Síndrome hemofagocítica secundária após transplante renal: a propósito de dois casos

Secondary hemophagocytic syndrome after renal transplantation: two case-reports

Autores
José Narciso Júnior1
Beatriz de Oliveira Neri1
Gilberto Loiola de Alencar Dantas1
Lara de Holanda Jucá Silveira2
Maria Luiza de Mattos Brito Oliveira Sales1
Tainá Veras de Sandes Freitas1,2
Ronaldo de Matos Esmeraldo1

1 Hospital Geral de Fortaleza, Setor de Transplantes, Fortaleza, CE, Brasil.
2 Universidade Federal do Ceará, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 05/12/2018.
Data de aprovação: 21/04/2019.

Correspondência para:
José Narciso Júnior.
E-mail: josenarcisojunior@yahoo.com.br
DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0246

Resumo
A síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfo-histiocitose hemofagocítica é uma condição infrequente e subdiagnosticada que tem por base a ativação excessiva da resposta imune, resultando em fagocitose das células do sangue. Após o transplante renal (TxR), a SHF é habitualmente secundária (ou reativa) a processos infecciosos e neoplásicos, culminando em elevadas taxas de mortalidade. Não há evidências quanto ao tratamento ideal dessa condição. Além de investigação e tratamento da patologia desencadeante do processo de desregulação do sistema imune, há descrições do uso de imunoglobulina humana (IVIG), esteroides em altas doses e plasmáferese. Não há evidências quanto à melhor forma de delinear a imunossupressão de manutenção. Este artigo apresenta dois casos de SHF reativa pós-TxR que realizaram tratamento adjuvante com IVIG, obtendo bons resultados clínicos. Apesar da elevada morbimortalidade associada à SHF reativa após o TxR, o diagnóstico ágil e preciso, associado à instituição de terapia com IVIG adjuvante ao tratamento da doença desencadeante, foi uma estratégia eficaz em conter o processo.

Palavras-chave: Linfo-Histiocitose Hemofagocítica; Imunoglobulinas; Transplante de Rim.

Abstract
Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an infrequent and underdiagnosed condition caused by an overactive immune response, resulting in blood cells phagocytosis. After kidney transplantation (KTx), HLH is usually secondary (or reactive) to infectious and neoplastic processes and has a high mortality rate. No effective treatment is available for this condition. Usual procedures include detecting and treating the pathology triggering the immune system dysregulation, other than administration of intravenous human immunoglobulin (IVIG) and high doses of steroids, and plasmapheresis. The best protocol for maintenance immunosuppressive therapy is also unknown. This article presents two cases of post-KTx reactive HLH that underwent adjuvant IVIG treatment and obtained good clinical results. Despite the high morbidity and mortality associated with reactive HLH after KTx, the early and precise diagnosis and the administration of IVIG therapy along with the treatment of the triggering disease, was an effective strategy to control HLH.

Keywords: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Immunoglobulins; Kidney Transplantation.

Introdução
Síndrome hemofagocítica (SHF), linfo-histiocitose hemofagocítica ou síndrome de ativação macrofágica é uma condição infrequente, subdiagnosticada e grave, que tem por base a ativação excessiva da resposta imune, resultando em fagocitose das células sanguíneas. As manifestações clínicas incluem febre, heptoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.1,2,3,4 Após o transplante renal (TxR), a SHF está geralmente associada a processos infecciosos (76%) e neoplásicos (27%), sendo a imunossupressão excessiva um fator contributivo para a sua gênese.7,8,9 Há descrições na literatura acerca do uso de imunoglobulina humana...
(IVIG), corticoesteroides em altas doses e plasmaférese como terapia complementar na busca do controle da resposta inflamatória. Este relato apresenta dois casos de SHF reativa pós-TxR, os quais receberam IVIG como terapia adjuvante, obtendo boa resposta clínica.

Casos clínicos

Caso 1

EGNB, masculino, 41 anos, portador de doença renal crônica (DRC) terminal de causa indeterminada, foi submetido a TxR com doador falecido em 2010. Recebeu como imunossupressão de indução globulina antitimócito na dose de 6 mg por kg de peso e manutenção com tacrolimo e micofenolato sódico, evoluindo sem intercorrências até a alta hospitalar. Seguia em acompanhamento ambulatorial, evoluindo após 6 anos com linfopenia (1.018 células/mm³), que perdurou em progressiva (682 células/mm³), ocasião em que foi admitido com queixa de febre diária havia 2 semanas (38-39°C), acompanhada de diarreia aquosa de padrão não inflamatório. Negou perda ponderal. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, com palidez cutâneo-mucosa, ausculta cardiopulmonar sem alterações e heptoesplenomegalia palpável.

