

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES - HUCAM**

**REILA FREITAS SILVA**

**RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA  
À DENGUE**

**VITÓRIA - ES**  
**Novembro de 2018**

**REILA FREITAS SILVA**

**RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA  
À DENGUE**

Monografia apresentada ao Programa de  
Residência Médica em Pediatria do  
Hospital Universitário Cassiano Antonio  
Moraes, como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Residente em  
Pediatria pela Universidade Federal do  
Espírito Santo

Orientadora: Dra. Leticia Alves Vervloet

**VITÓRIA – ES**  
**Novembro de 2018**

## LISTA DE ABREVIACOES

AAS - ÁCIDO ACETILSALICILICO  
AINES - ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES  
ALT - ALANINA AMINOTRANSFERASE  
AST - ASPARTATO TRANSAMINASE  
CEP – COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA  
CIVD - COAGULOPATIA INTRAVASCULAR DISSEMINADA  
CKMB – CREATINOFOSFOQUINASE FRAÇÃO MB  
CMV - CITOMEGALOVÍRUS  
CPK- CREATINOFOSFOQUINASE  
DSS - SÍNDROME DO CHOQUE DA DENGUE  
EAS - ELEMENTOS ANORMAIS DO SEDIMENTO OU URINA TIPO 1  
EBV - VÍRUS EPSTEIN-BARR  
FEL - LINFOHISTIOCITOSE ERITROFAGOCTICA FAMILIAR  
FHD - FEBRE HEMORRÁGICA DA DENGUE  
FHLH - FORMA PRIMÁRIA FAMILIAR  
FRIBRIN – FRIBRINOGENO  
GGT - GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE  
HAV – VÍRUS DA HEPATITE A  
HIV – VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA  
HLH - LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA  
HUCAM - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTNIO MORAES  
IFN-  $\gamma$  - INTERFERON GAMA  
IGM - IMUNOGLOBULINA M  
IL - INTERLEUCINAS  
LDH - LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE  
LES - LÚPUS ERITEMATOSO SISTMICO  
NK – CÉLULAS NATURAL KILLER  
PCR - PROTEÍNA C REATIVA  
RET- RETICULÓCITOS  
SNC - SISTEMA NERVOZO CENTRAL  
TG – TRIGLICERÍDEOS  
TGO - TRANSAMINASE GLUTÂMICO- OXALACÉTICA  
TGP - TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA  
TNF-A – FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA  
UPA- UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO  
VAHS - SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA A VÍRUS  
VDRL - *VENEREAL DISEASE RESEARCH LABORATORY*  
VHH8 - HERPES VÍRUS HUMANO 8

## **TABELAS E FIGURAS**

### **TABELAS:**

**TABELA 1.** CLASSIFICAÇÃO E PRINCIPAIS GATILHOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA (HLH)

**TABELA 2.** ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA (HLH) PRIMÁRIA

**TABELA 3.** CAUSAS MAIS COMUM DE LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA (HLH) SECUNDÁRIA

**TABELA 4.** CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE HLH (HLH-2004)

**TABELA 5.** SINAIS DE ALARME DA DENGUE

### **FIGURAS:**

**FIGURA 1.** CITÓLISE DE CÉLULAS-ALVO POR LINFÓCITOS T E CÉLULAS NK

**FIGURA 2.** HISTÍOCITOS COM FAGOCITOSE DE ERITRÓCITOS E PLAQUETAS

**FIGURA 3.** VÁRIAS CÉLULAS SENDO FAGOCITADAS

**FIGURA 4.** RESPOSTA IMUNE NORMAL E RESPOSTA IMUNE DESCONTROLADA DURANTE HLH

**FIGURA 5.** HISTIOCITOS E MACRÓFAGOS ATIVADOS - ATIVIDADE HEMOFAGOCITÁRIA

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.1. Definição .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2. Classificação e Etiologia.....</b>	<b>8</b>
2.1.2.1. Forma primária.....	10
2.1.2.2. Forma secundária.....	12
<b>2.1.3. Epidemiologia.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1.4. Fisiopatologia.....</b>	<b>14</b>
2.1.4.1 Mecanismos imunopatológicos.....	14
2.1.4.2 Mecanismos Genéticos.....	16
<b>2.1.5 Linfocitose hemofagocítica (HLH) e infecções</b>	
<b>virais.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.6. Diagnóstico.....</b>	<b>19</b>
2.1.6. 1. Clínico.....	19
2.1.6.2. Laboratorial.....	19
2.1.6. 3. Histológico.....	21
2.1.6.4. Critérios diagnósticos de HLH.....	22
2.1.6.5. Estudos moleculares confirmados por HLH.....	23
<b>2.1.7. Tratamento.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2. DENGUE.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Definição.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Epidemiologia.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3. Quadro clínico.....</b>	<b>26</b>
2.3.1. Fase febril.....	26
2.3.2. Fase crítica.....	26
2.3.2. Fase de recuperação.....	30
<b>2.3. ASSOCIAÇÃO DA DENGUE COM LINFOHISTIOCITOSE</b>	
<b>HEMOFAGOCÍTICA (HLH).....</b>	<b>30</b>
2.3.1. Diagnóstico da HLH na dengue.....	31
<b>3 OBJETIVO.....</b>	<b>32</b>
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
<b>5. CASO CLÍNICO.....</b>	<b>34</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>41</b>
<b>9. APÊNDICES.....</b>	<b>46</b>
<b>10. ANEXO.....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome hemofagocítica ou linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma doença agressiva caracterizada por ativação imune excessiva e muitas vezes são confundidas com sepse e disfunção multiorgânica, com alta taxa de mortalidade (ANSUINI et al., 2013). É subdividida em: primária quando associada a um distúrbio genético; e secundária, quando não há uma mutação genética conhecida, mas ocorre devido a algum gatilho como infecção, doença autoimune, neoplasia e etc. Nos últimos anos a infecção pelo vírus da dengue está sendo reconhecida como um desencadeante de HLH (JANKA, 2007; MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017).

A dengue é considerada a doença de transmissão vetorial com o maior crescimento no mundo e sua incidência aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. Ocorre em 128 países, com cerca de quatro bilhões de pessoas em risco (BRADY et al., 2012). Trata-se de uma doença aguda, infecciosa, não contagiosa, sistêmica e de etiologia viral, causada por quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV2, DENV-3 e DENV-4). O vírus é transmitido pelo *Aedes aegypti* (vetor primário), que se encontra distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas (HALSTEAD, 1997).

No Brasil, o cenário da dengue teve mudanças significativas ao longo das últimas décadas, destacando-se o crescimento alarmante no número de pessoas acometidas em uma sucessão de epidemias associadas à introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do agente etiológico e crescente proporção de pacientes acometidos pela forma grave da doença. Entre 2000 e 2015, a taxa de incidência aumentou em 184,3% (contrariando a tendência de decréscimo da carga de doenças transmissíveis no Brasil) e a taxa de mortalidade aumentou 500%, passando de 0,04 a 0,24 óbitos por 100.000 habitantes (ARAÚJO et al., 2015).

A identificação precoce dos casos de dengue é de vital importância para a tomada de decisões e implantação de medidas de maneira oportuna e, o

manejo clínico dos casos, visa principalmente evitar a ocorrência de óbitos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A infecção pelo vírus dengue pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde doença febril auto-limitante para choque com risco de vida (KOSHY et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Menos de 2% dos pacientes com dengue apresentam as formas graves da doença, que são classicamente a febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome do choque da dengue (DSS) (AVIRUTNAM et al., 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Mas, nos últimos anos, houve aumento de relatos de manifestações atípicas, algumas com grave evolução, inclusive associados a HLH (KOSHY et al., 2016). O objetivo deste trabalho é descrever um caso de HLH secundária a Dengue.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. LINFOHISTIOCILOSE HEMOFAGOCÍTICA**

### **2.1.1. Definição**

Linfocitose hemofagocítica (HLH) trata-se de uma doença sub-diagnosticada, onde acontece uma resposta inflamatória sistêmica grave e exagerada de ativação imune, que pode levar a morte. Ocorre como uma doença familiar ou esporádica, e está associada a várias condições, tais como doenças hereditárias (destacando as imunodeficiências), neoplasias, terapia imunossupressora pós-transplante, doenças auto-imunes e infecções (DUBUC et al., 2015; MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017; ROSADO e KIM, 2013; SCHRAM e BERLINER, 2015).

A linfocitose hemofagocítica também é conhecida como “síndrome da ativação macrófaga”. E, é chamada de "síndrome hemofagocítica reativa" quando está associada a artrite idiopática juvenil ou outras doenças reumatológicas. Outros termos também são utilizados, mas em menor frequência como: histiocitose hemofágica e linfocitose eritrofagocítica familiar (FEL). Quando associada a vírus, também pode ser chamada de síndrome hemofagocítica associada a vírus (VAHS) (MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017).

### **2.1.2. Classificação e Etiologia**

A doença é classificada como primária, quando associada a um distúrbio genético; e secundária, quando geralmente não há uma mutação genética conhecida, mas há um gatilho, como doenças auto-imunes, neoplasias, infecções etc (MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017).

