



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM A ASSOCIAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL/LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ÁREA ENDÊMICA NO NORTE DE MINAS GERAIS

Autores: GABRIELA CALDEIRA DE FARIA SANTIAGO, SÍLVIO FERNANDO GUIMARÃES DE CARVALHO, JAMILLE FERNANDES LULA, MARIANA SALES OLIVEIRA

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é um crescente problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A incidência global anual é estimada em 200.000 a 400.000 novos casos com taxa de letalidade de até 10% (ALVAR *et al*, 2012). Ela integra o grupo das doenças tropicais negligenciadas de grande relevância no mundo, afetando as populações mais marginalizadas e contribuindo para perpetuar os ciclos de pobreza e exclusão social.

A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome hemofagocítica (SHF) apresenta um grande desafio diagnóstico e terapêutico, compreendendo duas formas diferentes, às vezes de difícil distinção. Uma forma primária ou genética, também chamada linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e uma forma secundária ou adquirida (HENTER *et al*, 1998).

Um número crescente de HLH secundária tem sido relatado associado a infecções tropicais, sendo a LV o principal desencadeador (CANÇADO *et al*, 2013). Esse fato destaca a necessidade de investigação de HLH secundária em regiões endêmicas para a LV.

A síndrome hemofagocítica, infelizmente, não é suspeitada na maioria dos casos quando se apresenta associada à LV, podendo causar morte precoce em consequência do sub-reconhecimento. Ela pode ser inaparente e curar com a terapia antiparasitária da leishmaniose, entretanto, se isto não ocorrer, a terapia imunossupressora deve ser instituída imediatamente, procurando evitar o desfecho fatal.

Desta forma, torna-se cada vez mais desafiador a caracterização do perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com esta associação em áreas endêmicas de LV. A região norte do estado de Minas Gerais é uma área de transição entre o Sudeste e o Nordeste do Brasil, sendo área endêmica para a LV.

Até dezembro de 2012 haviam sido descritos na literatura 45 casos pediátricos de síndrome hemofagocítica associada à leishmaniose visceral.

Este estudo teve por objetivo identificar a frequência e descrever o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral/linfo-histiocitose hemofagocítica admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo de série de casos de pacientes com associação entre leishmaniose visceral e linfo-histiocitose hemofagocítica.

O estudo foi conduzido no Hospital Universitário Clemente de Faria (HUCF) da Universidade Estadual de Montes Claros. Trata-se do único hospital de referência para tratamento de doenças infectocontagiosas em toda a região norte de Minas Gerais, incluindo a leishmaniose visceral.

A fonte dos dados foram os prontuários de crianças com idade entre zero e 12 anos de idade, admitidas no HUCF no período de janeiro de 2012 a junho de 2017, com diagnóstico de leishmaniose visceral em qualquer momento durante a hospitalização.

Foram descritas as seguintes variáveis demográficas: idade, sexo e procedência (rural ou urbana). As variáveis clínicas foram: febre, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, hemorragia, icterícia, edema, estado nutricional, presença de coinfeções, tempo de evolução da doença e condições de alta. As variáveis laboratoriais foram representadas pelo hemograma, contagem de plaquetas, atividade de protrombina, proéina C reativa (PCR), pesquisa de imagens de hemofagocitose, exame direto do aspirado de medula óssea e os testes rápidos para LV (Kalazar Detect® e IT Leish®). Ainda foram dosadas: bilirrubinas, transaminases, amilase, lipase, ureia, creatinina, triglicérides, ferritina, proteínas totais e frações.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Montes Claros, Processo nº 2050 e a autorização da instituição para a coleta dos dados.

Resultados e Discussão

Foram estudados 39 (15,1%) casos de uma coorte retrospectiva de 258 crianças internadas entre janeiro 2012 a junho de 2017. Procedentes de áreas urbanas 31/39 (79,5%). Idade média de $2,86 \pm 2,08$ anos, sendo 21/39 (53%) masculinos. Média do peso de $14,03 \pm 5,96$ kg. Principais sinais e sintomas, febre (100%), hepatoesplenomegalia (100%), palidez cutaneomucosa (82,5%), edema (38,5%), sangramento (25%) e icterícia (7,5%). Transfusões realizadas em 19/39 (48,71%) pacientes. Os achados laboratoriais mostraram níveis baixos de hemoglobina $6,82 \pm 1,36$ g/dL, leucócitos $3,722 \pm 1,472$ /mm³, neutrófilos 1.161 ± 671 /mm³, plaquetas 58.384 ± 30.536 /mm³, atividade de protrombina $73,65 \pm 17,81$ %. Níveis elevados de ferritina 1.497 ± 1.550 ng/dL, triglicérides $404,71 \pm 230,77$ mg/dL, PCR $64,06 \pm 45,73$ mg/L, TGO $245,58 \pm 380,53$ UI/L, TGP $110,33 \pm 177,79$ UI/L, bilirrubina total $0,75 \pm 0,72$ mg/dL, direta $0,35 \pm 0,46$ mg/dL, indireta $0,39 \pm 0,33$ mg/dL. Proteínas totais $6,47 \pm 1,33$ g/dL, albumina $2,98 \pm 0,47$ g/dL, globulinas $3,59 \pm 1,00$ g/dL, creatinina $0,49 \pm 0,14$ mg/dL, ureia $21,81 \pm 7,09$ mg/dL, amilase $42,10 \pm 22,54$ UI/L, lipase $32,23 \pm 25,68$ UI/L. Hemofagocitose identificada em 16/37 (43,24%) pacientes. Exame direto para LV positivo em 26/37 (70,27%). Todos curaram. Tempo médio entre início dos sintomas e admissão foi $23,72 \pm 22,84$ dias. Febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia estiveram presentes em todos os participantes. A média de internação foi $17,74 \pm 5,7$ dias (variando de 7 a 29 dias) (Gráfico 1).