A investigação laboratorial evidenciou pancitopenia, alteração dos marcadores inflamatórios e disfunção renal (Tabela 1). As sorologias para HIV, hepatites virais B e C, Epstein-Barr vírus, parvovírus B19 e sífilis foram negativas. A tomografia de abdome confirmou heptoesplenomegalia homogênea. Pela persistência de febre sem etiologia definida e piora do quadro clínico-laboratorial, foi iniciada empiricamente antibioticoterapia com piperacilina-tazobactam e plasmaférese e IVIG na dose total de 2 gramas por kg de peso, assim como manutenção com tacrolimo, everolimo e prednisona, evoluindo sem intercorrências até a alta hospitalar.

Apesar da antibioticoterapia instituída, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória hipoxêmica e grave disfunção do exérteo pela septicemia, sendo necessário suporte ventilatório invasivo e terapia hemodialítica, respectivamente. Diante da gravidade clínica, foi instituída terapia adjuvante com IVIG endovenosa (2 gramas por kg de peso, dividida em 3 doses), além de redução da imunossupressão de manutenção (suspensão do micofenolato) e ampliação da terapêutica antimicrobiana empírica por meio da suspensão da piperacilina-tazobactam e início de meropenem, vancomicina e anfotericina B lipossomal. Após as medidas instituídas, houve melhora clínica e laboratorial progressiva (Tabela 1), havendo, inclusive, suspensão da terapia hemodialítica. Recebeu alta hospitalar após um mês de internamento, estável clinicamente, seguindo em acompanhamento ambulatorial sem novas intercorrências.

Caso 2

GBSA, feminino, 61 anos, DRC terminal por nefroesclerose hipertensiva, foi submetida a TxR com doador falecido em dezembro de 2015. Recebeu como imunossupressão de indução globulina antitimócito na dose total de 6 mg por kg de peso, 3 sessões de plasmaférese e IVIG na dose total de 2 gramas por kg de peso, assim como manutenção com tacrolimo, everolimo e prednisona, evoluindo sem intercorrências até a alta hospitalar.

Cerca de 1 ano após o TxR, foi admitida com tosse seca, febre baixa, hiporexia, astenia e poliartralgia havia 1 mês. Notava-se ainda perda ponderal de aproximadamente 6 quilos nesse período. Os exames prévios revelavam anemia e plaquetopenia (Tabela 1). Foi então internada para investigação, suporte clínico e elucidação diagnóstica.

À admissão, a paciente se apresentava febril, taquipneica, taquicárdica e hipocorada, ausculta pulmonar com crepitações em terço inferior do hemitórax direito e abdome com espaço de Traube maciço à percussão. Foi então iniciada antibioticoterapia com levofoxacino por suspeita diagnóstica de pneumonia adquirida na comunidade e procedida à investigação diagnóstica. Os exames admissionais revelaram persistência da bicitopenia descrita, além de hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. A função renal até então permanecia preservada. Ultrassonografia abdominal total realizada confirmou a presença de esplenomegalia homogênea. A paciente evoluiu com piora clínica progressiva (persistência da febre, taquicardia e hipotensão), sendo escalonado esquema antimicrobiano para piperacilina-tazobactam e posteriormente para meropenem devido à manutenção da resposta clínica insatisfatória. Dado o quadro de citopenias, procedeu-se à realização de mielograma duas semanas após o internamento, que revelou material hipercelular com representação típica das séries da hematopoeia, atividade macrofágica aumentada e medula com características reacionais (Figura 1),
sendo diagnosticada SHF secundária a um processo infecioso até então não elucidado. A mielocultura foi negativa. Concomitantemente, as dosagens de galactomannana que resultaram em positividade ascendente motivaram o início de terapia antifúngica específica para aspergilose com voriconazol. Diante do quadro descrito, foi optado por início de IVIG, 2 gramas por kg de peso, dividida em 3 tomadas, em associação à terapia específica, bem como redução da imunossupressão (suspensão do uso de everolimo e manutenção do tacrolimo e prednisona).

Após tais medidas, a paciente evoluiu com melhora expressiva do quadro clínico, redução dos valores laboratoriais de marcadores inflamatórios e melhora gradual da disfunção hematológica (Tabela 1).

Em vigência da melhora clínico-laboratorial descrita, a paciente intercorreu, após 40 dias de internamento, com quadro de broncoaspiração maciça, evoluindo com nova piora clínica e óbito uma semana após o evento.

**Discussão**

A SHF é uma desordem de elevada mortalidade (50% na primária, 10-15% na secundária), caracterizada pela resposta imune exacerbada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, com hiperativação...
Figura 1. Aspirado medular evidenciando hemofagocitose marcada pela seta (caso 2).