A diferenciação entre primário e secundário não é necessária para o diagnóstico e abordagem inicial, mas a identificação de mutações genéticas é importante para planejamentos futuros em relação à doença de base, já que pode ser útil para prever recorrências, necessidade de transplante de medula e risco da síndrome em outros membros da família (MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017).

Tanto a forma genética quanto à forma adquirida, podem ser precipitadas por processos infecciosos ou outros eventos que ativem a imunidade e, ambas



têm alto risco de mortalidade. Outro fator de confusão na diferenciação das duas formas é que a secundária também pode ter algum defeito genético associado à síndrome, como por exemplo, defeito heterozigótico, mutação esta que resulta no defeito na expressão de proteínas (Tabela 1) (ANSUINI et al., 2013; BEREIKIENĖ et al., 2017; MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017).

**Tabela 1.** Classificação e principais gatilhos para o desenvolvimento de linfohistiocitose hemofagocítica (HLH). (MACHACZKA M. et al., 2011)

HLH - Forma genética			HLH - Forma adquirida	
HLH familiar	Defeitos genéticos conhecidos ? (FHL1) PFR1 (FHL2) UNC13D (FHL3) STX 11 (FHL4) STXBP2 (FHL5)	Local das mutações 9q21.3-22 10q21-22 17q25 6q24 19p13	Associadas a infecções	- Vírus: EBV, CMV, Herpes, adenovírus, influenza; - Bacterianas: espécies variadas; - Fungos: <i>Aspergillus spp</i> , <i>Candida spp</i> , outros; - Outros Microorganismos: <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; Malária, Leishmania
	Defeitos genéticos desconhecidos	Não determinados	Associadas a doenças auto-ímmunes	Artrite idiopática juvenil, doença de still, kawasaki, artrite reumatóide, vasculites, polimiosites/dematopolimiosites, esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico.
HLH associada a síndromes da imunodeficiência	Síndrome de Chédiak-Higashi (LYST)	1q42.1 – q 42.1	Imunossupressão/ pós transplante	Terapia imunossupressora Pós transplantes autólogos e alogênicos de células tronco
	Síndrome de Gricelli (RAB27A) Doença linfoproliferativa ligada ao X (SH2D1A) (XIAP)	15q21  Xq25 Xq25	Associação a drogas Associação a doenças malignas	Ex: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína) Linfomas, especialmente Linfoma de Hodgkin Outras doenças malignas: - Mielodisplasias, leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, mieloma múltiplo. - Tumores sólidos: Timoma, melanoma, carcinoma hepatocelular, tumor de células germinativas

### 2.1.2.1. Forma primária

A forma primária é a mais comum na infância e pode ser por herança autossômica ou ligada ao X. Divide-se em dois grupos (Tabela 1 e Tabela 2).

**Tabela 2.** Alterações genéticas de linfocitose hemofagocítica (HLH) primária (adaptada: BEREIKIENÉ et al., 2017)

HLH GENÉTICA	GEN	PROTEÍNA CODIFICADA	LOCALIZAÇÃO NO CROMOSSOMO
HLH FAMILIAR			
FHLH-1	DESCONHECIDO	DESCONHECIDO	9q21.3–q22
FHLH-2	PFR1	Perforinas	10q21–22
FHLH-3	UNC13D	Munc13-4	17q25
FHLH-4	STX11	Syntaxin11	6q24
FHLH-5	STXBP2(UNC18B)	Munc18-2	19p13.2–3
IMUNODEFICIÊNCIAS			
CHS	LYST	Lyst	1q42.1–q42.2
GS-2	RAB27A	Rab27a	15q21
XLP-1	SH2D1A	SAP	xq25
XLP-2	BIRC4	XIAP	xq25
Outros defeitos imunológicos raros (por exemplo, HPS-2, SCID, deficiência de ITK)			

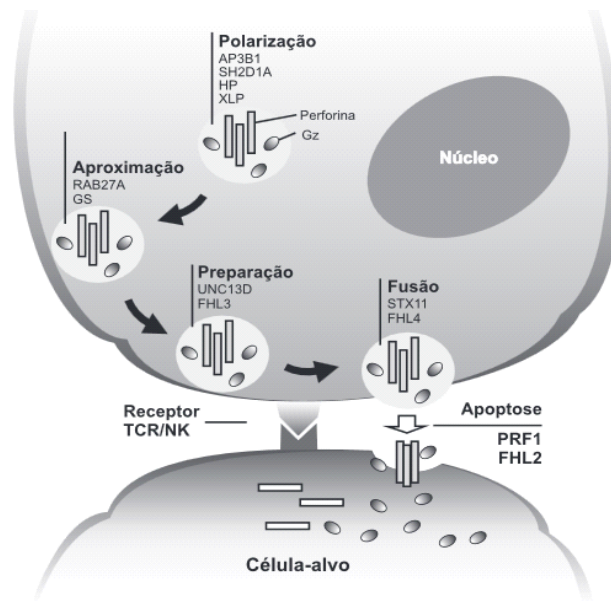
### A. Forma primária familiar (FHLH)

É herdada de forma autossômica recessiva, com história familiar geralmente negativa (ROSADO e KIM, 2013). Neste tipo, a HLH é a única manifestação e, o início da doença ocorre em 70-80% dos casos em menores de 1 ano de idade. Mas, pode iniciar na adolescência e na idade adulta.

Na literatura existe descrição de cinco genes relacionados a FHLH (Tabelas 1 e 2):

- Um gene pouco conhecido no cromossomo 9 (FHL1);
- O PRF1 (FHL2) que codifica a proteína perforina presente em células T e NK e que participa da regulação do sistema imunológico a partir da destruição de células T inviáveis, e também do processo de apoptose através da criação de canais celulares que permitem a entrada de substâncias citolíticas dentro das células a serem destruídas.
- Outro gene ligado a FHL é o UNC13D (FHL3) que está envolvido na maturação grânulos citolíticos das células T e NK.
- O STX11 (FHL4) codifica as proteínas Munc13 e sintaxina-11 que regulam a fusão e transporte de vesículas contendo grânulos nas células alvo.
- O STXBP2 (FHL5) codifica proteínas envolvidas no tráfico intracelular, no controle do complexo SNARE (superfamília de

pequenas proteínas que estão envolvidas nos eventos de fusão de membrana, tráfego de proteínas intracelulares e processos secretórios) e na liberação de grânulos citotóxicos por células NK (Figura 1) (JANKA, 2007; JOBIM et al., 2010; MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017; WHEELER et al., 2010).



**Figura 1.** Citólise de células-alvo por linfócitos T e células NK – A ativação das células efetoras em situações normais permite a morte das células-alvo pela liberação de perforinas e granzimas. Na linfocitose hemofagocítica (HLH) existem defeitos nesse processo, permitindo que as células efetoras continuem sendo estimuladas, produzindo linfocinas, ao mesmo tempo em que são impedidas de destruir as células-alvo infectadas. Esse processo termina por um estímulo exagerado que estimula a hemofagocitose com suas consequências. (JOBIM et al., 2010)

## B. Forma primária ligada a imunodeficiências

Pode estar ligada a Síndrome de Chédiak-Higashi, Síndrome de Griscelli, Doença linfoproliferativa ligada ao X, Síndrome de Hermanski-Pudlak, Deficiência de cinase de células T indutíveis com interleucina-2, Doença granulomatosa crônica etc (Tabelas 1 e 2) (JANKA, 2007; MACHACZKA et al., 2011; MCCLAIN e ECKSTEIN, 2017; ROSADO e KIM, 2013). Na infância, a

linfocitose hemofagocítica (HLH) secundária pode ser o primeiro sintoma de imunodeficiência.

Já são conhecidos alguns genes envolvidos no desenvolvimento de HLH em portadores de imunodeficiências como, por exemplo: na Síndrome de Griscelli ocorre mutação no gene RAB27A e na Síndrome de Chediak-Higash a mutação ocorre no gene LYST (Tabela 2) (BEREIKIENĖ et al., 2017).

### 2.1.2.2. Forma secundária

As formas adquiridas ou secundárias de HLH podem acontecer em qualquer idade e estão associadas principalmente à vacinação e infecções (virais, fúngicas, bacterianas e parasitárias). Os principais vírus ligados a HLH são do grupo herpes, especialmente Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV). Mas, há relatos na literatura de HLH por outros vírus (como febre amarela e dengue), protozoários (como a Leishmania) e outros microorganismos (Tabela 3) (BEREIKIENĖ et al., 2017; JANKA, 2007).

As doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, poliarterite nodosa, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e doença de Kawasaki também compõem o espectro de doenças associadas à HLH secundária. As neoplasias, especialmente os Linfomas e leucemias também podem estar associados com HLH, principalmente em adultos (BEREIKIENĖ et al., 2017; JANKA, 2007; JOBIM et al., 2010).

