

Linfocitose hemofagocítica em paciente com tuberculose após transplante hepático: relato de caso

Gustavo de Sousa Arantes Ferreira^{1,2}, Mariana Laranjo Moreira², Andre Luis Conde Watanabe¹, Maria Clara Borges Murta², Gabriel Oliveira Nunes Caja¹, Clara Antunes Ferreira², Higor Pereira Pujoni², Carolina Fatima Couto¹, Fernando Marcus Felipe Jorge¹.

1-Instituto de Cardiologia do Distrito Federal
2-Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro

INTRODUÇÃO

A linfocitose hemofagocítica (LH) é uma síndrome caracterizada por um estado hiperinflamatório, decorrente de uma resposta imune excessiva, porém ineficaz. Ocorre estimulação contínua dos linfócitos TCD8+ e liberação descontrolada de citocinas, que provocam a infiltração de múltiplos órgãos por histiócitos e linfócitos ativados.

Pode ocorrer de forma primária, como desordem genética que acomete mais frequentemente crianças ou secundária a neoplasias, doenças autoimunes ou infecções diversas em paciente de todas as idades. A forma secundária, se detectada precocemente, apresenta melhor prognóstico.

Não existe uma manifestação clínica ou achado laboratorial específico que seja patognômico da doença. Clinicamente, a LH é caracterizada por febre e esplenomegalia. Laboratorialmente, por citopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, aumento dos níveis de CD 25 e diminuição ou ausência da atividade das células NK. Histologicamente pode caracterizar-se por hemofagocitose frequentemente detectada em biópsias esplênicas, de medula óssea ou de outros órgãos acometidos pela patologia.

O tratamento consiste no controle do evento causador, nas formas secundárias, e no uso de imunossupressores incluindo corticosteroides, etoposídeo e ciclosporina para suprimir a resposta imunológica exacerbada. Existem ainda relatos de transplantes hepáticos em casos de falência hepática aguda.

Relatamos o caso de um paciente em pós-operatório de transplante hepático que evoluiu com LH secundária à tuberculose disseminada, enquadrando-se em duas das principais categorias da LH em sua forma não vinculada à mutação genética.

RELATO DE CASO

Paciente de 52 anos, sexo masculino, submetido a transplante hepático por quadro de cirrose criptogênica, com encefalopatia e ascite, Child C e escore do MELD de 18. O procedimento foi realizado sem intercorrências, e o paciente recebeu alta no 12º dia de pós-operatório.

Dois meses depois, apresentou um quadro de pielonefrite complicada pela presença de cálculo obstrutivo ureteral. Foi então submetido a passagem de cateter duplo-J, após o qual evoluiu com febre persistente, anemia e leucopenia. Foi iniciada antibioticoterapia de amplo espectro e rastreamento de possíveis focos infecciosos.

O paciente apresentou rebaixamento de nível de consciência, piora respiratória e hemodinâmica, com necessidade de intubação orotraqueal, ventilação mecânica e infusão de drogas vasoativas. O resultado da biópsia de medula óssea demonstrou presença de hemofagocitose intensa, o paciente apresentava 6 dos 8 critérios diagnósticos de LH.

Tratamento com dexametasona e etoposídeo foi iniciado. A cultura do líquido cefalorraquidiano foi positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, e tratamento com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol foi iniciado. O paciente não apresentou melhora do quadro neurológico e evoluiu para óbito vinte dias após o início do tratamento para Tuberculose.

DISCUSSÃO

A LH é uma síndrome de resposta inflamatória exacerbada que pode acometer pacientes imunossuprimidos, usuários de drogas como a Fenitoína e a Carbamazepina, portadores de infecções diversas, especialmente as virais, doenças inflamatórias como Lupus e artrite reumatóide e neoplasias. Existem relatos de hemofagocitose em pacientes com tuberculose, mas além de raros, estão frequentemente associados à imunossupressão. Os agentes causais podem ser difíceis de serem diagnosticados. Apesar da exuberante resposta inflamatória, comumente o inóculo apresenta-se em níveis pouco elevados. Paradoxalmente, a intensidade dos achados clínicos algumas vezes é exacerbada com o início dos antibióticos, no caso da tuberculose, em uma situação similar às reações de Jarisch-Herxheimer. No entanto, há uma rápida resposta clínica com remissão da doença. O diagnóstico precoce tem impacto direto no prognóstico dos pacientes e, por esse motivo, é recomendado considerar a presença de tuberculose em pacientes com choque inexplicado pois trata-se de uma potente causa de LH em pacientes críticos. Existem relatos à favor da monitorização de TB em pacientes com LH e profilaxia ou tratamento completo para os pacientes com alto risco e sem confirmação diagnóstica. Quando não instituído rapidamente o tratamento, a mortalidade é elevada, sendo próxima de 95%. Existem estratégias terapêuticas diversas com o objetivo de reduzir a intensidade da resposta inflamatória. Recentemente, foi descrita uma associação de etoposídeo, dexametasona, metotrexato intratecal e hidrocortisona com o objetivo de diminuir as taxas de remissão terapêuticas que ainda configuram-se elevadas. Embora existam relatos prévios de LH secundária à tuberculose disseminada e LH em pacientes imunossuprimidos após transplante hepático, este é o primeiro relato na literatura de LH secundária a infecção por tuberculose em paciente após o transplante hepático. Sabendo que a LH pode apresentar desfechos satisfatórios quando detectada e tratada precocemente, é fundamental a divulgação do relato destes casos pouco comuns para auxiliar no diagnóstico precoce de pacientes acometidos por esta doença.

Referências:

- Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. Janka, G. *Klin Padiatr.* 2009;221:278–285.
- Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. La Rosee P, Horne AC, Hines M, *et al.* *Blood.* 2019;133(23):2465-2478.
- Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. Alvia S, Naqvib A. *LymphoSign Journal.* 2018;5:1–15.
- HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Henter JI, Horne AC, Arico M, *et al.* *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–131.
- Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, *et al.* *Lancet Infect Dis.* 2006;6:447–454.
- Life-threatening hemophagocytic syndrome related to *Mycobacterium tuberculosis*. Claessens YE, Pene F, Tulliez M, *et al.* *European Journal of Emergency Medicine.* 2005;13:172–174.
- Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection. Hui YMT, Pillinger T, Luqmani A, *et al.* *BMJ Case Rep.* 2015;DOI:10.1136/bcr-2014-208220.
- Hemophagocytic syndrome after living donor liver transplantation: a case report with a review of the literature. Iseda N, Yoshizumi T, Toshima T, *et al.* *Surgical Case Reports.* 2018;4:101.