



Linfocitose Hemofagocítica em paciente com Tuberculose Genitourinária e HIV

LUIZ OTAVIO FARACO OLIVETO¹; ANDRE HERDY DE LIMA²; THAISSA MENDONÇA MOREIRA³; ISABELA CAMINHA FERRAZ VITELLI⁴; MONIQUE BARRETO SANTANA⁵

1. Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Introdução/Fundamentos

A Linfocitose Hemofagocítica (LHH) é uma síndrome rara, caracterizada por uma ativação persistente e descontrolada da imunidade celular, por meio de linfócitos T citotóxicos e *Natural Killer* (NK). Esses provocam uma secreção intensa de citocinas inflamatórias e ativação de macrófagos, gerando uma resposta inflamatória sistêmica grave com múltiplas disfunções orgânicas. Pode ser classificada em formas Primária (ou Familiar), quando associada a alguma desordem genética específica, e Secundária, quando desencadeada por uma desordem infecciosa, neoplásica ou autoimune[1].

A grande variabilidade de apresentações clínicas e a ausência de sinais ou sintomas de elevada especificidade para o seu diagnóstico tornam o diagnóstico da LHH um desafio, principalmente em vigência de sua rápida evolução e gravidade. Logo, em 2004, foram propostos critérios HLH-2004 pela Histiocyte Society, sendo atualmente a ferramenta mais validada para uso em adultos[1].

Objetivos

O relato a seguir tem como objetivo descrever o quadro de um paciente que evoluiu de forma grave com um quadro de LHH, no contexto de duas infecções altamente associadas à síndrome: a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a tuberculose extrapulmonar subclínica, atentando para importância e necessidade de elevado grau de suspeição desse diagnóstico de elevada morbimortalidade.

Relato do Caso

Paciente masculino, de 39 anos, soropositivo para o HIV em uso irregular de Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz, interna em enfermaria de Clínica Médica para investigação de lesão perianal dolorosa, de início há 3 meses, progredindo há 3 semanas com piora importante da dor e surgimento de hematoquezia e tenesmo. Apresentou perda ponderal de 7 kg no período. Nega tosse, dispneia, febre, diarreia, náuseas, vômitos, alterações urinárias ou neurológicas. Ao ser questionado, relata episódio de Tuberculose (TB) pulmonar tratada há 3 anos.

Ao exame físico, apresentava múltiplas lesões ulcerosas em margem anal externa com bordas bem delimitadas, de fundo limpo e exsudato transparente, extremamente dolorosas ao toque. Sem alterações nos exames cardiovascular, respiratório ou abdominal.

Exames laboratoriais iniciais evidenciaram pancitopenia (Hemoglobina 9,0 g/dL ; Leucograma 1750/μL ; Plaquetas 104.000/μL) e exame externo mostrou contagem de células CD4+ de 4 células/μL e Carga Viral para o HIV de 131.724 cópias/ml, há 8 meses. As devidas profilaxias para infecções oportunistas foram, então, iniciadas, com Sulfametoxazol com Trimetoprim e Azitromicina.

Após avaliação pela Proctologia, sugeriu-se que as úlceras perianais tinham aspecto muito sugestivo de etiologia herpética, sendo instituído tratamento com Aciclovir, com boa resposta. Foi também realizada Videocolonoscopia que mostrou grande fístula perianal com orifício interno no reto distal e cicatriz de úlcera em íleo terminal, entretanto, a biópsia da lesão apresentou resultado inconclusivo. À tomografia computadorizada (TC) foi possível evidenciar cicatriz pulmonar pelo quadro de TB prévio e abscesso perirretal de 2 cm, o que, associado ao surgimento de febre de 38° C levou ao início de antibioticoterapia com Ciprofloxacino e Metronidazol.

Contudo, apesar da melhora das úlceras perianais, houve pouca resposta à antibioticoterapia, e o paciente evoluiu com persistência da febre e instabilidade hemodinâmica. O escalonamento da antibioticoterapia para Piperacilina e Tazobactam não foi efetivo, e após 2 dias, novos exames laboratoriais evidenciaram disfunções importantes. Houve piora da pancitopenia, chegando a níveis de Hemoglobina de 6,0 g/dL, Leucograma de 190 /μL e Plaquetas de 25.000/μL. O surgimento de lesão renal aguda grave, com aumento de creatinina (Cr) para 4,5 mg/dl, associada à suspeita de Síndrome de Reconstituição Imune (SRI) motivou a suspensão da TARV no momento. Houve também sinais de hepatopatia, com hiperbilirrubinemia direta (BD 3,59 mg/dL), aumento de Fosfatase Alcalina e Transaminases (TGO 267 U/L, TGP 80 U/L) e aumento do INR (1,59), além do surgimento de esplenomegalia palpável.