**Tabela 3.** Causas mais comum de linfocitose hemofagocítica (HLH) secundária (adaptada: BEREIKIENĖ et al., 2017)

<b>INFECÇÃO</b>	<b>AGENTES</b>
<b>VIRAL</b>	<i>Herpes virus (EBV, CMV, HHV-8), HIV, Adenovírus, HAV, HBV, HCV, Sarampo, Rubéola, Caxumba, Parvovírus B19, Enterovírus, Vírus da Dengue, Hantavírus, Influenza</i>
<b>BACTÉRIAS</b>	<i>Staphylococcus aureus, Campylobacter spp., Fusobacterium spp., Mycoplasma spp., Chlamydia Spp., Legionella spp., Salmonella typhi, Rickettsia</i>

	<i>spp., Brucella spp., Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>FUNGOS</b>	<i>Candida spp., Cryptococcus spp., Pneumocystis spp., Histoplasma spp., Aspergillus spp., Fusarium spp.</i>
<b>PARASITAS</b>	<i>Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Toxoplasma spp, Babesia spp., Strongyloides spp., Leishmania spp.</i>
<b>DOENÇAS MALIGNAS</b>	Linfoma de células T / células NK, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de Hodgkin, Leucemia mielóide aguda, mieloma múltiplo, câncer de próstata e pulmão, carcinoma hepatocelular
<b>DOENÇAS REUMATOLÓGICAS</b>	Doença de Kawasaki, LES, Espondiloartropatia seronegativa, Artrite idiopática juvenil

### 2.1.3. Epidemiologia

Estima-se que HLH primária ocorra em 1/100.000 pessoas menores de 18 anos idade, cuja prevalência varia, nos diversos locais do mundo. Na Suécia a forma familiar ocorre em 1/50.000 bebês nascidos vivos, e no Japão em 0,342/100.000 casos (ROSADO e KIM, 2013).

A frequência da HLH secundária não é exatamente conhecida. A relação do aparecimento da doença em meninos e meninas é de 1:1, no entanto, em pessoas mais velhas há uma maior prevalência no sexo masculino (ROSADO e KIM, 2013).

### 2.1.4. Fisiopatologia

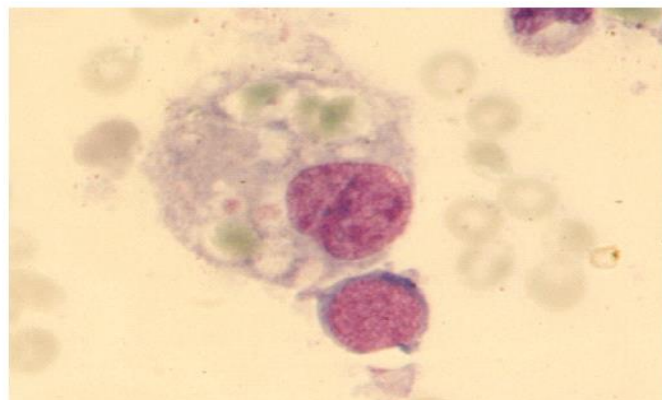
#### 2.1.4.1 Mecanismos imunopatológicos

A Linfocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome caracterizada pela desregulação da proliferação e ativação de linfócitos. É principalmente caracterizada pelo prejuízo e inatividade das células NK e de linfócitos citotóxicos, os quais levam a superativação macrófaga e hipercitocinemia. O

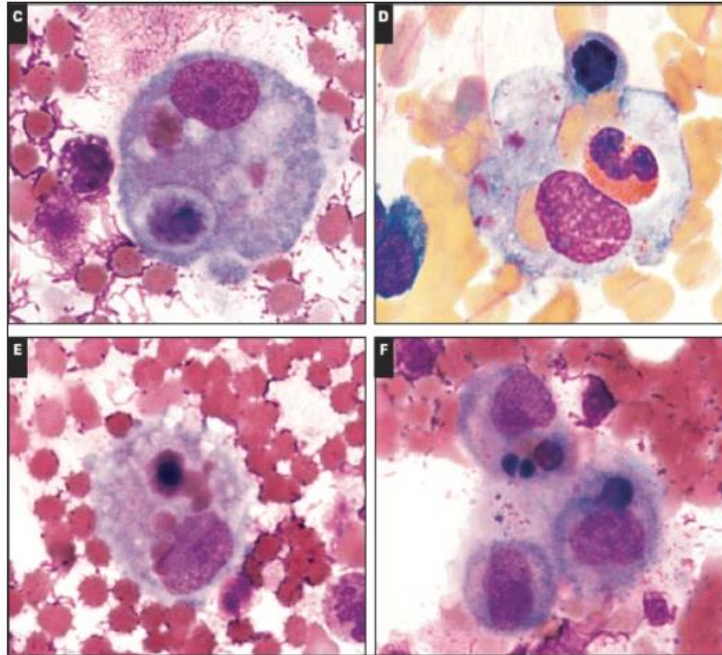
resultado é o descontrole e ineficiência da ativação do sistema imune, disfunção de múltiplos órgãos e hemofagocitose pelo sistema reticuloendotelial (WHEELER et al., 2010).

A partir de um dos gatilhos já citados anteriormente, inicia-se uma resposta TH1 exagerada e paralelamente uma função citotóxica defeituosa. Ocorre ativação de linfócitos T CD8+ e dos histiócitos e estímulo à proliferação clonal e ativação de células NK, com consequente liberação de grande quantidade de citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , 6, 10, 12, 16 e 18 e receptor solúvel da IL-2 (CD25) (JOBIM et al., 2010).

Os macrófagos são ativados pela TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  levando a hemofagocitose (Figuras 2 e 3.), a secreção de ferritina e também ativa o plaminogênio que resulta em aumento de plasmina, hiperfibrinólise, e consequentemente, pode levar a coagulação intravascular disseminada. Juntamente com agentes infecciosos, as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  são responsáveis pela febre. A interleucina IL-6 também contribui para febre e insuficiência renal. Já a pancitopenia é resultado da hemofagocitose das diversas células sanguíneas, como eritrócitos, plaquetas e leucócitos e da diminuição da hematopoiese pelas citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (Figura 3.). Outro achado é o aumento de triglicerídeos causados pela TNF- $\alpha$  que inibe a lipase de lipoproteínas. Os macrófagos também produzem a IL-12 que estimula às células NK, retroalimentando o sistema, num ciclo que se não for interrompido levará a morte (JOBIM et al., 2010).



**Figura 2.** Histiócitos com fagocitose de eritrócitos e plaquetas (JANKA, 2007)



**Figura 3.** Várias células sendo fagocitadas (BEREIKIENĖ et al., 2017)

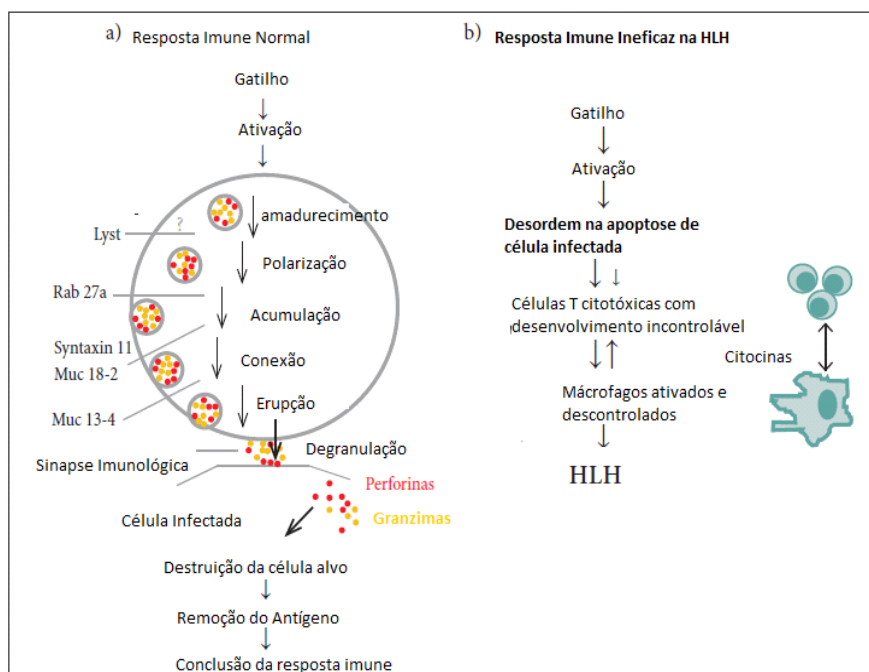
#### **2.1.4.2 Mecanismos Genéticos**

Para que ocorra a lise celular, os linfócitos T e as células NK são ativados e desencadeiam a migração de grânulos líticos para a sinapse imunológica a fim de unir-se à membrana plasmática da célula alvo. Esses grânulos liberam as perforinas e granzimas que levarão à morte celular (Figura 1). Porém, na HLH ocorre a diminuição da liberação desses grânulos formadores de poros, embora o estímulo da produção de citocinas esteja preservado. Tudo isso leva a uma resposta inflamatória exagerada, mas paradoxalmente, uma diminuição da citotoxicidade (BEREIKIENĖ et al., 2017; JOBIM et al., 2010).

Acredita-se que o ponto chave da doença seja a dificuldade citolítica das células NK e dos linfócitos T. Como já citado anteriormente, a HLH familiar ocorre devido a defeitos em cinco genes: um gene pouco conhecido no cromossomo 9 (FHL1); o PRF1 (FHL2); UNC13D (FHL3); STX11 (FHL4); e O STXBP2 (FHL5).

