

## Linfocitose hemofagocítica, condição rara no transplante renal - relato de caso

Hemophagocytic lymphohistiocytosis, a rare condition in renal transplant - a case report

### Autores

Valentine de A. C. de Castro Lima<sup>1</sup>

Ana Luisa Figueira Gouvêa<sup>1</sup> 

Paulo Menezes<sup>1</sup>

Jacqueline da F. Santos<sup>1</sup>

Mayra Carrijo Rochael<sup>1</sup>

Fabiana Rabe Carvalho<sup>1</sup>

Jorge Reis Almeida<sup>1</sup>

Jocemir Ronaldo Lugon<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

### RESUMO

A linfocitose hemofagocítica (LHH) é uma condição incomum e potencialmente fatal, caracterizada por importante ativação imunológica e produção maciça de citocinas por células mononucleares inflamatórias, devido a defeitos na função linfocitária citotóxica. É ainda mais incomum em receptores de transplante renal, nos quais está frequentemente associada a infecções não controladas. A mortalidade da LHH é alta, e o diagnóstico diferencial com sepsé é um desafio. A abordagem e o tratamento dependem do gatilho e das comorbidades subjacentes. Relatamos o caso de uma paciente transplantada renal com 50 anos de idade, admitida com febre e mal-estar 3 meses após o transplante, apresentando anemia, febre, hipertrigliceridemia, níveis elevados de ferritina sérica e antigenemia positiva para CMV. A urina mostrou positividade para células decoy e BKV-DNA. A biópsia do enxerto mostrou nefrite por CMV. Ambas as culturas de sangue e urina foram positivas para *E. coli*. A hemofagocitose foi confirmada pelo aspirado de medula óssea. A imunossupressão foi reduzida e a paciente recebeu altas doses de imunoglobulina intravenosa e dexametasona, com resposta completa após 3 semanas. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado de uma condição rara e grave em um paciente transplantado renal, o que pode permitir um curso clínico favorável e melhorar a taxa de sobrevivência.

**Palavras-chave:** Transplante Renal; Linfocitose; Hemofagocítico; Infecção.

### ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an uncommon and life-threatening condition characterized by major immune activation and massive cytokine production by mononuclear inflammatory cells, due to defects in cytotoxic lymphocyte function. It is even more unusual in renal transplant recipients, in which it is often associated with uncontrolled infection. The mortality is high in HLH and differential diagnosis with sepsis is a challenge. The approach and management depend on the underlying trigger and comorbidities. We report a case of a 50-year-old renal transplant female admitted with fever and malaise 3 months post-transplant and presenting anemia, fever, hypertriglyceridemia, high levels of serum ferritin, and positive CMV antigenemia. Urine was positive for decoy cells and BKV-DNA. Graft biopsy showed CMV nephritis. Both blood and urine cultures were positive for *E. coli*. Hemophagocytosis was confirmed by bone marrow aspiration. Immunosuppression was reduced, and the patient received high-dose intravenous immunoglobulin and dexamethasone, with complete response after 3 weeks. We highlight the importance of early diagnosis and proper management of a rare and serious condition in a renal transplant patient, which can allow a favorable clinical course and improve survival rate.

**Keywords:** Kidney Transplantation; Lymphohistiocytosis; Hemophagocytic; Infection.

Data de submissão: 05/01/2018.

Data de aprovação: 07/07/2018.

### Correspondência para:

Ana Luisa Figueira Gouvêa.

E-mail: anafigueira@id.uff.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0012



## INTRODUÇÃO

A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) consiste em uma síndrome de hiperativação imunológica que ocorre quando as células NK e os linfócitos T citotóxicos não eliminam os macrófagos ativados, levando à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias.<sup>1</sup>

Existem causas primárias e adquiridas. A LHH primária é rara e manifesta-se tipicamente na infância por causa de dois defeitos autossômicos recessivos em genes que codificam proteínas envolvidas na exocitose de grânulos citotóxicos durante a apoptose em células natural killer (NK).<sup>12</sup> A LHH adquirida (secundária) é desencadeada por várias condições como infecções, imunodeficiências, doenças reumatológicas e câncer.<sup>1,3,4</sup> A infecção é o fator precipitante mais comum de LHH em adultos, principalmente vírus da família do herpes (EBV, CMV, HSV, HHV8), mas patógenos bacterianos, fúngicos e parasitários também podem desencadear a doença.<sup>5,6</sup>

