

# Linfo-histiocitose hemofagocítica e leishmaniose em crianças: série de casos e revisão da literatura

Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: a series of cases and literature review

Natália Fernanda Ferreira Brum<sup>a,\*</sup> , Julia Sampaio Coelho<sup>b</sup> ,  
Laís Silva Carvalho<sup>b</sup> , Matheus Nascimento Otoni Vieira<sup>b</sup> , Aline Almeida Bentes<sup>b</sup> ,  
Ericka Viana Machado Carellos<sup>b</sup> , Lilian Martins Oliveira Diniz<sup>b</sup> ,  
Andrea Lucchesi de Carvalho<sup>c</sup> , Roberta Maia de Castro Romanelli<sup>b</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma síndrome caracterizada pela hiperativação de linfócitos T citotóxicos, células *natural killer* e macrófagos, levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias. Linfo-histiocitose hemofagocítica associada a Leishmaniose Visceral é um quadro de grande desafio para o diagnóstico, considerando que os sintomas são semelhantes, podendo levar ao óbito pacientes não tratados. Nosso objetivo é descrever uma série de casos de Leishmaniose Visceral com LHH admitidos em um hospital de referência para doenças infecciosas.

**Descrição do caso:** Todos os 115 casos de Leishmaniose Visceral encaminhados ao centro de referência em doenças infecciosas pediátricas foram revistos para identificar os casos de LHH. Cinco casos (4,5%) foram confirmados com LHH e apresentaram febre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, aumento de ferritina e hemafagocitose em medula óssea.

**Comentários:** Deve-se suspeitar de LHH em crianças com doenças infecciosas que não respondem adequadamente ao tratamento ou em pacientes com sintomas graves, principalmente em áreas endêmicas da leishmaniose.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral; Linfo-histiocitose hemofagocítica; Diagnóstico; Tratamento farmacológico.

## ABSTRACT

**Objective:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLHS) is characterized by an immunological hyperactivation of cytotoxic T cells, natural killer cells, and macrophages, leading to the secretion of proinflammatory cytokines. HLHS associated with Visceral Leishmaniasis might be difficult to diagnose once symptoms are similar, resulting in the death of untreated patients. Our aim is to describe a series of cases of Visceral Leishmaniasis with HLHS admitted to a referral hospital for infectious diseases.

**Case description:** All 115 cases of Visceral Leishmaniasis referred to a referral center for pediatric infectious diseases were reviewed to identify the cases of HLHS. Five cases (4.5%) were confirmed with HLHS and they presented fever, splenomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia or hypofibrinogenemia, increased ferritin and hemophagocytosis in the bone marrow.

**Comments:** It is important to rule out HLHS in children with infectious diseases that do not respond adequately to treatment or in patients with severe symptoms, especially in leishmaniasis endemic areas.

**Keywords:** Leishmaniasis, visceral; Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Diagnosis; Drug therapy.

\*Autor correspondente. E-mail: [nffbrum@gmail.com](mailto:nffbrum@gmail.com) (N. F. F. Brum).

<sup>a</sup>Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>c</sup>Hospital Infantil João Paulo II, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Recebido em 22 de julho de 2020; aprovado em 12 de outubro de 2020.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma doença caracterizada por hiperativação imunológica das células T citotóxicas, células natural killer (NK) e macrófagos, levando à secreção de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias.<sup>1,2</sup> A forma primária é uma doença hereditária com transmissão autossômica recessiva.<sup>3</sup> A forma secundária ocorre após desregulação imunológica induzida por neoplasia, doenças autoimunes ou infecções sistêmicas.<sup>4</sup> O vírus de Epstein-Barr é a causa infecciosa mais frequentemente relatada.<sup>5</sup>

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistêmica que afeta o sistema reticuloendotelial, causada pela *Leishmania*, por sua vez transmitida por picadas de flebotômíneos infectados. A LHH associada com LV pode ser difícil de diagnosticar, uma vez que os sintomas são semelhantes, resultando em morte se não tratada.<sup>6,7</sup>

Os critérios diagnósticos para LHH são baseados em dados clínicos, laboratoriais e morfológicos e devem incluir 5 dos 8 critérios a seguir:<sup>8</sup> 1) febre; 2) esplenomegalia; 3) citopenia afetando 2 ou mais séries de sangue periférico (hemoglobina <9g/dL, trombocitopenia <100.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos <1.000/mm<sup>3</sup>); 4) hipertrigliceridemia (≥265mg/dL) e/ou hipofibrinogenemia (≤1,5g/L); 5) hemofagocitose na medula óssea, baço ou nódulos linfáticos; 6) atividade de células NK baixa ou ausente; 7) hiperferritinemia (ferritina ≥500μ/L); e 8) elevação de CD25≥2.400U/mL.