Todos esses genes estão envolvidos no processo de liberação de grânulos citolíticos para a célula alvo. Mutações nestes genes levam a falhas na maturação dos grânulos citolíticos, na criação de poros celulares que permitiriam a entrada dessas substâncias citolíticas nas células a serem destruídas, ou ainda defeitos na fusão e transporte de vesículas contendo grânulos para dentro das células alvo (Figuras 1 e 4) (BEREIKIENĖ et al., 2017; JOBIM et al., 2010).

O gene RAB27A é responsável pela produção de uma proteína que controla a secreção de grânulos citolíticos. Na síndrome de Griscelli há mutação desse gene e por isso, os grânulos polarizam, mas não chegam até a membrana plasmática. Nos pacientes com mutações nos genes FHL3 e FHL4, o defeito ocorre no processo de fusão dos grânulos com a membrana. No caso de mutações no gene FHL2, o mecanismo de exocitose está intacto, porém as células T e NK não expressam perforinas efetivas e, portanto, não destroem as células-alvo. Já na mutação no gene FHL4 há falha na degranulação (Figuras 1 e 4) (BEREIKIENĖ et al., 2017; JOBIM et al., 2010).



**Figura 4.** Resposta imune normal (a) e resposta imune descontrolada durante HLH (b). Esquema mostrando os processos de formação das vesículas com grânulos citolíticos e exocitose: maturação, polarização, acumulação, fusão com a membrana celular e exocitose (adaptada: BEREIKIENĖ et al., 2017).



### 2.1.5 Linfocitose hemofagocítica (HLH) e infecções virais

A associação entre HLH e infecções está estabelecida desde 1979 quando Risdall descreveu, pela primeira vez, uma série de 19 pacientes que tiveram HLH associada à infecção, sendo 14 deles por herpes vírus. Todos eles receberam apenas tratamento de suporte e 13 deles evoluíram favoravelmente (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

Diversos microorganismos podem ser gatilhos para a HLH. Os vírus representam um grupo importante na patogênese dessa síndrome, pois interferem na função citotóxica das células T. A infecção pode precipitar a HLH tanto nos casos esporádicos como na HLH genética, sendo muito comum isso acontecer com infecções virais, especialmente por Epstein-Barr (EBV). Este vírus é o mais citado na literatura, devido a sua grande ligação com HLH em pacientes com linfomas, além de estar relacionado à pior prognóstico, com mortalidade variando de 25% a 100% (MENARD et al., 2008; MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014; ROSADO e KIM, 2013).

Embora os vírus sejam os agentes que mais frequentemente estão associados à HLH, outros microorganismos também podem estar implicados como fungos, bactérias, micobactérias e parasitas (Tabela 3). Há casos descritos de HLH associadas a infecções por *Leishmania*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Salmonella typhimurium* (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

Depois do EBV, o Citomegalovírus (CMV) e o herpes vírus humano 8 (VHH8) são os mais associados à HLH. O CMV ativa a expressão do gene do fator de necrose tumoral e está associado à HLH em pacientes saudáveis, com doença inflamatória intestinal, com doenças reumatológicas, câncer e pós-transplante, com alta mortalidade (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

HLH secundária a VHH8 foi descrita em crianças e adultos, especialmente em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A HLH em pacientes HIV positivos pode ser subestimada uma vez que os sintomas clínicos são bem semelhantes (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

As infecções por vírus do herpes simples são responsáveis por 30% da HLH neonatal no Japão, apresentando alta mortalidade. Alguns casos de HLH associada a herpes simples foram descritos em adultos. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes HIV positivos tinham biopsia de medula óssea com hemofagocitose antes de iniciarem a terapia antirretroviral. Isso pode acontecer na síndrome de reconstituição imune (no início da terapia antirretroviral), em vigência de infecções oportunistas ou neoplasias. A HLH também pode ser a primeira manifestação de infecção por HIV (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

Com menor frequência outros vírus também podem desencadear a HLH: vírus da gripe, parvovírus B19, vírus hepatotrópico, enterovírus, paramixovírus (sarampo e caxumba), vírus da rubéola, adenovírus, parainfluenza humano, flavivírus (dengue) e hantavírus (MOSTAZA-FERNÁNDEZ et al., 2014).

Como o ponto central deste trabalho é sobre um caso clínico de HLH em paciente com dengue, a discussão será voltada para essa doença.

## **2.1.6. Diagnóstico**

### **2.1.6. 1. Clínico**

A HLH deve ser suspeitada naqueles pacientes com quadro de início súbito e inexplicado de febre, mal-estar, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, icterícia, sintomas neurológicos, manifestações cutâneas e citopenias (JOBIM et al., 2010; ROSADO e KIM, 2013).

Qualquer uma das formas de HLH pode imitar doenças infecciosas ou uma sepse bacteriana. Dessa forma, a apresentação inespecífica dos achados clínicos e laboratoriais, comuns a outras doenças, é a causa do atraso no diagnóstico e agravamento da situação (ANSUINI et al., 2013).

Um destes sintomas inespecíficos é a febre prolongada que é muito comum em outras doenças. A febre (>38,5 °C) presente em aproximadamente 91% dos pacientes com HLH pode durar de 4 a 41 dias. No período neonatal, a febre pode

estar ausente o que pode levar a confusão com sepse (BEREIKIENĖ et al., 2017).

Cerca de 6 a 65% dos pacientes apresentam erupção cutânea maculopapular, petéquias, púrpura ou edema (BEREIKIENĖ et al., 2017). O acometimento do sistema nervoso central (SNC) é observado em 47 a 75% dos pacientes e a sintomatologia inclui convulsão, meningite, encefalopatia, ataxia, hemiplegia, paralisia do nervo facial, alteração do estado mental ou simplesmente irritabilidade (ROSADO e KIM, 2013). Os macrófagos ativados podem destruir o colágeno causando neuropatia periférica que geram dor e fraqueza. Os recém-nascidos podem desenvolver alterações do nervo óptico e da retina (BEREIKIENĖ et al., 2017).

#### **2.1.6.2. Laboratorial**

- Alteração hepática - Quase todos os pacientes com HLH terão hepatite, manifestados por testes elevados de função hepática, incluindo enzimas hepáticas (Aspartato transaminase - AST, alanina Aminotransferase - ALT, gama glutamil transferase - GGT), lipoproteína de baixa densidade -LDH e bilirrubina. O aumento de triglicérides e os parâmetros anormais de coagulação (especialmente D-dímero elevado) causados por disfunção hepática e coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) também são freqüentemente observados. O grau de anormalidade varia de leve disfunção hepática à insuficiência. A Insuficiência hepática provoca hipoalbumemia e insuficiência renal. Em 50-90% dos pacientes observou-se aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em torno de 3x do limite superior. Em 85% dos casos foi observado aumento de LDH. A hipertrigliceridemia ocorre em 68% dos casos de HLH e pode estar associada à insuficiência hepática grave. Aumento da bilirrubina é observado em 80% dos casos de HLH (BEREIKIENĖ et al., 2017).
- Anemia e trombocitopenia - Estima-se que anemia e trombocitopenia estão presentes em 80% dos pacientes. Em pacientes reumatológicos as

citopenias podem aparecer mais tardiamente. Níveis elevados de ferritina sérica (podendo chegar a valores maiores que 10.000 ng/ml) têm alta sensibilidade e especificidade, principalmente em crianças.

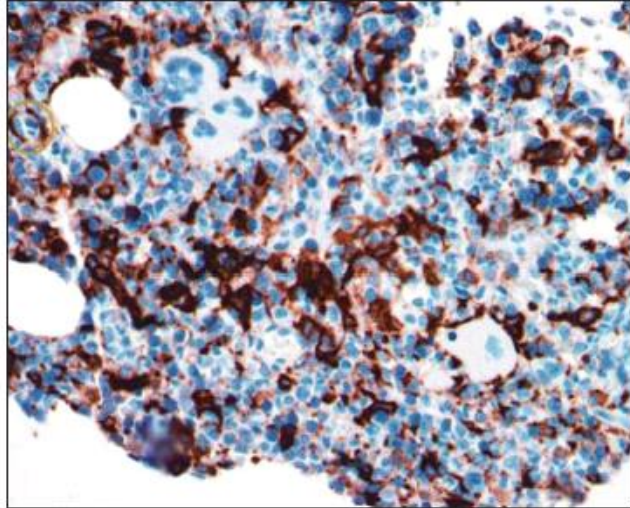
- Ferritina- Ferritina > 500 ng/ml tem uma sensibilidade de 84%; acima de 2.000 ng/ml tem 70% de sensibilidade e 68% de especificidade; ferritina > 10 000 ng/ml atinge 90% de sensibilidade e está presente em 96% dos casos de HLH. No entanto, uma ferritina baixa (menor que 500 ng/ml) não exclui HLH. Hiperferritinemia pronunciada (> 50,000 ng/ml), geralmente está associada a insuficiência renal, infecção, doenças hematológicas, tumores e doenças reumatológicas (BEREIKIENĖ et al., 2017).