Envolvimento de múltiplos órgãos e organomegalia são freqüentemente encontrados e a hemofagocitose resulta em pancitopenia. O diagnóstico da LHH é baseado na presença de pelo menos 5 dos seguintes 8 critérios: febre, esplenomegalia, citopenias (afetando  $\geq 2$  linhagens de células do sangue periférico), hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia, ferritina sérica  $> 500$  ng/mL, baixa atividade de células NK, CD25  $> 2.400$  U/mL solúvel e hemofagocitose na medula óssea, no baço ou nos gânglios linfáticos.<sup>7</sup> A hemofagocitose é caracterizada pela presença de eritrócitos, plaquetas ou células brancas no citoplasma de macrófagos visualizados no aspirado ou biópsia da medula óssea.<sup>2</sup>

A síndrome define-se por um quadro complexo. No entanto, alguns pacientes podem ter doença incipiente ou parcial.<sup>1</sup> A maioria dos critérios diagnósticos é validada para pacientes pediátricos, tornando o diagnóstico ainda mais difícil em adultos.<sup>5</sup> De fato, características clínicas podem diferir em ambos os grupos; as crianças apresentam mais comumente hepatomegalia, esplenomegalia e icterícia, enquanto os adultos apresentam derrame seroso na cavidade com maior freqüência.<sup>8</sup> Portanto, a tradução das diretrizes e protocolos atuais sobre LHH para a população adulta é questionável.<sup>5</sup>

Pacientes submetidos a transplante renal estão potencialmente propensos a desenvolver LHH devido ao seu estado imunossupressor. Apesar disso, a LHH afeta apenas 0,4 - 2,0% desses pacientes.<sup>5,9</sup> O diagnóstico é urgente, uma vez que o prognóstico é desanimador, com a taxa de mortalidade chegando a 53% em pacientes transplantados renais<sup>2</sup> em comparação com 41% na população adulta geral.<sup>2</sup>

O tratamento consiste em controlar a causa da LHH e proporcionar cuidados intensivos de suporte.<sup>6</sup> No entanto, isso pode não ser suficiente e o paciente pode necessitar de tratamento específico para LHH, que é indicado quando a LHH é grave, persistente/recorrente, familiar ou geneticamente verificado.<sup>5</sup> O tratamento da LHH é baseado em etoposídeo, dexametasona, ciclosporina A ou transplante de células hematopoiéticas, necessários para prevenir a recorrência da doença.<sup>1,7</sup> Os estudos de tratamento em adultos são poucos e não controlados, e as decisões de tratamento são baseadas na experiência clínica.<sup>6</sup> A terapia específica com LHH em adultos sob imunossupressão pode incluir troca de plasma e terapia dirigida por interleucina-1.<sup>5</sup> Existem alguns dados sobre o uso de imunoglobulinas como tratamento adjuvante das infecções virais associadas à LHH.<sup>1,2</sup>

A LHH é uma doença incomum e grave, rara em pacientes transplantados renais. Fatores desencadeantes e outras comorbidades podem contribuir para a gravidade clínica e mascarar os sinais e sintomas da LHH, tornando esse diagnóstico um desafio.<sup>9</sup>

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 50 anos, em hemodiálise regular há 3 anos, foi submetida a transplante renal em 2014 devido à doença renal policística. Naquela época, a paciente apresentava sorologia negativa para CMV, hepatites B e C, toxoplasma, HIV e sífilis. A doadora era uma mulher de 65 anos, CMV positiva, que sofreu um acidente vascular cerebral isquêmico.

A receptora recebeu timoglobulina como terapia de indução, que foi mantido com prednisona, micofenolato de sódio e tacrolimus. Ela foi submetida à profilaxia universal para infecção por CMV com ganciclovir endovenoso (5 mg/kg) 5 dias após o transplante, de acordo com o protocolo institucional [10]: duas vezes ao dia (semana 1 e semana 2 pós-transplante, PT); três vezes por semana (semana 3 e semana 4 PT); duas vezes por semana (semana 5 até a semana 8 PT), uma vez por semana (semana 9 até a semana 12 PT). A dose de ganciclovir foi ajustada para a função renal da paciente.