Macrofágica no sistema reticulo-endotelial (figado, baço e medula óssea), findando em incontrolável hemofagocitose.1,2,4 A SHF foi descrita pela primeira vez em 1952 por Farquhar e Claireaux como uma reticulose medular hereditária, sendo denominada de linfo-histiocitose hemofagocítica.5 Os primeiros 19 casos foram publicados em 1979 por Risdall et al.,10,12,14 dos quais 13 surgiram em contexto de pós-transplante renal, 1 por LES e 5 idiopáticos.4,5,10,12,14 Em 1985, surgiu a primeira descrição da doença associada a patologias reumatológicas por Hadchouel, sendo denominada de síndrome de ativação macrofágica.3,5 É uma condição subdiagnosticada, que deve sempre ser investigada em casos de citopenia febril com hepatoesplenomegalia. O retardo no diagnóstico leva à disfunção crítica multiorgânica e reduzida taxa de sobrevida (34% em 42 meses).7

A SHF pode ser de origem genética (primária), com herança autossômica ligada ao X, mais comum na infância, com incidência bastante variável na literatura (1 a 2,2 a cada 50.000 a 1.000.000 nascidos vivos) e sem predominância de sexo.1,2,5 Pode ser associada a imunodeficiências, como as síndromes de Chédiak-Higashi e Gricelli, bem como à doença linfoproliferativa ligada ao X. Os genes envolvidos estão relacionados a defeitos na ativação ou no efeito citotóxico das células NK.1,2,3,7,8,9,11

As formas secundárias podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum nos adultos. A média de idade descrita é de 50 anos, com proporção dos sexos variando entre 1,5 e 3,0 casos masculinos para 1 caso feminino. Associam-se a infecções (viral, fúngicas, bacterianas e parasitárias), drogas (metotrexato, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, anti-TNF-α, anti-CD52), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e doença de Kawasaki), neoplasias (linfomas) e estado de imunossupressão (transplante de órgãos sólidos).1,2,5,9,10,12,13,14,16

Em 1991, a Sociedade Internacional de Histiocitose propôs critérios diagnósticos, revisados em 2004, que compõe 8 itens, dos quais pelo menos 5 devem estar presentes (Quadro 1).1,2,6,8

Este estudo relata dois casos de SHF pós-TxR secundária a processos infecciosos com manifestação de, no mínimo, 6 critérios para ambos. Digno de nota, em ambos há indícios de intensa imunossupressão. O primeiro paciente evoluiu durante o seguimento ambulatorial com linfopenia em piora progressiva até o internamento, que flagrou a SHF. A segunda paciente era de alto risco imunológico e havia recebido como profilaxia para rejeição mediada por anticorpos terapia de indução com globulina antitimócito, além de plasmaférese e IVIG.

O diagnóstico da SHF pós-TxR representa um desafio, pois esses pacientes frequentemente apresentam fatores confundidores. Como exemplos, a pancitopenia e hipertrigliceridemia podem estar presentes como eventos adversos associados aos fármacos imunossupressores.10 Outra dificuldade é o diagnóstico diferencial com a sepse, levando ao atraso na descoberta da SHF e consequente piora do desfecho. Marcadores de pior prognóstico incluem idade superior a 30 anos, ausência de linfadenopatia, pancitopenia marcante, fosfatase alcalina, β2-microglobulina e bilirrubinas elevadas, bem como CIVD e hiperferritinemia acentuados.5

Na SHF pós-TxR, o objetivo geral do tratamento é controlar a reação excessiva do sistema imunológico e prevenir o dano multiorgânico, contexto no qual se torna imperativo tratar a condição clínica desencadeante.7 No entanto, a grave e rápida progressão da doença muitas vezes exige um tratamento adjuvante para conter a resposta inflamatória. Ainda não há consenso na literatura acerca da melhor terapia de suporte para SHF. Emmenegger e colaboradores relataram uma resposta de 59% com uso de IVIG, na dose de 1,6 g/kg por 3 dias, em pacientes com diferentes condições subjacentes (infecção, malignidade e lúpus eritematoso sistêmico), afirmando o potencial global dessa estratégia terapêutica, apesar do melhor perfil de ação no componente infeccioso (78% versus 39%).5,10,12,15,17 O principal fator preditivo descrito de boa resposta clínica foi a administração da terapia em até 2 dias do pico de ferritinemia.5,15 Outro estudo, realizado por Asci et al., relatou que, dos 13 pacientes com SHF pós-TxR analisados em seu estudo, 6 evoluíram com recuperação e receberam terapia com IVIG.10,13
Quadrado 1  Critérios da Síndrome Hemofagocítica

| Febre (> 38°C por pelo menos 7 dias) |
| Citopenias afetando 2 ou 3 linhagens (hemoglobina < 9,0g/dl; neutrófilos < 1.000/mm³; plaquetas < 100.000/mm³) |
| Esplenomegalia |
| Aumento dos triglicerídeos (> 265mg/dL) e/ou hipofibrinogenemia (< 150 mg/dL) |
| Aumento dos níveis de CD25 solúvel (> 2.400 U/mL) |
| Redução ou ausência da atividade das células natural killer |
| Evidência de hemofagocitose (medula, baço ou linfonodo) |