### **2.1.6. 3. Histológico**

Em relação a alterações histológicas, são observadas áreas de hemofagocitose em medula óssea, linfonodos, baço, fígado, pulmões, cérebro, pele, sendo que algumas delas só serão vistas em material de necropsia (BEREIKIENĖ et al., 2017).

Apesar de ser bem marcante a presença de hemofagocitose na HLH, ela também pode ocorrer em outras situações como cirurgias, sepse ou transfusões. A hemofagocitose é encontrada em 25-100% dos doentes com HLH e embora seja um critério diagnóstico, não é obrigatório, pois há outros fenômenos que podem alterar a histologia dos tecidos como, por exemplo, transfusão de hemocomponentes, infecções, patologias auto-imunes e outros defeitos da medula óssea ou dos glóbulos vermelhos (BEREIKIENĖ et al., 2017; MOURA et al., 2017).

Os pacientes que apresentam hemofagocitose na medula óssea (Figura 3) podem ter esta manifestação ausente no início da doença, em 30% dos casos (AB-RAHMAN et al., 2015; MAAKAROUN et al., 2010; . RAJAGOPALA e SINGH, 2012; RIVIÈRE et al., 2014).



**Figura 5.** Histiocitos e macrófagos ativados - atividade hemofagocitária. (BEREIKIENĖ et al., 2017)

Muitos casos podem ser graves e não preencherem os critérios diagnósticos, retardando o tratamento e levando o paciente ao óbito. Portanto, a HLH pode ser atípica, e os critérios diagnósticos só aparecerem em estágios posteriores da doença, por isso é importante iniciar o tratamento e acompanhar a progressão dos sinais clínicos e laboratoriais, a fim de evitar a morte. (ANSUINI, et al., 2013).

#### **2.1.6.4. Critérios diagnósticos de HLH:**

Os critérios diagnósticos foram atualizados em 2004 [HLH-2004], onde foi incluído a medida da atividade das células NK, aumento sCD25 e da ferritina, conforme a tabela 4.

**Tabela 4.** Critérios diagnósticos de HLH (HLH-2004).

1	Febre ( $\geq 38,5^{\circ}$ C)
2	Esplenomegalia
3	Citopenia (pelo menos 2 das 3 séries hematológicas alteradas no sangue periférico) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina <math>&lt; 9</math> g / dL (para lactentes com menos de 4 semanas considera-se Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL)</li> <li>• Plaquetas <math>&lt; 100.000/mm^3</math></li> <li>• Neutrófilos <math>&lt; 1.000/mm^3</math>;</li> </ul>
4	Hipertrigliceridemia (em jejum triglicéridos $> 265$ mg/dl) e/ou hipofibrinogenemia (fibrinogênio $< 150$ mg/dl)
5	Hemofagocitose na medula óssea, baço, nódulos linfáticos ou fígado (na ausência de tumor suspeito)
6	Atividade das células NK baixa ou ausente
7	Ferritina $> 500$ ng /ml
8	Aumento do conteúdo do receptor de IL-2 solúvel (sCD25) ( $> 2.400$ U/ml)

É considerado HLA a presença de pelo menos cinco dos oito critérios presentes.

#### 2.1.6.5. Estudos moleculares confirmados por HLH:

Pode ser visualizada a presença de: PRF1 patológico, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, Mutações do gene SH2D1A ou BIRC4 conforme a Tabela 2 (BEREIKIENĖ et al., 2017).

#### 2.1.7 Tratamento

A instituição precoce de terapia é de extrema importância para o controle da hipercitocinemia, impedindo a falência orgânica e óbito (ROSADO e KIM, 2013). O tratamento consiste em combater precocemente o gatilho inflamatório, nos casos em que há tratamento específico através de terapia pró-apoptótica e uso imunossupressores com alvo nos macrófagos/histiócitos e células T CD8 ativadas (LAKHOTIA et al., 2016; LARBCHAROENSUB et al., 2011;

MAAKAROUN et al., 2010; MALINOWSKA et al., 2014; MITRA e BHATTACHARYYA, 2014; RATHORE et al., 2012)

Os casos graves da doença são tratados com imunossuppressores ou quimioterápicos, enquanto o transplante alogênico de medula óssea é a última escolha nos casos refratários (ANSUINI et al., 2013).

O primeiro protocolo de tratamento da HLH foi instituído em 1994 (HLH-94) e propunha o uso de Etoposido e corticosteróides, além de pulsos de ciclosporina. Metotrexato e prednisolona intratecal também são usados em casos de comprometimento neurológico (BEREIKIENÉ et al., 2017).

## **2.2. DENGUE**

## **2.1. Definição**

A dengue é uma doença viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* e um dos maiores problemas de saúde pública nos países tropicais. Trata-se de uma doença que varia desde formas assintomáticas até quadros graves, com choque e óbito. O diagnóstico diferencial é amplo devido os sinais e sintomas inespecíficos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

## **2.2. Epidemiologia**

A dengue é considerada a doença de transmissão vetorial com o maior crescimento no mundo e sua incidência aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. Ocorre em 128 países, com cerca de quatro bilhões de pessoas em risco (BRADY et al., 2012). Trata-se de uma doença aguda, infecciosa, não contagiosa, sistêmica e de etiologia viral, causada por quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV2, DENV-3 e DENV-4). O vírus é transmitido pelo *Aedes aegypti* (vetor primário), que se encontra distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas (HALSTEAD, 1997).

No Brasil, o cenário da dengue teve mudanças significativas ao longo das últimas décadas, destacando-se o crescimento alarmante no número de pessoas acometidas em uma sucessão de epidemias associadas à introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do agente etiológico e crescente proporção de pacientes acometidos pela forma grave da doença. Entre 2000 a 2015, a taxa de incidência aumentou em 184,3% (contrariando a tendência de decréscimo da carga de doenças transmissíveis no Brasil) e a taxa de mortalidade aumentou 500%, passando de 0,04 a 0,24 óbitos por 100.000 habitantes (ARAÚJO et al, 2017).

## **2.3. Quadro clínico**

O quadro clássico caracteriza-se por febre aguda, associada a manifestações clínicas sistêmicas tais como: cefaléia, mialgia, prostração,



artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo. O paciente deve ser classificado de acordo com a gravidade e a presença de sinais de alarme que indicam choque iminente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

### **2.3.1. Fase febril**

A primeira manifestação da dengue é a febre, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgias, artralgias e dor retroorbitária. O exantema está presente em 50% dos casos, predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas de pés e palmas de mãos (mas pode apresentar-se sob outras formas). Pode vir ou não acompanhado de prurido e frequentemente ocorre no desaparecimento da febre (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes. E, a diarreia está presente em percentual significativo dos casos (geralmente não volumosa, cursando apenas com fezes pastosas numa frequência de três a quatro evacuações por dia). Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

### **2.3.2. Fase crítica**

Esta fase pode estar presente em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e, quando presente, medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

#### **a) Dengue com sinais de alarme**

A maioria dos sinais de alarme é causada pelo aumento da permeabilidade vascular, que leva a piora clínica do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma. Estes sinais devem ser rotineiramente pesquisados e valorizados, bem como os pacientes devem ser orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles (Tabela 5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

**Tabela 5.** Sinais de Alarme da dengue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

a)	Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua.
b)	Vômitos persistentes.
c)	Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico).
d)	Hipotensão postural e/ou lipotimia.
e)	Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal.
f)	Sangramento de mucosa.
g)	Letargia e/ou irritabilidade.
h)	Aumento progressivo do hematócrito.

#### **a) Dengue grave**

As formas graves da doença podem manifestar-se com extravasamento do plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica (como o coração, os pulmões, os rins, o fígado e o sistema nervoso central) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O quadro clínico é semelhante ao observado no comprometimento desses órgãos por outras causas. Derrame pleural e ascite podem ser clinicamente detectáveis, em função da intensidade do extravasamento e da quantidade excessiva de fluidos infundidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O extravasamento plasmático também pode ser percebido pelo aumento do hematócrito (quanto maior sua elevação maior será a

gravidade), pela redução dos níveis de albumina e por exames de imagem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

- Choque - Na síndrome do choque da dengue há uma intensa resposta inflamatória, que leva ao aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de líquido para o interstício e para as cavidades, e conseqüentemente, hipovolemia, aumento do hematócrito, diminuição do débito cardíaco e da perfusão renal. Ocorre geralmente entre os dias quatro e cinco (com intervalo entre três a sete dias) da doença, geralmente precedido por sinais de alarme. O período de extravasamento plasmático e choque leva de 24 a 48 horas, devendo a equipe assistencial estar atenta à rápida mudança das alterações hemodinâmicas. O choque na dengue se instala rapidamente e tem curta duração. Pode levar o paciente ao óbito em 12- 24 horas ou recuperar rapidamente, se for realizada terapia apropriada. O choque prolongado e a conseqüente hipoperfusão de órgãos resulta no comprometimento progressivo destes, bem como em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Isso, por sua vez, pode levar a hemorragias graves, causando diminuição de hematócrito agravando ainda mais o choque. Podem ocorrer alterações cardíacas graves (insuficiência cardíaca e miocardite), manifestando-se com redução de fração de ejeção e choque cardiogênico. E, a Síndrome da angústia respiratória, pneumonites e sobrecargas de volume podem ser a causa do desconforto respiratório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). O choque pode ser revertido com reposição volêmica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; TAN et al., 2012).
- Hemorragias graves - Em alguns casos podem ocorrer hemorragia maciça sem choque prolongado (critério de dengue grave). A hemorragia do aparelho digestivo é mais frequente em pacientes com histórico de úlcera péptica ou gastrites, mas pode ocorrer devido a ingestão de ácido acetilsalicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anticoagulantes. Estes casos não estão

obrigatoriamente associados à trombocitopenia e hemoconcentração. Os distúrbios da coagulação podem necessitar de hemocomponentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; TAN et al., 2012).