O monitoramento da reativação viral foi implementado durante o período de uso da profilaxia farmacológica. A paciente foi submetida ao monitoramento do CMV pelo teste de antigenemia pp65 semanalmente durante os primeiros 3 meses de PT. Um exame de PCR também foi realizado na 8ª semana PT para testar a precisão do exame pp65, como parte de um protocolo.

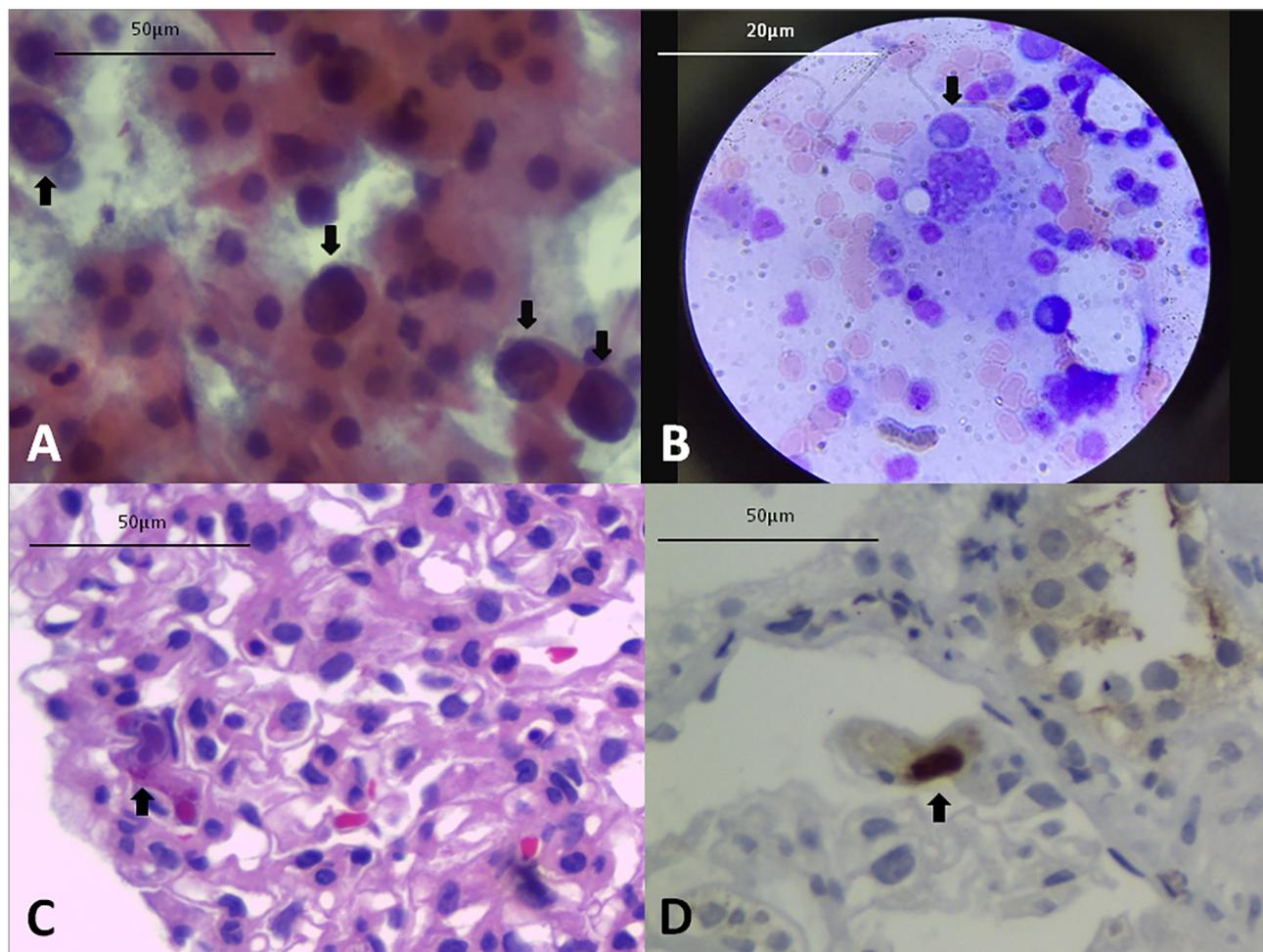
A monitorização do BKV incluiu testes urinários para células decoy e RT-PCR quinzenal durante os primeiros três meses PT. A RT-PCR para BKV foi realizada no plasma no final da 8ª semana e na 21ª semana PT.