Para ambos os casos descritos em nosso estudo, a IVIG foi utilizada como tratamento adjuvante à antibioticoterapia de largo espectro e redução da imunossupressão de manutenção, sem doses adicionais de esteroides, obtendo bom controle da SHF. Como limitação deste estudo, não foi possível avaliar os níveis de CD25 solúvel, bem como a atividade das células natural killer, os quais são ferramentas úteis para avaliação dos pacientes sob suspeita de SHF, já que traduzem de forma direta o desbalanço entre a ativação e o autocontrole do sistema imunológico. A primeira reflete os elevados níveis do receptor da interleucina 2 (pró-inflamatória) que, por sua vez, tem impacto na proliferação das células apresentadoras de antígenos, linfócitos e histiócitos. A segunda denota a redução da capacidade citotóxica imune e consequente perda do controle proliferativo das células descritas, podendo esta ser também influenciada pelo estado de imunossupressão presente nos casos.

Conclusão

A SHF reativa pós-TxR é uma condição de elevada morbimortalidade, porém a instituição de terapia adjuvante com IVIG vem se mostrando uma estratégia eficaz. O diagnóstico rápido constitui aspecto fundamental para o adequado controle da SHF. Em alguns casos, é difícil afirmar se a própria imunossupressão levou ao desenvolvimento de SHF ou se a terapia imunossupressora favoreceu o surgimento de processos secundários que culminaram com a desordem inflamatória. Em nossos relatos, devido ao surgimento mais tardio da síndrome em relação ao TxR, fica mais plausível que as infecções tenham sido o cerne do problema.

Agradecimentos

Gostaríamos de fazer um agradecimento especial a toda a equipe que compõe o serviço de Transplante Renal do Hospital Geral de Fortaleza, bem como ao Centro de Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE).

Referências

1. Jobim M, Trota E, Pilcher O, Fernandes FB, Daut L, Jobim LF. Lin-fosthiocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaférese e gamaglobulina endovenosa. Rev AMRIGS 2010;54:72-6.
2. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. Arch Dis Child 2017;102:279-84.
3. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. Pediatr Rheumatol Online J 2017;15:5.
4. Kürsat S, Cağırgan S, Ok E, Unsal A, Tokar Y, Saydam G, et al. Haemophagocytic-histiocytic syndrome in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1058-60.
5. Ronchi Júnior I, Pietrovicz J, Nocera VB, Vasconcelos CN, Fouani MM, Lopes GL, et al. Síndrome hemofagocítica. Relato de caso. Rev Bras Clin Med (São Paulo) 2011;9:382-8.
6. Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo C, Serrano-Gayubo AK, Serna-Higueta LM, Zuluaga-Velencia G. Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in two kidney transplant patients. Nefrologia 2012;32:683-4.
7. Thomas W, Veer MV, Besser M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. Clin Med (Lond) 2016;16:432-6.
8. Briese E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. Br J Haematol 2016;174:175-87.
9. Filippone EJ, Farber JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update for nephrologists. Int Urol Nephrol 2016;48:1291-304.
10. Pontecelli C, Alberighi OD. Haemophagocytic syndrome--a life threatening complication of renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2623-7.
11. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. Nat Rev Rheumatol 2016;12:259-68.
12. Esmaiili H, Mostafidi E, Mehramuz B, Ardalan M, Mohajel-Shoja M. An update on renal involvement in haemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome). J Nephropathol 2016;5:8-14.
13. Marques ID, Caires RA, de Paula FJ, Nahas WC, David-Neto E. Rejection-triggered haemophagocytic syndrome in renal transplantation successfully treated with intravenous immunoglobulin. Clin Kidney J 2013;6:530-2.
14. Rouphael NJ, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007;7:814-22.
15. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. Swiss Med Wkly 2005;135:299-314.
16. Mahtat EM, Zine M, Alloua M, Kerbout M, Messaoudi N, Doghmi K, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating a T-cell rich B-cell lymphoma. BMC Hematol 2016;16:28.
17. Yaich S, Charfeddine K, Hsairi D, Zaghdane S, Kammoun K, Makni S, et al. BK Virus-associated haemophagocytic syndrome in a renal transplant recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25:610-4.