O tratamento da LHH primária consiste em medicamentos imunossupressores. Porém, nos casos associados à LV, os pacientes devem ser tratados com anfotericina lipossomal (AL)

e, somente se não responderem bem ao tratamento específico, deve-se considerar a modulação imunológica.<sup>8-11</sup>

Ressalta-se que em uma área endêmica de LV, como é Belo Horizonte,<sup>12</sup> a LHH deve ser considerada nesses pacientes. Descreve-se uma série de casos de LV com LHH internados em hospital de referência em doenças infecciosas.

## RELATO DOS CASOS

Estudo descritivo realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de janeiro de 2016 a abril de 2018. Todos os casos de LV encaminhados ao centro de infectologia pediátrica foram revisados e os casos de LHH foram identificados de acordo com os critérios diagnósticos.<sup>8</sup> O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG – CAAE nº 33547520.7.0000.5119; parecer nº 4.127.269).

No total, 115 casos de LV foram atendidos no centro de referência e cinco casos de LHH foram descritos. As manifestações clínicas são apresentadas a seguir e os critérios clínicos e laboratoriais para LHH são listados na Tabela 1.

### Caso 1

Uma paciente de 14 meses do sexo feminino foi internada com febre, hepatoesplenomegalia, bicitopenia, hipoxemia e aumento da ferritina sérica. Um mielograma revelou *Leishmania* spp. e hemofagocitose. Apresentou insuficiência hepática, sendo iniciada anfotericina B lipossomal e corticosteroide. Foi tratada com cefepima e vancomicina devido

**Tabela 1** Parâmetros clínicos e laboratoriais encontrados em cinco casos de síndrome hemofagocítica associada à leishmaniose.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Febre	+	+	+	+	+
Esplenomegalia	+	+	+	+	+
Citopenias (2 ou mais) Hb (g/dL) Plq cels/mm <sup>3</sup> Neu (cels/mm <sup>3</sup> )	Hb: 6,9 Plq: 49.000 Hb: 7,2 Plq: 51.000	Hb: 6,0 Plq: 88.000	Hb: 5,6 Hb: 7,2 Plq: 63.000	Hb: 6,1 Plq: 49.000 Neu: 750	Hb: 7,8 Neu: 875
Hipertrigliceridemia (mg/dL) or Hipofibrinogenemia (g/L)	TG: 680	TG: 416 F: 102	TG: 300	TG: 407	TG: 264* F<150
Ferritina sérica (μ/L)	>1.000	1.875	>1.000	>1.000	>1.000
Hemofagocitose na medula óssea	+	+	+	+	+
Redução da atividade NK7	NF	NF	NF	NF	NF
CD25 aumentada	NF	NF	NF	NF	NF

Hb: hemoglobina; Neu: neutrófilos; Plq: plaquetas; TG: triglicerídeos; F: fibrinogênio; NF: não feito; \*valor limítrofe para hipertrigliceridemia considerando os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Histiocitose (2004).<sup>8</sup>

a sepse (hemoculturas revelaram *Klebsiella* spp., e apresentou lesões cutâneas). Após 12 dias, recebeu alta hospitalar e continuou a corticoterapia oral.

### Caso 2

Paciente de 7 meses de idade, sexo masculino, apresentava febre há dez dias associada a hepatoesplenomegalia, bicitopenia, palidez, anasarca e aumento da ferritina. O teste rápido imunocromatográfico com antígeno rK39 foi positivo para *Leishmania* spp., e em mielograma foram detectadas amastigotas, que também apresentavam hemofagocitose. Foi iniciado tratamento completo com anfotericina lipossomal e utilizada cefepima devido à neutropenia associada à febre. Além disso, ele foi submetido a transfusão de plaquetas, glóbulos vermelhos e albumina. Após o diagnóstico de LHH, foi iniciada corticoterapia. O paciente se recuperou após três dias de tratamento.

### Caso 3

Um paciente de um ano de idade, sexo masculino, foi internado com histórico de febre contínua há três meses e hepatoesplenomegalia, anemia, hipertrigliceridemia, ferritina elevada e instabilidade hemodinâmica, necessitando de transfusão sanguínea. O teste rápido imunocromatográfico com antígeno rK39 foi positivo para *Leishmania* spp. e o mielograma apresentava *Leishmania* spp com hemofagocitose. Foi iniciado, então, o glucantime. Com a persistência da febre, no oitavo dia, foi considerada a não resposta ao glucantime e a medicação foi substituída por anfotericina lipossomal. Devido à febre e neutropenia, também foi iniciada terapia com cefepime. Depois de mais testes, o paciente atendeu a cinco dos oito critérios para LHH. Após melhora clínica e laboratorial, foi suspenso o cefepima no dia 9 e o paciente recebeu alta no dia 12.