Na semana 4 PT, foi detectada uma carga viral baixa de BK na urina (104,5 cópias/mL). Células decoy urinárias foram encontradas na semana 6 PT (Fig.1A), persistindo até a semana 11 PT. A paciente apresentou teste pp65 positivo na semana 7 (194 células/200.000 leucócitos), quando a equipe de transplantes decidiu aumentar a dosagem de ganciclovir. O exame pp65 para CMV manteve-se positivo à 8ª semana PT (965 células/200.000 leucócitos), quando também foi detectado DNA de CMV no sangue (1294 cópias/ml) e detectou-se carga viral de BK clinicamente significativa ( $> 10^7$  cópias/ml) na urina. O BKV foi negativo no plasma.

Na semana 10, a paciente retornou para avaliação com febre, mialgia e mal-estar. Na semana 11, ao exame clínico, ela se queixou de adinamia e astenia, apresentando palidez, taquipneia e taquicardia.

A análise laboratorial mostrou positividade no exame pp65 (1449 células/200.000 leucócitos), anemia (eritrócitos  $2,24 \times 10^6/\text{mm}^3$  e hemoglobina 6,7 g/dL), leucocitose ( $11,800 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), hipertrigliceridemia (1.500 mg/dL), hiperuricemia (14 mg/dL) e altos níveis de ferritina sérica (7.193 ng/dL). A tomografia computadorizada revelou derrame pleural e pericárdico. Amostras de sangue e urina foram coletadas para culturas. Como a paciente completou 4 dos 8 critérios diagnósticos para LHH-2004<sup>7</sup>, solicitamos uma interconsulta hematológica. Foi então submetida à aspiração de medula óssea, que revelou hemofagocitose (fig. 1B). A medula óssea foi negativa para CMV (imuno-histoquímica) e não foram detectados sinais morfológicos de infecção por parvovírus. Uma vez confirmado o diagnóstico de LHH ela recebeu uma dose elevada de imunoglobulina endovenosa (400 mg/kg/dia durante 4 dias) e dexametasona (semanas 1 e 2 - 10 mg/m<sup>2</sup> dia; nas semanas 3 e 4 - 5 mg/m<sup>2</sup> dia, semanas 5 e 6 - 2,5 mg/m<sup>2</sup> dia, semana 7 - 1,25 mg/m<sup>2</sup> por dia e semana 8 - dose reduzida a zero).

**Figura 1.** A) células urinárias decoy (Papanicolaou). B) Hemofagocitose no aspirado de medula óssea (Giemsa). C) Efeito citopático viral na glomerulite por CMV (Hematoxilina-Eosina). D) Coloração nuclear positiva para CMV em um glomérulo (imunohistoquímica).



Tanto a urina como as hemoculturas foram positivas para *E. coli*. Cefepime foi prescrito e drogas imunossupressoras foram temporariamente suspensas. A biópsia do enxerto foi indicada devido ao aumento da creatinina de 2,3 para 3,9 mg/dL. A amostra mostrou uma nefrite intersticial leve e raras inclusões nucleares e citoplasmáticas em glomérulos (Fig. 1C) positivos para CMV por imunohistoquímica (Fig. 1D). Não houve sinais de rejeição ou nefropatia por BKV (a coloração imuno-histoquímica para o antígeno SV40 T no tecido renal foi negativa), apesar da carga viral clinicamente significativa ( $> 10^7$  cópias/ml) na urina na semana 8 e na semana 12 PT. O BKV no plasma foi negativo. A paciente completou o tratamento para infecção bacteriana. Recebeu alta hospitalar 20 dias após a admissão em uso de prednisona, ganciclovir, tacrolimus e sirolimus. Exames laboratoriais no dia da alta mostraram níveis normais de triglicérides, leucócitos e ferritina sérica de 2.000 ng/dL. A paciente também recuperou a função do enxerto, deixando o hospital com um nível de creatinina de 2,0 mg/dL. O ganciclovir foi mantido até o quarto mês PT, após dois testes negativos consecutivos de pp65, com intervalo de uma semana.