- Disfunções graves de órgãos - O grave comprometimento orgânico, como hepatites, encefalites ou miocardites podem ocorrer, sem o concomitante extravasamento plasmático ou choque. As miocardites por dengue são expressas principalmente por alterações do ritmo cardíaco (taquicardias e bradicardias), inversão da onda T e do segmento ST com disfunções ventriculares (diminuição da fração da ejeção do ventrículo esquerdo), podendo ter elevação das enzimas cardíacas. Elevação de enzimas hepáticas de pequena monta ocorre em até 50% dos pacientes, podendo nas formas graves evoluir para comprometimento severo das funções hepáticas expressas pelo acréscimo das aminotransferases em 10 vezes o valor máximo normal, associado à elevação do valor do tempo de protrombina. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade. O acometimento grave do sistema nervoso pode ocorrer no período febril ou, mais tardiamente, na convalescença e tem sido relatado com diferentes formas clínicas: meningite linfomonocítica, encefalite, síndrome de Reye, polirradiculoneurite, polineuropatias (síndrome de Guillain-Barré) e encefalite. A insuficiência renal aguda é pouco frequente e geralmente cursa com pior prognóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

### **2.3.2. Fase de recuperação**

Nos pacientes que tiveram a fase crítica, acontecerá reabsorção gradual do conteúdo extravasado e melhora clínica progressiva. É importante estar atento às possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação. Nesta fase o débito urinário começa a se normalizar ou aumentar, mas pode ainda ocorrer bradicardia e mudanças no eletrocardiograma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Na fase crítica, alguns pacientes podem apresentar rash cutâneo com ou sem prurido generalizado. As infecções bacterianas também podem ocorrer nesta fase ou no final do curso clínico, podendo ter, em determinados pacientes, caráter grave, podendo levar ao óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

### **2.3. ASSOCIAÇÃO DA DENGUE COM LINFOHISTIOCILOSE HEMOFAGOCÍTICA (HLH)**

Menos de 2% dos pacientes com dengue apresentam as formas graves da doença, que são classicamente a febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome do choque da dengue (DSS) (AVIRUTNAM et al., 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Mas, nos últimos anos, houve aumento de relatos de manifestações atípicas, algumas com grave evolução (KOSHY et al., 2016).

A Linfocitose hemofagocítica (HLH) está entre as manifestações atípicas da dengue e embora seja considerada rara, é cada vez mais relatada na literatura e reconhecida como uma complicação potencialmente fatal (AB-RAHMAN et al., 2015)

A ativação dos monócitos/macrófagos está no centro da patogênese do choque e da síndrome hemofagocítica da dengue (TAN et al., 2012). Uma infecção prévia por um sorotipo do vírus da dengue resulta na produção de anticorpos não protetivos, que se ligam na superfície do vírus e interagem com receptor Fc. Reação cruzada a uma segunda resposta de anticorpos resulta no aumento dos níveis de linfócitos T e na liberação fisiológica de citocinas, incluindo o FNT, interferon-gama, IL-10 e outras citocinas. A liberação dessas citocinas é responsável pelo extravasamento do plasma, a evolução para choque na infecção pela dengue e possivelmente pela patogênese da HLH (LARBCHAROENSUB et al., 2011).

O interferon-gama é um potente ativador dos macrófagos, e pode amplificar a resposta dos linfócitos T. O descontrole da ativação de linfócitos T e de macrófagos em diversos órgãos do sistema reticuloendotelial pode resultar em uma tempestade de citocinas, levando a HLH associada a dengue (LARBCHAROENSUB et al., 2011).

Acredita-se que as inúmeras citocinas liberadas durante o choque da dengue também sejam mediadores da hemofagocitose (LAKHOTIA et al., 2016; RATHORE et al., 2013). Na maioria dos casos, a hemofagocitose está associada à dengue grave, com prognóstico desfavorável. Muitos pacientes com dengue e HLH contraem infecções por outros microorganismos complicando ainda mais o quadro clínico (AB-RAHMAN et al., 2015)

### **2.3.1. Diagnóstico da HLH na dengue**

A HLH na dengue deve ser suspeitada na presença de febre prolongada (mais sete dias) associada à hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, citopenias e agravamento ou desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (WAN et al., 2015).

## **3 OBJETIVO**

- Relatar um caso de Linfocitose Hemofagocítica associada à dengue em paciente internado no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) em 2016.
- Destacar a importância de se pensar neste diagnóstico frente a um caso de dengue grave com apresentações atípicas.
- Enfatizar a importância do diagnóstico, bem como a instituição do tratamento precoce a fim de reduzir a mortalidade.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Estudo descritivo, retrospectivo, observacional do tipo relato de caso.

### **4.2 DEFINIÇÃO DE CASO**

O caso a ser relatado trata-se de uma criança com dengue e evolução atípica, onde foi diagnosticado síndrome hemofagocítica.

### **4.3 COLETA DE DADOS**

Será efetuada revisão retrospectiva do prontuário do paciente.

### **4.4 ANÁLISE DE DADOS**

Serão descritas as alterações clínicas, os exames laboratoriais, a evolução e os métodos propedêuticos e terapêuticos adotados na abordagem do caso.

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Considerando tratar-se de estudo observacional, com dados obtidos apenas no prontuário do paciente, foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa dispensa da obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1). O estudo foi considerado adequado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), parecer número 2.627.163 (Anexo 1). A pesquisadora se comprometeu a seguir as disposições da resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, apresentando Termo de Responsabilidade de Utilização de Dados (apêndice 2).

#### **5. CASO CLÍNICO**

Criança do sexo masculino, no momento da internação com 7 anos e 8 meses de idade, proveniente do município Serra - Espírito Santo, nascido na Bahia. Sua mãe fez 06 consultas de pré-natal e a criança nasceu de parto normal sem intercorrências, com gestacional de 40 semanas e peso 4.100 g. A criança era previamente hígida, até que no dia 12/04/16 apresentou febre (38°C) e náuseas, porém mantinha regular estado geral. No dia 13/04, evoluiu com mialgia, dor retro-orbitária, prostração e febre, mas não procurou atendimento médico e usou analgésicos por conta própria. No dia 15/04/2016, persistiu com o quadro clínico anterior mais dor abdominal, vômitos, hiporexia e febre alta (39°C). Procurou a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) onde foi realizado hemograma (Tabela 6), hidratação venosa e liberado com sintomáticos e com diagnóstico de dengue. Foi orientado retornar em 48 horas para nova avaliação médica. No dia 17/04/2016 retornou a UPA e foi feito novo hemograma (Tabela 6) que mostrou plaquetas em queda, porém foi mantido acompanhamento



ambulatorial. No dia 19/04/2016 decidiram por internar a criança devido sinais de alarme (sangramento, dor abdominal, plaquetopenia) e queda do estado geral. Chegou ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) após 7 dias de febre e apresentando náusea, hiporexia, mialgia, dor retro-orbitária, prostração, sangramento em mucosas e dor abdominal. No exame físico encontrava em regular estado geral, prostrado, sonolento, hipocorado 2+/4+, linfonodos de aproximadamente 1,5 cm móveis, indolores, fibroelásticos palpáveis em cadeias cervical, axilar e inguinal. Petéquias em fossa cubital direita e epistaxe e gengivorragia leves. Fígado palpável a 2,0 cm do BCD e baço palpável a 2,5 cm BCE. Sistema cardiovascular e respiratório sem alterações, frequência cardíaca de 85 batimentos/minuto, pressão arterial 90/60 mmHg e frequência respiratória de 21 incursões respiratórias/minuto. Exames realizados antes da internação (Tabela 6.) revelaram pancitopenia com um nível de hemoglobina 11 g/dL, contagem de leucócitos 1.580/mm<sup>3</sup> com contagem absoluta de 805 neutrófilos, 632 linfócitos, 79 monócitos, 32 eosinófilos, 32 bastões e 104.000 plaquetas. Após internação houve queda da hemoglobina 10,3 a 9,4 g/dl, neutropenia grave com 380 neutrófilos, plaquetas de 67.000, DHL 2.066, CPK 3370, aspartato aminotransferase 456, alanina aminotransferase 226, PCR 43, Reticulócitos 1,2, ferritina maior que 2000 ng /ml, fibrinogênio 120 mg / dl, triglicérides 335 mg/dl. As sorologias para HIV, Toxoplasmose, citomegalovírus, Hepatites e Epstein-Barr vírus foram negativas. A sorologia para dengue foi IGM positivo. A ultra-sonografia revelou hepatoesplenomegalia. O mielograma estava normal. O diagnóstico de síndrome hemofagocítica foi baseado nos 8 critérios clínicos dos quais a criança tinha os 5 necessários: 1) Febre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ; 2) esplenomegalia; 3) citopenia (Hemoglobina  $< 10$  g/dL, plaquetas  $< 100.000$ ; contagem absoluta de neutrófilos  $< 1000$ ); 4) hipertrigliceridemia (triglicéridos  $> 265$  mg/dl) e/ou hipofibrinogenemia (fibrinogênio  $< 150$  mg/dl) e; 5) ferritina  $> 500$  ng / ml. Devido à neutropenia febril, a criança foi tratada com cefepime. Além disso, foi feita hidratação venosa e antipiréticos. No 15º dia de doença (26/04/16) a criança apresentou melhora significativa dos sintomas e do estado geral, diminuição da linfadenopatia, desaparecimento da febre e normalização do hemograma, com exceção da hemoglobina que mantinha baixa - 9,4 mg/dl. LDH diminuiu para 982 e CPK para 673. Não foi necessária instituição de terapia específica para síndrome da