Aventada, então, a hipótese de Linfocitose Hemofagocítica, realizaram-se novos exames, com base nos critérios HLH-2004, que mostraram hiperferritinemia acentuada (Ferritina 8.803 ng/ml), hipertrigliceridemia (400 mg/dL) e hipofibrinogenemia (130 mg/dL). Foi realizada também Biópsia de Medula Óssea, que mostrou, além de sinais de mielopatia pelo HIV, franca hemofagocitose (Figura 1). Optou-se pelo início imediato da terapia com Dexametasona 10 mg/dia e seguiu-se a investigação para a desordem que pudesse ter deflagrado a síndrome, com pesquisa para Citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), hepatites virais, culturas para bactérias e fungos, além de dosagem de Fator Antinuclear (FAN) e anticorpo anti-mitocôndria, as quais não identificaram doença em atividade.

A resposta clínica inicial foi significativa, e, após 5 dias, já encontrava-se afebril e estável hemodinamicamente. Descartada a hipótese de SRI, com o resultado de nova contagem de células CD4+ de 5 células/μL, foi reintroduzida TARV com novo esquema menos nefrotóxico (Darunavir, Ritonavir e Dolutegravir).

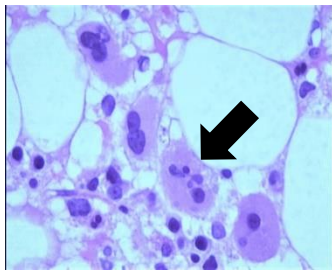


Figura 1. Biópsia de medula óssea evidenciando mielodisplasia e hemofagocitose (seta preta) – HE 400x

Apesar da melhora evolutiva de todos os parâmetros laboratoriais, continuou havendo deterioração progressiva da função renal, chegando a apresentar Cr de 7 mg/dl. Análise da urina evidenciou piúria, com nitrato positivo, hematúria monomórfica, proteinúria não nefrótica, com fração de excreção de sódio sugestiva de lesão tubular aguda. TC de abdome, mostrou dilatação de ureter esquerdo com hidronefrose, sem evidências de cálculos. Realizada, então ultrassonografia de vias urinárias, que confirmou a evidência de múltiplos pontos de estenose ureteral a esquerda, achado muito sugestivo de Tuberculose.

Assim, foi optado pela desobstrução mecânica das vias urinárias, por meio de instalação de cateter Duplo J e início da terapia empírica para TB, com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RIPE), após suspensão da TARV.

O paciente evoluiu, então, com recuperação progressiva da função renal, apresentando Cr de 1,7 mg/dl, e de todos os parâmetros inflamatórios e hematológicos. O isolamento do *M. tuberculosis* em urinocultura só foi obtido após a coleta de 6 amostras, confirmando, por fim, o diagnóstico. Após 4 semanas, foi introduzida nova TARV com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir (em dose dobrada).

Depois de 9 semanas de internação hospitalar, o paciente recebe alta, em uso de TARV, RIPE e as devidas profilaxias para infecções oportunistas, tendo obtido melhora de suas queixas proctológicas. Seguiu acompanhamento com a equipe de Clínica Médica e de Urologia, para manejo do Duplo-J, com posterior retirada do cateter após 3 meses.

Discussão

A LHH faz parte do grupo das histiocitoses e neoplasias das células de linhagem dendrítica. Inicialmente descrita em 1939 por Scott e Robb-Smith, foi encarada por muito tempo como uma desordem exclusivamente pediátrica [1]. Por esse motivo, a literatura médica ainda carece de estudos que tenham como alvo a população adulta e, tanto as ferramentas diagnósticas mais utilizadas como os protocolos de tratamento, foram em grande parte extrapolados dos dados obtidos de estudos com a população infantil. Entretanto, atualmente, estima-se que a população adulta represente aproximadamente 40% dos casos, sendo a idade média de acometimento 50 anos [1].

A forma sua forma primária classicamente manifesta-se na infância, enquanto sua forma secundária, mais comum em adultos pode ser relacionada a desordens diversas. Quando desencadeada por distúrbios autoimunes, pode utilizar-se o termo “Síndrome de Ativação Macrofágica”, e é classicamente associada à Artrite Idiopática Juvenil e à Doença de Still. Estima-se que 7% dos casos sejam relacionados a desordens reumatológicas. Já aproximadamente 27 % dos casos associam-se a neoplasias, sendo as hematológicas as mais frequentes [1].