## DISCUSSÃO

A LHH é uma síndrome hiperinflamatória caracterizada pela superativação de linfócitos e macrófagos em associação com altos níveis de citocinas.<sup>1,4</sup> A LHH adquirida manifesta-se predominantemente na idade adulta, a maioria dos casos apresentando primeiro o acometimento sistêmico.<sup>6,11</sup>

A LLH é incomum em pacientes transplantados renais, com menos de cem casos descritos na literatura internacional,<sup>2,5,12</sup> apesar de sua condição imunossupressora e predisposição à infecção.<sup>9</sup> A maioria dos casos de LHH no transplante renal é desencadeada pela reativação de agentes infecciosos latentes, precipitada pelos agentes imunossupressores.<sup>1,2</sup> O diagnóstico é urgente, pois o prognóstico da LHH é desanimador, com mortalidade ocorrendo em 30-50% dos pacientes sem tratamento. Em pacientes pós-transplante, a taxa de mortalidade pode chegar a 53%.<sup>2</sup>

O diagnóstico diferencial de LLH com sepse pode ser particularmente difícil, uma vez que ambas as condições podem compartilhar alguns achados clínicos e laboratoriais.<sup>1,3,11</sup> Assim, o subdiagnóstico poderia explicar em parte o pequeno número de casos relatados nessa população.<sup>9</sup> Deve ser mencionado que os critérios diagnósticos para LHH-2004<sup>7</sup> foram desenvolvidos para pacientes pediátricos.

A identificação de LHH em adultos pode ser mais difícil e um protocolo específico, incluindo outras variáveis obtidas em análises laboratoriais ou exame físico, pode melhorar o diagnóstico de LHH neste cenário.<sup>13</sup> A LHH deve ser considerada como possibilidade em pacientes com febre prolongada de origem desconhecida e citopenias.<sup>11</sup> No entanto, a sepse é uma causa de hiperinflamação muito mais comum que a LHH. Febre, leucopenia, ferritina elevada, hipofibrinogenemia, trombocitopenia e deterioração da condição clínica podem estar presentes tanto na sepse quanto na LHH.<sup>3</sup> Não existe um único marcador para diferenciar a LHH da sepse. No entanto, valores extremamente elevados de ferritinemia, citopenias profundas e níveis elevados de triglicérides (em adultos) favorecem o desenvolvimento da LHH. Essa paciente apresentou um nível muito alto de ferritina e triglicérides. Ela apresentou citopenia de apenas uma linhagem celular (glóbulos vermelhos). Embora baixos níveis de hemoglobina ( $< 90$  g/L) na LHH sejam mais frequentes em crianças do que em adultos, a citopenia de múltiplas linhagens é menos comum em adultos do que em crianças.<sup>8</sup> No entanto, em pacientes transplantados, o diagnóstico diferencial pode ser ainda mais desafiador porque os imunossupressores podem causar pancitopenia, e a hipertrigliceridemia pode estar presente nesses pacientes.<sup>9</sup> Ela também apresentou derrame pleural e pericárdico, mais frequentemente observado em pacientes adultos com LHH.<sup>8</sup>

De fato, o tratamento da sepse e da LHH inclui alguns procedimentos benéficos para ambas as condições. Apesar disso, é muito importante distinguir as duas condições para definir o tratamento preciso, especialmente naqueles casos em que o uso de drogas citotóxicas se faz necessário.<sup>3,5</sup>

O tratamento para LHH também é baseado em dados pediátricos e não há qualquer esquema terapêutico específico para pacientes adultos com LHH refratária.<sup>5,13</sup>

O tratamento da LHH em pacientes com transplante renal inclui cuidados de paliativos, redução da dose imunossupressora, uso de tratamento infeccioso específico e imunoglobulina polivalente em altas doses. Embora a estratégia possa ser bem-sucedida na maioria dos casos, a melhor opção nesse cenário ainda é motivo de controvérsia.<sup>9,14</sup>

No presente caso, a paciente teve coinfeções por CMV, BKV e *E. coli*, que foram prontamente detectadas. A biópsia do enxerto mostrou nefrite por CMV, mas não nefropatia associada à BKV. Não houve viremia por BKV, apesar do despreendimento de células decoy e alta carga viral de BK na urina, achados que podem ser explicados pela reativação do BKV restrita ao trato urinário inferior.

