

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA COM RECORRÊNCIA FAMILIAR E INVESTIGAÇÃO GENÉTICA INCONCLUSIVA: RELATO DE CASO

JOÃO TAKEUCHI¹; MARCELA RODRIGUES NUNES¹; VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ²; BRUNA VENHOLD PICOLO¹; CARLA GRAZIADIO¹; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN¹; BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA¹
email: joaopedropaztakeuchi@gmail.com

1 - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE.
2 - HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Hemofagocítica (SH) Familiar é uma condição genética, rara, classicamente de herança autossômica recessiva, que causa desregulação da atividade leucocitária e consequente infiltração e lesão visceral.

A SH pode acometer múltiplos sistemas e se apresentar de modo heterogêneo. Assim, para estabelecer esse diagnóstico deve-se seguir critérios clínico-laboratoriais bem consolidados (vide **Quadro 1**)¹.

Ainda assim, existem casos em que não é identificada etiologia para o quadro, dificultando o prognóstico e aconselhamento genético. Devido a tais desafios, descrevemos um caso de indivíduo com SH familiar sem diagnóstico etiológico após extensa investigação molecular, seguindo as recomendações *CARE Statement*², após consentimento e assentimento.

O diagnóstico de HLH pode ser estabelecido se um dos dois critérios abaixo for cumprido:
(1) Um diagnóstico molecular consistente com HLH
(2) Critérios diagnósticos para HLH preenchidos (cinco dos oito critérios abaixo)
(A) Critérios diagnósticos iniciais (a serem avaliados em todos os pacientes com HLH)
• Febre
• Esplenomegalia
• Citopenias (afetando ≥2 de 3 linhagens no sangue periférico):
◦ Hemoglobina <90 g/L (em lactentes <4 semanas: hemoglobina <100 g/L)
◦ Plaquetas <100 × 10⁹/L
◦ Neutrófilos <1,0 × 10⁹/L
• Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia:
◦ Triglicerídeos em jejum ≥3,0 mmol/L (≥265 mg/dL)
◦ Fibrinogênio ≤1,5 g/L
• Hemofagocitose na medula óssea ou baço ou linfonodos
• Ausência de evidência de malignidade
(B) Novos critérios diagnósticos
• Atividade de células NK ausente ou reduzida (de acordo com referência laboratorial local)
• Ferritina ≥500 µg/L
• CD25 solúvel (receptor solúvel de IL-2) >2.400 U/mL

Quadro 1: Critérios diagnósticos de SF. Adaptado por Henter et al, 2007.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, natural de Santa Catarina, 8 anos, foi avaliada pela equipe de Genética Clínica por hipertermia persistente e hepatoesplenomegalia durante internação hospitalar em um centro terciário de Porto Alegre, RS.

Desde os 6 anos, foi submetida a múltiplas internações para manejo de infecções respiratórias, urinárias, cutâneas e otite média supurativa. Foram 14 intercorrências, sendo identificados em 6 ocasiões patógenos atípicos.

Nessa odisséia, ainda no estado de origem, foi identificada esplenomegalia leve e foi realizada biópsia de medula, que identificou esparsos histiócitos intersticiais. Também foi verificada anemia microcítica e hipocrômica, leucopenia, hipertrigliceridemia e aumento de ferritina, permitindo o diagnóstico de SH. Não houve acesso à imunofenotipagem de células CD25 ou avaliação de atividade de NK.

A paciente é a terceira filha de um casal jovem, hígido e não consanguíneo; o irmão mais velho faleceu aos 7 anos, após 4 anos de sintomas por SH (recebeu transplante de medula óssea da probanda) e o irmão mais novo faleceu aos 7 meses, após 1 mês de evolução de SH. O irmão mais velho foi submetido ao Sequenciamento Completo do Exoma (WES), que não evidenciou achados que explicassem o quadro.

A probanda foi submetida ao Sequenciamento Completo do Genoma (WGS), que também não identificou achados relevantes. A síntese dos achados clínicos, familiares e laboratoriais pode ser vista no heredograma (Figura 1).

