultou em desafio diagnóstico para a equipe assistente. O trabalho foi aprovado por um comitê de ética em pesquisa.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 5 anos, previamente hígido, com cartão vacinal completo, apresentou quadro de febre diária, 2 picos ao dia, associado com odinofagia por 10 dias antes da internação. Nega tosse ou contactantes doentes.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de linfocitose hemofagocítica.

(Necessário presença de 5 dos 8 critérios abaixo)	
1) Febre	
2) Esplenomegalia	
3) Citopenias (alteração ≥ 2 de 3 linhagem do sangue periférico)	
Hemoglobina $< 90\text{g/L}$	
Plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$	
Neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$	
4) Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia	
Triglicédeos $\geq 265\text{mg/dL}$	
Fibrinogênio $\leq 1,5\text{g/L}$	
5) Ferritina $\geq 500\mu\text{g/L}$	
6) Hemofagocitose em medula óssea, baço ou linfonodo	
7) CD25 $\geq 2.400\text{U/ml}$	
8) Ausência ou redução de atividade de célula <i>natural-killer</i>	

Adaptado de: Henter et al. (2007)¹.

Durante período, foi avaliado por 3 pediatras, sendo prescrito antibioticoterapia, sem melhora. Evoluiu com aumento e dificuldade de mobilização da região cervical, o que motivou os pais a procurarem a unidade de emergência.

Na admissão, foram identificados sinais de sepse, aumento da região cervical, com presença de nódulos duros e dolorosos à palpação local, e hepatoesplenomegalia. Não foram observadas alterações neurológicas, oftalmológicas, orofaríngeas, dermatológicas ou osteoarticulares. Os exames laboratoriais evidenciaram hemoglobina: 12,4g/dL, leucócitos: 364/mm³, plaquetas: 490,000/mm³, proteína C-reativa: 325mg/dL, aspartato aminotransferase (AST): 93U/L, alanina aminotransferase (ALT): 60U/L e albumina: 2,4g/dL. Coagulograma, bilirrubinas, creatinina e radiografia de tórax sem alterações. Optou-se por iniciar tratamento para neutropenia febril e solicitar vaga de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

No 3º dia após a admissão, o paciente evoluiu com quadro de choque hemodinâmico com disfunção de múltiplos órgãos, apresentando AST: 9.043U/L, ALT: 2.584U/L, bilirrubina direta: 2,58g/dL, bilirrubina indireta: 0,36g/dL, lactato desidrogenase: 37.321U/L, creatinina: 1mg/dL, plaquetas: 136mil/mm³, tempo de protrombina (TP) incoagulável, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) incoagulável e baixos níveis dos complementos C3 e C4. O paciente foi tratado com antibiótico de amplo espectro, drogas vasoativas, terapia de substituição renal, ventilação mecânica e terapia transfusional.

Para investigação, foram coletados anticorpos (IgM e IgG) para vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus, herpes simples, vírus da imunodeficiência humana, hepatite B, hepatite C, toxoplasmose, bartonella hanseale e sífilis, sendo todos não reagentes. Além disso, foi realizada investigação para doenças reumatológicas (fator reumatoide, fator antinuclear, anti-DNA dupla-hélice, anti-Smith, anti-coagulante lúpico, anti-cardiolipina, anti-citoplasma de neutrófilos c e p, anti-Ro, anti-La e Coombs), apresentando resultados normais. Não foi identificado alterações das imunoglobulinas séricas. Houve crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* na hemocultura de sangue periférico durante a internação.

Com relação aos exames de imagem, a tomografia de região cervical confirmou presença de linfonodos aumentados bilateralmente, sem evidência de abscesso ou outras alterações. A tomografia de tórax e o ecocardiograma apresentaram resultados normais. A tomografia de abdome evidenciou hepatoesplenomegalia e ascite discreta. A histopatologia e imunofenotipagem de linfonodo cervical (duas amostras em tempos diferentes) mostraram proliferação linfóide atípica com necrose importante, não sendo conclusivo para linfoma. O aspirado de medula óssea apresentou agranulocitose, sem outras alterações.

Diante do apresentado, a principal hipótese foi linfocitose hemofagocítica, sendo reforçada pela presença de hipertrigliceridemia (466mg/dL) e hiperferritinemia (1286μg/L). Posteriormente, foi confirmada infecção associada por vírus

Epstein-Barr através de reação de polimerase em cadeia (PCR) em sangue periférico. A terapêutica específica com corticoterapia associada com ciclosporina foi iniciada no 7º dia de internação, apresentando melhora clínica-hemodinâmica. Entretanto, na terceira semana de tratamento, o paciente cursou com choque hipotensivo refratário associado com coagulação intravascular disseminada, evoluindo com hemorragia pulmonar e óbito no 28º dia de internação hospitalar.

COMENTÁRIOS

A HLH é uma doença grave, devendo o diagnóstico ser realizado de forma precoce. A abordagem de investigação envolve diagnóstico diferencial de adenomegalia cervical e febre. A associação com disfunção hepática e citopenias, após excluir causas infecciosas, oncológicas e reumatológicas, aponta para essa doença⁵ (Tabela 2).