A idade predominante dos casos foi abaixo dos dois anos de idade, o que está de acordo com outros estudos (SCALZONE *et al*, 2016; GANGANIERE *et al*, 2000). A média de peso encontrada não revelou tendência ou risco de desnutrição, diferentemente do que tem se observado em alguns estudos sobre a LV (MALAFAIA, 2010), e houve ligeiro predomínio do sexo masculino, concordante com os estudos de Daher *et al* e Scalzone *et al*. Quanto à procedência dos participantes, a maioria absoluta dos casos habitava a zona urbana das cidades, confirmando o processo de urbanização da LV que tem ocorrido a partir de 1980 (WERNECK, 2017) (Gráfico 1).



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

A HLH relacionada à LV é considerada uma associação rara na infância, com menos de 50 casos relatados pela literatura até 2012 (RAJAGOPALA *et al*, 2008). Entretanto, a prevalência encontrada no Brasil foi alta. Daher *et al*, em uma área endêmica no Nordeste do país, encontraram 35 pacientes pediátricos com HLH entre os 127 (27,5%) participantes com LV.

O presente estudo, até a mais recente revisão bibliográfica sobre o tema, é o que apresenta o maior número de casos relatados, com prevalência de 15,1%.

As alterações descritas estão de acordo com vários outros estudos que tratam deste tema, como cita Hentel *et al*. Os achados mais típicos do HLH são febre, hepatoesplenomegalia e citopenias. Outros achados comuns incluem hipertrigliceridemia, coagulopatia com hipofibrinogenemia, disfunção hepática, níveis elevados de ferritina e transaminases séricas e sintomas neurológicos que podem estar associados à hiperproteinemia do líquido espinal e pleocitose moderada (HENTER *et al*, 1998; VISENTIN, 2013).

Conclusão

HLH associada à LV na infância, em áreas endêmicas, não é rara e deve ser sempre lembrada, considerando que é uma condição potencialmente fatal. Este dado chama a atenção para a necessidade de se pensar em HLH desencadeada por LV, principalmente em pacientes com evolução não satisfatória durante o tratamento específico. Vale ainda enfatizar que a semelhança clínica e do hemograma entre as duas entidades (febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia) frequentemente dificulta e atrasa o diagnóstico e consequentemente o tratamento, o que reforça a necessidade de os profissionais médicos que prestam assistência nestas áreas estarem preparados para a suspeição diagnóstica diante do quadro clínico e laboratorial que caracterizam LV/HLH.

Agradecimento

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela concessão de Bolsa de Iniciação Científica, ao Hospital Universitário Clemente de Faria e à Universidade Estadual de Montes Claros.

Referências

- ALVAR, J. *et al*. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**. 2012; 7(5): e35671. Disponível em <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>> Acesso em 26 de setembro de 2018.
- CANÇADO, G.G. *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis in late adulthood. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. 2013, Mar;88(3):575-7. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592544/>> Acesso em 25 de setembro de 2018.
- DAHER, F. E *et al*. Hemophagocytic Syndrome in Children with Visceral Leishmaniasis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 2015, Dec.: V 34, N 12.
- GAGNAIRE, M.H.; GALAMBRUN, C.; STEPHAN, J.L.; Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children—a series of 12 cases. **Pediatrics**. 2000 Oct;106(4):E58. Disponível em <<http://pediatrics.aappublications.org/content/106/4/e58>> Acesso em 30 de setembro de 2018.
- HENTER, J.I. *et al*. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Hematology/oncology clinics of North America**. Apr;12(2):417-33, 1998. Acesso em 25 de setembro de 2018.
- HENTER, J.I. *et al*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Pediatr Blood Cancer**. 2007 Feb, 48(2):124-131. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.21039>> Acesso em 29 de setembro de 2018.
- MALAFAIA, G. Leishmaniose visceral e desnutrição: uma relação ainda muito negligenciada. Carta ao Editor. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 43, n. 4, p.478-479, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n4/a33v43n4.pdf>> Acesso em 30 de setembro de 2018.
- RAJAGOPALA, S. *et al*. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review. **The Journal of infection**. 2008 May;56(5):381-8.
- SCALZONE, M. *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. **J Infect Dev Ctries**. 2016, 10(1):103-108. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/292589817_Hemophagocytic_lymphohistiocytosis_and_visceral_leishmaniasis_in_children_Case_report_and_systematic_review_of_literature> Acesso em 27 de setembro de 2018.
- VISENTIN, S.; BAUDESSON DE CHANVILLE, A.; LOOSVELD, M. Infantile visceral leishmaniasis, an etiology of easily curable hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. **Arch Pediatr**. 20:1225-1229, 2013. Acesso em 29 de setembro de 2018.
- WERNECK, G. Visceral leishmaniasis no Brasil: where are we going? **BSTM. Brazilian Society of Tropical Medicine**. Publicação: 12 de Dezembro de 2017. Disponível em <<http://www.sbmt.org.br/porta/visceral-leishmaniasis-in-brazil-where-are-we-going/?lang=en>> Acesso em 28 de setembro de 2018.

Approvado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Montes Claros, Processo nº 2050

Gráfico 1. Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes.



FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