Considerando a possibilidade de doenças metabólicas como a Intolerância à Proteína Lisínúrica (IPL) foi realizada cromatografia líquida de alta performance (em inglês, HPLC) em urina e em sangue, além de perfil de acilcarnitinas, atividade de quitotriosidase, beta-glicosidase e esfingomelinase que não identificaram alterações.

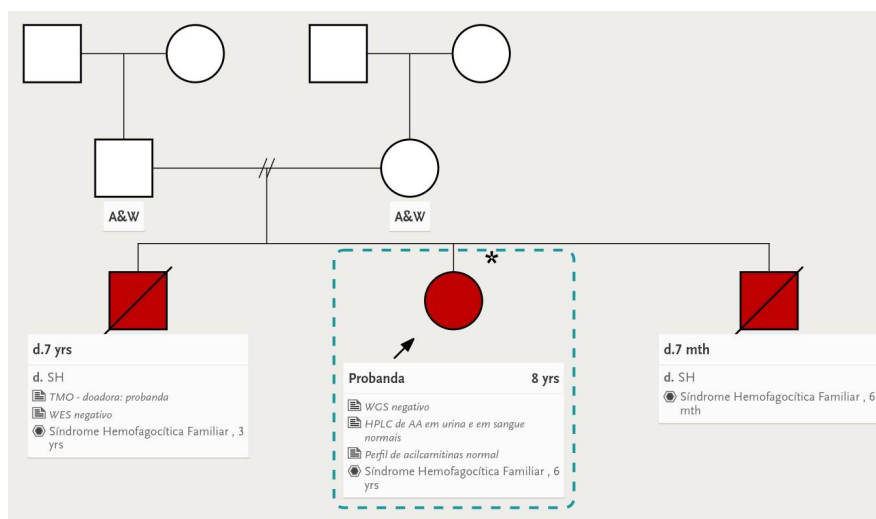


Figura 1: Heredograma do caso descrito. Elaborado pelos autores.

No momento, a paciente está em uso de ciclosporina e glicocorticoides, apresentando neuropatia periférica e fácies cushingoide toleráveis; além de apresentar alta carga de doença — o que vem repercutindo negativamente em sua saúde mental. Aos 10 anos, foi submetida a Transplante de Medula Óssea (TMO).

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

O caso descreve a ocorrência de SH familiar recorrente em três irmãos, sugerindo herança recessiva, mas sem identificação de causa molecular apesar de investigação genômica avançada.

Em cerca de 10% dos casos é possível identificar uma clara causa monogênica para o fenômeno, tipicamente por alterações do processo de degranulação linfocitária. Nesses casos, a SH familiar é majoritariamente explicada por variantes que geram perda de função em *PRF1*, *STX11*, *STXBP2*, ou *UNC13D* ou ganho de função no *STXBP2*. Este achado molecular é inclusive um dos critérios considerados para o diagnóstico de SH, embora não seja obrigatório.

Apesar da maioria dos achados moleculares causais serem identificados no WES, existem relatos de variantes patogênicas intrônicas profundas no gene *UNC13D*; logo, apesar de não ter sido diagnóstico no caso relatado, em outros casos o WGS pode ser de interesse clínico³.

Entre os diagnósticos diferenciais, destaca-se a IPL, uma doença metabólica tratável, autossômica recessiva, que pode mimetizar SH. Essa hipótese foi excluída através de exames metabólicos e análise molecular⁴.

Assim, descrevemos um caso de SH familiar, com recorrência entre irmãos e sem causa definida, mesmo após ampla investigação etiológica. O relato reforça os desafios diagnósticos em doenças imunológicas raras e que, apesar dos avanços, ainda ocorrem casos sem etiologia conhecida.

Referências 1- HENTER, Jan-Inge et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, v. 48, n. 2, p. 124-131, 2007.
2- RILEY, D. et al. CARE 2013 explanations and elaborations: reporting guidelines for case reports. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 89, 2017.
3 - GADOURY-LEVESQUE, Vanessa et al. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders. *Blood advances*, v. 4, n. 12, p. 2578-2594, 2020.
4 - SEBASTIO, Gianfranco; SPERANDEO, Maria P.; ANDRIA, Generoso. Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on a multisystem disease. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2011. p. 54-62.