Com relação aos critérios diagnósticos de HLH, nosso paciente apresentava febre, esplenomegalia e neutropenia no início do quadro, sendo identificado plaquetopenia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia durante a internação, atrasando a terapia em 7 dias. Há relatos de até 67 dias de internação até a confirmação diagnóstica⁶.

Xu et al. (2017)⁷, após analisar retrospectivamente 323 pacientes com HLH, identificaram presença de febre (100%), hiperferritinemia (92,8%), esplenomegalia (73,7%), plaquetopenia (70,7%), hemofagocitose (68,1%), hipofibrinogenemia (57,9%) e neutropenia (56,8%) entre os critérios mais frequentes. Outros trabalhos apresentaram resultados semelhantes^{6,8}.

Em recente publicação da Sociedade Europeia de Infectologia Pediátrica, foi abordado sobre a dificuldade de confirmação de HLH em alguns pacientes, pela ausência de critérios diagnósticos no início do quadro, com aparecimento durante o curso da doença⁹. Associado a isso, existe baixa

disponibilidade de alguns exames, como contagem de CD-25, atividade de células NK e sequenciamento genético, mesmo em se tratando de grandes centros^{7,9}.

O paciente do caso desenvolveu HLH secundária à infecção por EBV, sendo o agente infeccioso mais associado com a doença^{3,4,9}. A confirmação da infecção ocorreu apenas através de PCR viral. Imashuku et al. (2002)¹⁰ relataram que o melhor exame para diagnóstico de EBV, em pacientes com HLH, é o PCR viral, já que 61% dos exames sorológicos apresentam resultados falso-negativos.

Outras manifestações atípicas do EBV podem ser encontradas nesse caso, o que resultou em dificuldade na interpretação dos achados. Agranulocitose em medula óssea já foi relatada em outros pacientes com esse tipo de infecção, justificando o quadro inicial de neutropenia grave^{3,11}. A hemofagocitose, marca característica da HLH, pode não ocorrer na fase inicial da doença, não sendo sensível para realização do diagnóstico⁶. Além disso, pacientes portadores de HLH por EBV podem apresentar proliferação linfóide atípica com necrose na biópsia de linfonodo cervical¹⁰.

Atualmente, não existem fortes evidências sobre o melhor tratamento para HLH por EBV, sendo os protocolos baseados em consensos de especialistas, devendo cada caso ser avaliado de forma individualizada. No tratamento inicial, pode ser utilizado imunoglobulina intravenosa ou corticoterapia associado com ciclosporina, reservando o uso do etoposídeo para casos mais graves, segundo protocolo HLH-2004^{1,2}; outra opção é o uso do rituximab⁹. Devido ao quadro de choque descompensado com uso de drogas vasoativas em altas doses, optou-se por não fazer uso do etoposídeo, no caso descrito, pelo risco de deterioração clínica.

CONCLUSÃO

É necessário alto nível de suspeição para realizar o diagnóstico de linfocitose hemofagocítica de forma precoce, apesar da raridade da doença, para possibilitar maior sobrevida aos pacientes que venham a desenvolver esse problema.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Ehl S, Astigarraga I, Greenwood TVB, Hines M, Home AC, Ishii E, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the hlh steering committee of the histiocyte society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Set/Oct;6(5):1508-17.
3. Brito EES, Moreira LAC. Síndrome de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. *Resid Pediatr*. 2016;6(1):31-4.
4. Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Nov;25(11):1067-8.
5. Matos LL, Faro Junior MP, Kanda JL, Gerardi Filho VA, Fernandes PM. Linfadenopatia cervical na infância: etiologia, diagnóstico diferencial e terapêutica. *Arq Bras Ciê Saúde*. 2010 Set/Dez;35(3):213-9.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de adenomegalia cervical.

Doenças Infecciosas	Adenite bacteriana Tuberculose Difteria Herpes Simples Vírus da imunodeficiência humana Vírus Epstein-Barr Citomegalovírus Toxoplasmose Histoplasmose Paracoccidioidomicose Doença da arranhadura do gato
Doenças Reumatológicas	Artrite idiopática juvenil Doença de Kawasaki Sarcoidose Lúpus eritematoso sistêmico
Doenças Oncológicas	Linfoma Leucemia Linfocitose Hemofagocítica Neuroblastoma

6. Oguz MM, Sahin G, Acoglu EA, Polat E, Yucel H, Celebi FZO, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Fev;36(1):1-16.
7. Xu XJ, Wang HS, Ju XL, Ziao PF, Xiao Y, Xue HM, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a retrospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Abr;64(4):e26264.
8. Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C, Akin M, Ay Y, Kvakli K. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Mai;10(3):285-90.
9. Chesshyre E, Ramanan A, Rodrick MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: an update. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Mar;38(3):e54-e6.
10. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Dez;44(3):259-72.
11. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsaouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Mar/Abr;92(2):113-21.