### Caso 4

Uma paciente do sexo feminino de dois anos foi internada apresentando febre há quatro dias, oligúria, edema generalizado e hematoquezia há dois dias. Estava pálida, com hepatoesplenomegalia e anasarca. Os exames laboratoriais revelaram pancitopenia. Iniciou-se tratamento com cefepima devido à neutropenia e instabilidade clínica. Um mielograma revelou *Leishmania* spp. e hemofagocitose. No segundo dia, a anfotericina lipossômica foi iniciada e uma transfusão de sangue foi necessária. No dia 3, foi confirmada a LHH. Porém, no quinto dia, apresentou piora clínica, com insuficiência respiratória e hipoalbuminemia, sendo iniciada terapia com corticoide. No dia 8, a paciente melhorou, com resolução da febre e neutropenia, e uma hemocultura negativa levou à descontinuação do antimicrobiano. Recebeu alta no dia 15 e continuou a corticoterapia oral por 8 semanas.

### Caso 5

Paciente masculino de nove anos de idade deu entrada no hospital com febre e cefaleia por 12 dias associadas a poliartalgia. Tinha hepatite autoimune tratada com prednisona, azatioprina e vitamina D. Estava pálido, com hepatoesplenomegalia e icterícia. No segundo dia, o paciente foi diagnosticado com LV por meio de teste rápido imunocromatográfico com antígeno rK39 e síndrome hemofagocítica, sendo iniciado tratamento com anfotericina lipossômica. A criança também apresentava ferritina aumentada, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. Por causa da neutropenia febril em um paciente imunossuprimido, foi iniciada cefepima no dia 5. No dia 8, a anfotericina lipossomal foi concluída. Devido à melhora clínica e laboratorial, o antibiótico foi suspenso e a criança recebeu alta no dia 11.

## DISCUSSÃO

Nesta pesquisa de dois anos em um centro de referência para doenças infecciosas, 4,4% dos pacientes em tratamento com anfotericina lipossomal tinham suspeita de LHH. Destes, apenas um não preenchia os critérios necessários para o diagnóstico por apresentar nível de triglicédeos limítrofe (Tabela 1). Em estudo retrospectivo realizado em centro de referência da mesma cidade, sete crianças tiveram diagnóstico de LHH confirmado, sendo dois casos associados à anfotericina lipossomal. Hemofagocitose foi detectada no tecido da medula óssea de seis pacientes.<sup>2</sup>

A LHH é uma síndrome de hiperativação imunológica e liberação de citocinas caracterizada por sinais e sintomas clínicos de inflamação grave e não controlada. Embora rara em adultos, é frequentemente vista na população pediátrica, causada por várias doenças infecciosas.<sup>13</sup>

Uma revisão de cinco anos da literatura encontrou apenas 32 relatos de casos de LHH, com a maioria dos casos sendo secundários à infecção pelo vírus Epstein-Barr.<sup>14</sup> Um estudo multicêntrico prospectivo de um ano na Espanha identificou 24 crianças com LV, endo que dez apresentavam LHH associada.<sup>1</sup> Na presente série, houve maior frequência de casos relacionados à leishmaniose na população pediátrica em um período mais curto. Todas as crianças apresentaram seis critérios (febre; esplenomegalia; citopenia; hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia; hiperferritinemia e hemofagocitose) na medula óssea. Apenas a testagem de atividade das células NK e CD25 não é realizada rotineiramente no serviço.

A LV deve ser descartada em todas as crianças com LHH, pois os sintomas da infecção podem se sobrepor aos da síndrome LHH, podendo resultar em morte se não tratada.<sup>15</sup> A LV deve ser considerada especialmente para crianças de áreas endêmicas.<sup>4</sup>

Embora o tratamento da LHH inclua medicamentos imunossupressores, a síndrome pode ser resolvida com tratamento específico para leishmaniose.<sup>16</sup> Em um estudo realizado na Espanha,<sup>17</sup> oito crianças com leishmaniose e LHH tiveram melhora com tratamento específico apenas com anfotericina lipossomal ou estibogluconato de sódio. Scalzone et al.<sup>4</sup> relataram um caso de LHH em uma criança de sete meses em terapia imunossupressora que melhorou apenas quando um segundo mielograma mostrou *Leishmania* spp. três meses depois, e foi iniciada a terapia com anfotericina lipossomal. Domínguez-Pinilla et al.<sup>10</sup> e Higel et al.<sup>11</sup> relataram casos semelhantes e sugerem que pacientes com LHH associada à LV devem ser tratados prontamente com anfotericina lipossomal, por não responderem bem à modulação imunológica.