O uso de dexametasona, cefepima, ganciclovir, imunoglobulina endovenosa em altas doses e diminuição dos agentes imunossupressores controlaram com sucesso as infecções. Como uma forma secundária de LHH, a paciente respondeu à medicação, e não foi necessário tratamento específico para a LHH, incluindo drogas citotóxicas. A LHH primária deve ser considerada nos casos refratários, embora seja menos comum em adultos. Formas familiares ou hereditárias da doença podem recorrer, e a terapia prolongada e/ou o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) podem ser necessários se o paciente sobreviver ao primeiro episódio da doença.

Este relato de caso mostra a importância de considerar o diagnóstico de LHH na população transplantada, especialmente nos primeiros 6 meses após o transplante, período em que o estado imunossupressor é mais intenso e a suscetibilidade a infecções é alta. O monitoramento da reativação de infecções virais é uma ferramenta valiosa para a definição precoce da etiologia da síndrome em formas secundárias infecciosas da doença, permitindo uma terapia orientada para o alvo. Embora uma terapia com menos toxicidade possa ser eficaz em pacientes adultos, devemos estar cientes de que casos refratários podem exigir uma terapia específica precoce que possa salvar vidas.

## REFERÊNCIAS

1. G. E. Janka e K. Lehmborg, “Hemophagocytic syndromes—an update”, *Blood Rev.*, vol. 28, nº 4, p. 135–142, jul. 2014.
2. C. Ponticelli e O. D. C. Alberighi, “Haemophagocytic syndrome—a life-threatening complication of renal transplantation”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, nº 9, p. 2623–2627, set. 2009.
3. R. Machowicz, G. Janka, e W. Wiktor-Jedrzejczak, “Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis”, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 114, p. 1–12, jun. 2017.
4. R. S. Mehta e R. E. Smith, “Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature”, *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, vol. 30, nº 4, p. 740, dez. 2013.
5. C. Nussbag, C. Morath, M. Zeier, M. A. Weigand, U. Merle, e T. Brenner, “Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult kidney transplant recipient successfully treated by plasmapheresis: A case report and review of the literature”, *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, nº 50, p. e9283, dez. 2017.
6. M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. López-Guillermo, M. A. Khamashta, e X. Bosch, “Adult haemophagocytic syndrome”, *Lancet Lond. Engl.*, vol. 383, nº 9927, p. 1503–1516, abr. 2014.
7. J.-I. Henter *et al.*, “HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis”, *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 48, nº 2, p. 124–131, fev. 2007.
8. Z. Zhang *et al.*, “Clinical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults is less typical than in children”, *Clin. Sao Paulo Braz.*, vol. 71, nº 4, p. 205–209, abr. 2016.
9. H. Esmaili, E. Mostafidi, B. Mehramuz, M. Ardalan, e M. Mohajel-Shoja, “An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome)”, *J. Nephropathol.*, vol. 5, nº 1, p. 8–14, jan. 2016.
10. F. R. Carvalho *et al.*, “Clinical correlates of pp65 antigenemia monitoring in the first months of post kidney transplant in patients undergoing universal prophylaxis or preemptive therapy”, *Braz. J. Infect. Dis.*, vol. 21, nº 1, p. 51–56, fev. 2017.
11. A. T. Akenroye, N. Madan, F. Mohammadi, e J. Leider, “Hemophagocytic Lymphohistiocytosis mimics many common conditions: case series and review of literature”, *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 49, nº 1, p. 31–41, jan. 2017.
12. E. J. Filippone, P. Singh, A. M. Frank, A. Gupta, e J. L. Farber, “Rapidly Fatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Developing Within Six Days Following Deceased-Donor Renal Transplantation: Case Report”, *Transplant. Proc.*, vol. 48, nº 9, p. 3123–3127, nov. 2016.
13. G. N. Tamamyian *et al.*, “Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes”, *Cancer*, vol. 122, nº 18, p. 2857–2866, 15 2016.
14. A. Cascio, F. Famà, P. Mondello, G. Barberi, L. M. Pernice, e C. Iaria, “Cytomegalovirus infections, kidney transplantation, and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis”, *Transpl. Infect. Dis.*, vol. 16, nº 6, p. 1039–1041, dez. 2014.