ativação macrofágica, pois a criança teve boa resposta ao tratamento de suporte, com resolução clínica e bioquímica da hemofagocitose. Recebeu alta médica no dia 02/05/16 (21 dias de doença/ 14 dias de internação hospitalar). Retornou ao ambulatório do hospital no dia 05/05/16 apresentando leve mialgia, afebril, sem novos sangramentos e como única alteração do exame físico, o fígado palpável a 1,0 cm do rebordo costal. Foi orientado a repetir os exames e retornar ao ambulatório, porém a criança não voltou.

**Tabela 6.** Resultados de exames da criança.

	Hm	Hb	Ht	LG	bast	seg	m	eos	Linf tip	plaq	Tap/Ativ	Tgo/tgp	DHL	u/c	Na/k	Cpk/ckmb
15/04	4,2	10,7	32,8	3750	75	2962	188	0	525	201.000						
18/04	4,3	11,0	33,9	1580	32	805	79	32	632	104.000						
19/04	4,4	11,1	34,2	3840	30	2070	190	30	1490	74.000	14,05 100%	503/ 230		12/ 0,59	141/ 4,0	3370 /92
20/04	4,05	10,3	30,3	6.280	0	380	1430	10	3340	67.000			2.066			
21/04	3,9	9,9	29,0	13.000	390	2090	650	0	9830	78.000	14,5/ 89%	456/ 226	1911		138/ 4,3	673
23/04	3,08	9,9	28,5	6920	0	1310	340	0	4980	142.000	16,3/ 4%		1707	15/ 0,4	140/ 4,06	
26/04	3,72	9,4	27,8	4,410	0	1680	260	110	2270	255000			982		135/ 3,84	
OUTROS EXAMES																
EAS	cálcio T	PCR	RET	FERRITINA		VDRL	CMV IGM		TOXO IGM	FIBRIN	HIV	HAV	TG	EBV	dengue	
neg	7,8	43	1,2	>2000		nr	nr		nr	120	nr	nr	335	nr	IGM +	
		15														

**Legenda:** HM- hemograma; Hb- hemoglobina; Ht- hematócrito; LG- leucócitos globais; Bast- bastões; Seg- segmentados; M- monócitos; Eos – eosinófilos; Linf tip – Linfócitos

típicos; Pla<sub>q</sub> – plaquetas; TAP/Ativ- tempo ativação de protrombina e atividade de protrombina; TGO - transaminase glutâmico- oxalacética; TGP - transaminase glutâmico-pirúvica; DHL - desidrogenase láctica; U/C - ureia e creatinina; Na – sódio; K- Potássio; CPK- creatinofosfoquinase; CKMB – creatinofosfoquinase fração MB; EAS - Elementos Anormais do Sedimento ou urina tipo 1; Cálcio T- cálcio total; PCR - Proteína C reativa; RET- reticulócitos; VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*; CMV – Citomegalovírus; IGM -imunoglobulina M; Toxo – Toxoplasmose; Fibrin – Fibrinogênio; HIV – Virus da imunodeficiência humana; HAV – vírus da hepatite A; TG – triglicerídeos; EBV – Epstein – barr vírus; nr- não reagente.

## 6. DISCUSSÃO

A dengue é uma doença febril aguda, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. As principais manifestações clínicas são febre alta, cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo. A doença pode variar de formas brandas e assintomáticas até formas graves levando a choque e morte. (AB-RAHMAN et al., 2015; LAKHOTIA et al., 2016; LARBCHAROENSUB et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; RATHORE et al., 2013; TAN et al., 2012)

A liberação de citocinas durante o choque na dengue pode contribuir para o desenvolvimento de hemofagocitose, levando ao prognóstico geralmente desfavorável. Muitos pacientes com dengue e HLH também estão infectados por outros microorganismos, piorando ainda mais o quadro clínico. (BEREIKIENÉ et al., 2017)

LARBCHAROENSUB et al (2011) relatou 4 casos de crianças e adolescentes que tiveram dengue, aspergilose e HLH, evoluindo para falência de múltiplos órgãos e morte. KHURRAM et al (2015) relataram um caso de malária, dengue hemorrágica e HLH, que evoluiu para óbito, apesar do tratamento. O paciente descrito neste trabalho foi tratado com Cefepime devido à neutropenia importante, porém não foram documentadas outras infecções além da dengue.

Embora considerada rara a HLH em pacientes com dengue, cada vez mais cresce o número de relatos de casos na literatura. (LARBCHAROENSUB et al., 2011; AB-RAHMAN et al., 2015; LAKHOTIA et al., 2016; RATHORE et al., 2013; TAN et al., 2012; KHURRAM et al., 2015; RIVIÈRE et al., 2002) Há vários relatos na literatura de pacientes que tiveram resolução total da doença apenas com tratamento de suporte, ou seja, sem terapias específicas para HLH, assim como foi o caso apresentado neste trabalho. (LAKHOTIA et al., 2016; RATHORE et al., 2013; TAN et al., 2012; RIVIÈRE et al., 2002)

Geralmente, os casos são diagnosticados por causa do curso atípico da dengue, principalmente pela febre persistente por mais de 8 dias. RIVIÈRE et al (2002) relata o caso de uma menina de 05 anos que teve duração da febre por 18 dias. RATHORE et al (2013) descreve um caso em que 3 semanas após o diagnóstico de dengue, uma mulher de 18 anos, teve recidiva da febre e desenvolvimento da HLH, necessitando de tratamento com corticóide. Outras manifestações menos comuns na dengue, mas que chamam a atenção para HLH são citopenias persistentes e visceromegalias. (BEREIKIENÉ et al., 2017; KHURRAM et al., 2015; RATHORE et al., 2013) Nestes casos é preciso excluir as doenças linfoproliferativas. (RIVIÈRE et al., 2002)

Muitos casos podem ser graves e não preencherem os critérios, retardando o tratamento e levando o paciente ao óbito. Alguns dos critérios podem estar ausentes no início da doença, como por exemplo, o achado de hemofagocitose na medula óssea. Esse achado não é sensível e isoladamente, não significa que o paciente esteja com HLH. No início da doença, até 30% dos pacientes podem não ter hemofagocitose detectada no mielograma. (AB-RAHMAN et al., 2015; RAJAGOPALA & SINGH, 2012; MAAKAROUN et al., 2010; RIVIÈRE et al., 2002)

AB-RAHMAN et al (2015) descreve um caso de uma mulher de 38 anos com dengue e HLH com mielograma sem hemofagocitose, assim como o paciente em questão neste trabalho. Portanto, devem-se levar em consideração os demais critérios para que o diagnóstico seja estabelecido precocemente e o tratamento instituído em tempo hábil. Sendo assim, devido a gravidade da doença, o tratamento não deve ser retardado caso o paciente não preencha

todos os critérios. (AB-RAHMAN et al., 2015; KHURRAM et al., 2015; MAAKAROUN et al., 2010; RIVIÈRE et al., 2002)

O tratamento consiste em combater o gatilho nos casos em que há tratamento específico. (LARBCHAROENSUB et al., 2011; LAKHOTIA et al., 2016; RATHORE et al., 2013; MAAKAROUN et al., 2010; RIVIÈRE et al., 2002) Neste caso relatado, como não há uma terapia específica para dengue, foi feito tratamento de suporte com cristaloides, analgésicos e antitérmicos, além de antibiótico, pois se encaixava nos critérios de neutropenia febril.

Em casos mais graves, o uso de imunossupressores ou imunomoduladores e terapia citotóxica pode ser necessário. O transplante de medula óssea é uma opção para os casos refratários. (LARBCHAROENSUB et al., 2011; RATHORE et al., 2013; RAJAGOPALA & SINGH, 2012)

## **7. CONCLUSÃO**

Devidos as características inespecíficas da HLH, muitas vezes ela é subdiagnosticada. Os médicos brasileiros e também de outras áreas endêmicas de dengue devem estar atentos para a HLH como uma possível complicação dessa doença, principalmente nos casos com evolução atípica. Deve-se manter um alto índice de suspeição em qualquer paciente apresentando febre inexplicada e citopenias, uma vez que não existe teste confirmatório que seja padrão-ouro para o diagnóstico da doença e o diagnóstico precoce pode mudar a história natural da doença, e o prognóstico do paciente.