Entretanto, mais de 50% dos casos de LHH secundária são deflagrados por causas infecciosas. A etiologia viral é a mais importante, correspondendo a 29% dos casos e o EBV é o patógeno mais frequente. A associação com CMV e HIV também é bem estabelecida. A relação com infecções bacterianas é comum, representando a 20 % dos casos de LHH secundária, com as bactérias do gênero *Rickettsia* e *Mycobacterium* correspondendo à maior parte dos relatos [1].

As teorias mais recentes sobre a fisiopatologia da LHH, sugerem que as formas primária e secundária têm mecanismos muito semelhantes. Ambas envolvem mutações que conferem uma perda da eficiência da imunidade celular mediada por linfócitos T CD8+ e NK, associadas à exposição a determinados antígenos, sejam eles infecciosos, neoplásicos ou autólogos. Essas alterações levam a uma dificuldade desses linfócitos em induzir a apoptose das células apresentadoras de antígenos e, dessa maneira, eliminar eficientemente o estímulo antigênico à inflamação e a produção de citocinas[1].

Altos níveis de citocinas inflamatórias são característicos da doença e estão associados a piores prognósticos. Sendo as mais comuns: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18, TNF- α e IFN- γ . Dentre elas, o IFN- γ parece ser a mais importante, motivo pelo qual terapias dirigidas a esse alvo vem sendo pesquisadas como novos possíveis tratamentos [1].

A diferença entre as formas primária e secundária, então, encontra-se na intensidade com que determinadas mutações conferem uma perda de função dessas células, de modo que, na forma familiar, há uma deficiência grave, ocasionando uma doença mais precoce, muitas vezes desencadeada por estímulos leves. Já na forma secundária, os alelos envolvidos conferem um prejuízo parcial a essa resposta imune, desencadeando a síndrome mais tardiamente, frequentemente em situações de imunossupressão ou com estímulos antigênicos mais acentuados [1].

Dessa maneira, entende-se que, no caso relatado, a coinfeção TB/HIV representa um cenário de alto risco para o desenvolvimento da síndrome, além de um grande desafio, dados os diversos diagnósticos diferenciais que podem apresentar-se de maneira bem semelhante nessa população, como sepse, infecções por germes oportunistas, neoplasias hematológicas e a Síndrome da Reconstituição Imune (SRI).

A apresentação clínica da LHH pode ser bastante variada. Entre os sinais e sintomas mais comuns estão febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, disfunção neurológica, alterações dermatológicas, sinais de disfunção hepática e coagulopatia[1].



16º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CLÍNICA MÉDICA 2021

EVENTO
HÍBRIDO
PRESENCIAL E VIRTUAL

6º Congresso Internacional de
Medicina de Urgência e Emergência

Já entre as alterações laboratoriais é possível encontrar citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, altos níveis de CD25, alterações na função hepática e elevação de marcadores de lesão hepatocelular ou colestática, hipofibrinogenemia atividade reduzida de células NK e hemofagocitose (achado histopatológico de hemácias, plaquetas, leucócitos ou fragmentos celulares no citoplasma de macrófagos) [1].

Entre os reagentes de fase aguda, a ferritina é a mais associada, provavelmente por ser primariamente armazenada nos macrófagos. Em crianças, valores acima de 10.000 µg/L, são 90% sensíveis e 98% específicos para a LHH familiar. Porém, estudos com a população adulta não identificaram um valor de ferritinemia que seja altamente específico para a LHH secundária, uma vez que valores maiores que 50.000 µg/L podem ser encontrados na vigência de disfunção hepática ou renal. Por outro lado, o valor preditivo negativo da ferritinemia normal é relevante[1].

A ferramenta mais utilizada para o estabelecimento do diagnóstico são os critérios HLH-2004 da *Histiocyte Society*. São eles: febre, esplenomegalia, citopenia de ao menos 2 linhagens, hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia, evidências de hemofagocitose, atividade de células NK reduzida ou ausente, ferritina > 500 µg/L, CD25 sérico ≥ 2.400 U/ml. São necessários 5 dos 8 critérios para o diagnóstico[1].