Nesta série de casos, todos os pacientes receberam anfotericina lipossomal e apenas um paciente não recebeu corticoterapia. No entanto, dois pacientes apresentavam doença grave com instabilidade hemodinâmica e outro paciente fazia uso de corticoide devido à hepatite autoimune. Drogas imunossupressoras devem ser reservadas para pacientes que não respondem ao tratamento específico nos primeiros dois a três dias.<sup>18</sup> A anfotericina lipossomal é atualmente considerada tratamento de primeira linha para LV, com menor toxicidade e eficácia aceitável.<sup>19</sup>

Tanto a LHH quanto a LV estão frequentemente associadas à neutropenia, induzindo infecções, e antibióticos são usados durante a neutropenia febril,<sup>18,20</sup> conforme observado neste estudo.

Este relato reforça a importância da suspeita de LHH em crianças com doenças infecciosas que não respondem adequadamente ao tratamento ou que apresentem sintomas graves, principalmente em áreas endêmicas de leishmaniose.

## Financiamento

Este trabalho foi financiado por bolsa Institucional da Universidade Federal de Minas Gerais e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Contribuição dos autores

*Desenho do estudo:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM. *Coleta de dados:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM. *Análise dos dados:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM. *Redação do manuscrito:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM. *Revisão do manuscrito:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM. *Supervisão do estudo:* Brum NF, Coelho JS, Carvalho LS, Vieira MN, Bentes AA, Carellos EV, Diniz LM, Carvalho AL, Romanelli RM.

## REFERÊNCIAS

- Blázquez-Gamero D, Domínguez-Pinilla N, Chicarro C, Negreira S, Galán P, Pérez-Gochirro B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:667-9. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000685>
- Ferreira D, Rezende P, Murao M, Viana M, Oliveira M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series of a Brazilian institution. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36:437-41. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.07.003>
- Moura T, Simões I, Lemos M, Azevedo L, Gerivaz R, Fonseca P. Hemophagocytic syndrome: a suspect to have in mind. *Medicina Interna*. 2017;24:128-32.
- Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S, Trombatore G, Ridola V, Maurizi P, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10:103-8. <https://doi.org/10.3855/jidc.6385>
- Hernández-Jiménez P, Díaz-Pedroche C, Laureiro J, Madrid O, Martín E, Lumbreras C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 18 cases. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:495-8. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.12.025>
- Visentin S, Chanville A, Loosveld M, Chambost H, Barlogis V. Infantile visceral leishmaniasis, an etiology of easily curable hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Arch Pediatr*. 2013;20:1225-9. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.08.003>
- Daher E, Lima L, Vieira A, Nascimento L, Soares D, Abreu K, et al. Hemophagocytic syndrome in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1311-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000916>
- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- Alvarado-Claros V, Nieto-Zelay S, Tovar-Calderon J, Navarro JJ. Hemophagocytic syndrome secondary to visceral leishmaniasis in a toddler: report of a case. *Acta Med Peru*. 2017;34:328-32. <https://doi.org/10.35663/amp.2017.344.467>

10. Domínguez-Pinilla N, Baro-Fernández M, González-Granado L. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein Barr virus and Leishmania co-infection in a toddler. *J Postgrad Med.* 2015;61:44-5. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.147052>
11. Higel L, Froehlich C, Pages M, Dupont D, Collardeau-Frachon S, Dijoud F, et al. Macrophage activation syndrome and autoimmunity due to visceral leishmaniasis. *Arch Pediatr.* 2015;22:397-400. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.11.025>
12. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Boletim epidemiológico: leishmaniose visceral humana, Minas Gerais, 2010-2015 [homepage on the Internet]. Belo Horizonte (MG): Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2017 [cited 2018 Nov 11]. Available from: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/boletim-epidemiologico-leishmaniose-visceral-humana-minas-gerais-2010-2015/>
13. Fatima Z, Khan A, Tariq U, Sohail MS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series. *Cureus.* 2018;10:e2545. <https://doi.org/10.7759/cureus.2545>
14. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Itoh E, Hashida T, Tsunamoto K, et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:577-84. <https://doi.org/10.3109/10428190009058510>
15. Mokhtari M, Kumar P. Visceral leishmaniasis-associated hemophagocytosis: a single center experience. *Arch Iran Med.* 2013;16:471-3.
16. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes- an update. *Blood Rev.* 2014;28:135-42. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
17. Clavijo A, Salvador T, Moral L, Gravilan C, Christian F, Ramos J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:713. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001139>
18. McClain M, Newburger M, Rosmarin M. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *UpToDate*; 2017 [cited 2018 Nov 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
19. Romero GA, Costa DL, Costa CH, de Almeida RP, Melo EV, Carvalho SF, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: a multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005706>
20. Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-15>