O reconhecimento da síndrome permite que o tratamento seja precoce e que a mortalidade diminua. Embora a maioria dos casos estejam associados a dengue grave, esse artigo relata um caso em que o paciente teve HLH como complicação de dengue com sinais de alarme, porém sem choque e que melhorou apenas com terapia de suporte.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. AB-RAHMAN, H. A. et al. Dengue death with evidence of hemophagocytic syndrome and dengue virus infection in the bone marrow. *Springerplus*. v.14, p. 665, 2015.
2. ANSUINI, V. et al. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in pediatrics. *BMC Infectious Diseases*, v.13, n.15, p.1- 8, jan 2013.
3. ARAÚJO, V. E. M. et al. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. *Ver. Bras. Epidemiol*, v. 20 SUPPL 1, p. 205-216, maio 2017.
4. AVIRUTNAM, P. et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the non-structural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis*, v 193, p.1078-1088, april 2006.
5. BEREIKIENĖ. S. et al. Hemofagocitinė limfohistiocitozė: literatūros apžvalga. *Acta Med Litu*, v.24, n.1, p. 51–66, 2017.
6. BRADY O. J. et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based. Consensus. *PLoS Negl Trop Dis*, v.6 n.8, 2012.
7. DUBUC, E. C. et al. Secondary Macrophage Activation Syndrome Due to Autoimmune, Hematologic, Infectious and Oncologic Diseases. Thirteen

- Case Series and Review of the Literature. *Reumatol Clin*, v.11, n.3, p. 139-143, 2015.
8. HALSTEAD, S.B. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: *CAB. International*, p. 23-44,1997.
  9. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Histiocyte Society. Treatment protocol of the second international HLH study 2004 (HLH-2004). Adapted from Henter JI, Elinder G, Ost A and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic Guidelines for the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin. Oncol*, v.18, p. 29-33, 1991.
  10. JANKA. G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*, v. 21, n. 5, p. 245-53, 2007.
  11. JOBIM, M. et al. Linfo-histiocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaferese e gamaglobulina endovenosa. *Revista da AMRIGS*, v. 54, n. 1, p. 72-76, 2010.
  12. KHURRAM, M. et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating Dengue and Plasmodium vivax Coinfection. *Case Rep Med*, 2015.
  13. KOSHY M. et al. Dengue fever complicated by hemophagocytosis. *Oxf Med Case Reports*, v. 2016, n. 6, p. 121-124, jan 2016.
  14. LAKHOTIA, M. et al. Stuck with pancytopenia in dengue fever: Evoke for hemophagocytic syndrome. *Indian J Crit Care Med*, v. 20, n. 1, p. 55-56, 2016.
  15. LARBCHAROENSUB. N. et al. Infection-associated hemophagocytic syndrome among patients with dengue shock syndrome and invasive



- aspergillosis: a case series and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, v. 42, n. 5, p. 1106-12, sep 2011.
16. LU, P.L. et al. Dengue virus-associated hemophagocytic syndrome and dyserythropoiesis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*, v. 21, n. 1, p. 34-9, 2005.
17. MAAKAROUN, N. R. et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*, v. 20, n. 2, p. 93-105, mar 2010.
18. MACHACZKA M. et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*, v. 52, n.4, p. 613-9, 2011.
19. MALINOWSKA, I. et al. Hemophagocytic Syndrome in children and adults. *Arch Immunol Ther Exp*, v. 62, n. 5, p. 385-94, 2014.
20. MCCLAIN, K.L.; ECKSTEIN, O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic Lymphohistiocytosis. UP TO DATE. Atualizado em 20 de junho de 2017. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Acesso em: 16 jan. 2018.
21. MENARD, F. et al. Hodgkin Lymphoma–Associated Hemophagocytic Syndrome: A Disorder Strongly Correlated with Epstein-Barr Virus. *Clin Infect Dis*, v. 47, n.4, p. 531-4, 2008.
22. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80 p.: il.
23. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de

Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 58 p.: il.

24. MITRA, S; BHATTACHARYYA, R. Hemophagocytic Syndrome in Severe Dengue Fever: A rare presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus*, v. 30, suppl. 1, p. 97-100, sep. 2014.
25. MOSTAZA-FERNÁNDEZ, J. L. et al. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapêutico. *Rev Clin Esp*, v. 214, n.6, p. 320-327, 2014.
26. MOURA, T. S. et al . Síndrome Hemofagocítica: Um Suspeito a Considerar. *Medicina Interna [Internet]*, v. 24, n.2, p.128-132, 2017.
27. RAJAGOPALA, S.; SINGH, N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: Systematic review from the indian subcontinent. *Acta Med Acad*, v. 41, n.2,p. 161-74, 2012.
28. RATHORE, R. et al. Hemophagocytic Syndrome – A Rare Complication of Dengue Fever. *Annals of King Edward Medical University*, v.18, n.1, p. 124, 2013.
29. RIVIÈRE, S. et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: A multicenter retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*, v. 127, n. 11, p. 118-25, nov. 2014. RUEDA, E.; MÉNDEZ, A.; GONZÁLEZ, G. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. *Biomédica [Internet]*, v.22, n. 2, p.160-166, 2002.
30. ROSADO, F. G. N.; KIM, A. S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis An update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*, v. 139, n. 6, p.713-27, 2013.
31. SCHRAM. A. M; BERLINER. N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*, v.125, n. 19, p. 2908-14, 2015.

32. TAN, L. H. et al. Hemophagocytosis in dengue: Comprehensive report of six cases. *J Clin Virol*, v. 55, n.1, p. 79-82, 2012.
33. WAN, F. W. J. et al. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: Therapeutic interventions and outcome. *J Clin Virol*, v. 69, p. 91-5, 2015.
34. WHEELER, R.D. et al. A novel assay for investigation of suspected familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, v. 150, n.6, p. 727-30, sep 2010.

## **9. APENDICES**

### **APENDICE I - SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Referência: “RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À DENGUE”.**

**Pesquisador Responsável: REILA FREITAS SILVA**

Ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP- HUCAM:

Vimos por meio deste documento, solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado ““RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À DENGUE”

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta:

1. Por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico;
2. Porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa;
3. Porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e
4. Porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Vitória, 5 de janeiro de 2018.

**Ass:** \_\_\_\_\_

**Pesquisador Responsável: REILA FREITAS SILVA**

**APENDICE II**

## **TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO**

Eu, REILA FREITAS SILVA, responsável pelo projeto de pesquisa intitulado “RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À DENGUE”, declaro cumprir com todas as implicações abaixo:

### **Declaro:**

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- c) Meu compromisso com a privacidade e a confiabilidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização;
- d) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termo de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.
- e) Que o pesquisador responsável estabeleceu salvaguardar e assegurar a confidencialidades dos dados de pesquisa;
- f) Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- g) Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assino estes termos para salvaguardar seus direitos.

**Ass.** \_\_\_\_\_

**Pesquisador(a) Responsável - REILA FREITAS SILVA**

## **10. ANEXOS**

### **ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RELATO DE CASO: LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À DENGUE

**Pesquisador:** REILA FREITAS SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 85658018.0.0000.5071

**Instituição Proponente:** HOSPITAL UNIVERSITARIO CASSIANO ANTONIO MORAES-HUCAM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.627.163

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo de relato de caso de um paciente internado no HUCAM em 2016 com diagnóstico de dengue, com uma evolução atípica, diagnosticada com síndrome hemofagocítica secundária a dengue e tratada de forma conservadora, com sucesso.

**Objetivo da Pesquisa:**

Relatar um caso não comum de síndrome da ativação macrofágica secundária a dengue em paciente internado no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) em 2016 e Destacar a importância da sugestão deste diagnóstico frente a um caso de dengue grave com apresentações atípicas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo de relato de caso está bem documentado e se faz relevante considerando temática com alto impacto de conhecimento para área.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto está instruído adequadamente e consta dispensa de TCLE, termo de confidencialidade de dados, folha de rosto assinada e folha de autorização da instituição para realização do estudo

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355

**Bairro:** Santos Dumont

**CEP:** 29.043-900

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3335-7326

**E-mail:** cephucam@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.627.163

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Estudo está adequado e segue as recomendações da Res 466 do CNS.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1088461.pdf	16/03/2018 21:55:00		Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	16/03/2018 21:54:05	REILA FREITAS SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	16/03/2018 21:53:26	REILA FREITAS SILVA	Aceito
Outros	doc3.pdf	16/03/2018 21:52:14	REILA FREITAS SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	16/03/2018 21:51:00	REILA FREITAS SILVA	Aceito
Folha de Rosto	doc1.pdf	15/03/2018 16:35:06	REILA FREITAS SILVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 28 de Abril de 2018

---

**Assinado por:  
Claudio Piras  
(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Marechal Campos, 1355

**Bairro:** Santos Dumont

**UF:** ES

**Telefone:** (27)3335-7326

**Município:** VITORIA

**CEP:** 29.043-900

**E-mail:** cephuca@gmail.com