A terapia tem como objetivo a supressão do estado inflamatório e da resposta imune, interrompendo o círculo vicioso de hiperestimulação responsável pelas lesões orgânicas. A base do tratamento, são os agentes imunossupressores, como corticosteroides em altas doses, e mielossupressores, como imunoglobulina, ciclosporina, etoposídeo ou a combinação deles, estando indicados tanto para as formas primárias quanto secundárias. Nas formas primárias o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas é a medida curativa mais importante[2].

No caso da doença associada ao HIV, o uso de corticosteroides, associado ou não à imunoglobulina, é o tratamento de escolha, sempre associado a terapia antirretroviral. Já no caso da Tuberculose, a terapia específica para infecção frequentemente é o suficiente [2]. No caso apresentado, o entendimento de que ambas as infecções contribuíam para o surgimento e perpetuação do quadro, optou-se pela combinação de ambas as estratégias.

Pacientes coinfectados pelo HIV apresentam risco aproximadamente 25 vezes maior de desenvolver tuberculose após o contato primário. Na população geral, apenas 15% das pessoas apresentam-se com formas extrapulmonares, entretanto, na coinfeção TB/HIV, tal apresentação é mais comum. Estima-se que a forma urogenital seja a terceira apresentação extrapulmonar mais comum, após as formas pleural e ganglionar[3].

A apresentação mais clássica envolve o sistema coletor, sendo o envolvimento do parênquima renal, mais raro. O quadro clínico inicialmente é assintomático, podendo haver o achado incidental de hematúria microscópica ou

piúria. A elevação dos níveis de creatinina, pode se apresentar na presença de acometimento renal bilateral, glomerulonefrite, nefrite intersticial ou doença obstrutiva[4].

O diagnóstico é confirmado pela demonstração do bacilo na urina, através da microscopia óptica, cultura ou PCR (*polymerase chain reaction*), sendo geralmente necessária a coleta de 3 a 6 amostras, devido à baixa sensibilidade dos testes, principalmente se a terapia empírica houver sido iniciada, como no caso apresentado[4].

Exames de imagem também podem ser úteis. O padrão de estreitamentos e dilatações ureterais em série são típicos da etiologia, conforme descrito no caso [4].

Não há diferenças no tratamento em relação a forma pulmonar de TB, já que os agentes antituberculosos de primeira linha apresentam boa concentração urinária[4].

É importante ressaltar, também, a importância de se iniciar o tratamento antituberculoso antes da terapia retroviral, com o objetivo de evitar a SRI. Por esse motivo, ao iniciar o esquema RIPE, a TARV foi novamente suspensa, sendo reintroduzida após quatro semanas. O esquema escolhido para a reintrodução foi o esquema de primeira linha na ocasião, mas com a dose dobrada de Dolutegravir, com o intuito de contrabalancear o efeito redutor da concentração plasmática da droga, quando em usada em associação com a Rifampicina.

Conclusão

A Linfohistiocitose Hemofagocítica é uma desordem rara, mas de evolução muito rápida e potencialmente fatal. Seu diagnóstico pode ser um desafio, uma vez que seus sinais e sintomas são facilmente confundidos com diversas outras síndromes. Por esse motivo, na população adulta, principalmente em vigência de imunossupressão, o desenvolvimento de uma síndrome com sinais de atividade inflamatória intensa deve levar a essa suspeita.

A rapidez no diagnóstico e no início do tratamento da LHH e de suas causas deflagradoras são fundamentais para a obtenção de um bom desfecho, motivo pelo qual, apesar de sua baixa prevalência, é tão importante a realização e a maior divulgação de estudos a respeito dessa desordem de altíssima morbimortalidade.

Referências Bibliográficas

1. Al-Samkari, H.; & Berliner, N. **Hemophagocytic Lymphohistiocytosis**. Annual review of pathology, v. 13, p. 27-49, 2018
2. George M. R. **Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management**. Journal of blood medicine, v. 5, p. 69-86, 2014.
3. Pan American Health Organization. **TB/HIV Coinfection Regional Clinical Manual - 2017 Update**. Washington, D.C., PAHO, 2018.
4. Nzerue, C., Drayton, J., Oster, R., & Hewan-Lowe, K. **Genitourinary tuberculosis in patients with HIV infection: clinical features in an inner-city hospital population**. *The American journal of the medical sciences*, v. 320(5), p. 299-303, 2000.



16º CONGRESSO BRASILEIRO
DE CLÍNICA MÉDICA 2021

6º Congresso Internacional de
Medicina de Urgência e Emergência

Campinas, SP - 08 a 11 de outubro/2021

EVENTO
HÍBRIDO
PRESENCIAL E ONLINE