

## LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA ASSOCIADA À SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

AC Coletti, SM Luporini, ICO Hegg, M Pizza, P Bruniera, FM Barbosa, ML Borsato

Disciplina de Onco-Hematologia Pediátrica, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é caracterizada por hiperativação imunológica e destruição de tecidos, causada pela ausência de regulação negativa dos macrófagos e linfócitos ativados, mais comum em crianças do nascimento aos 18 meses. Um gatilho comum desta condição é processo infeccioso, especialmente vírus Epstein-Barr, tanto em pacientes com predisposição genética como em casos esporádicos. Os genes associados ao HLH codificam componentes para citotoxicidade dependente de perforina, em geral relacionados à consanguinidade. A síndrome de Chediak-Higashi (SCH) é uma doença autossômica recessiva rara, causada pela mutação no gene CHS1/LYST (1q42.1-2), cuja proteína expressa é fundamental para regular o início da produção dos grânulos contendo perforina e granzimas em células da imunidade celular mediada por grânulos (linfócitos T citotóxicos e células NK). O quadro clínico é sugerido pela presença de albinismo óculo-cutâneo, cabelos cinza-prateados, anormalidades neurológicas progressivas, defeitos leves de coagulação, infecções recorrentes e um alto risco de desenvolver HLH. **Relato de caso:** Sexo feminino, 11 anos, filha única de pais consanguíneos (primos de 3º grau), procedente da zona rural na Bahia, antecedente de síndrome de Chediak-Higashi (diagnosticada em exames de sangue periférico e medula óssea de 2013). Seguiu ambulatório de hematologia cada 6 meses, com avaliações clínico-laboratoriais. Em 2020, procurou PS com queixa de dores em membros inferiores há 15 dias, acompanhada de dor abdominal, associada a vômitos, constipação, inapetência, perda de peso não mensurado e febre não aferida, em uso de analgésico. Refere infecção urinária há 30 dias. Nega quadros infecciosos e uso de antibióticos prévios. Ao exame físico: palidez cutânea e febril (38,4°C). Cabelos acinzentados, olhos claros e pele rendilhada. Abdome globoso, distendido, hepatoesplenomegalia (baço 6 cm e fígado 3 cm, do rebordo costal). **Exames laboratoriais:** Mielograma: presença de grânulações citoplasmáticas nos leucócitos, sugestivo de síndrome de Chediak-Higashi. Pancitopenia (Hb 5,0 Leuco 1.800 Plaq 24.000), ferritina 1307, triglicerídeos 443, fibrinogênio 40, preenchendo mais de 5 critérios de HLH. Iniciado protocolo com dexametasona e etoposídeo. Recidivou duas vezes, reiniciando o protocolo HLH 2004. Atualmente na fase de manutenção, aguardando doador idêntico de medula óssea, para TMO. **Discussão:** A SCH caracterizada por infecções bacterianas recorrentes, devido seu defeito nos grânulos dos neutrófilos e linfócitos T citotóxicos, prejudicando a função bactericida e citotóxica. Os locais mais frequentes de infecção são pele, trato respiratório e membranas mucosas. Nesta condição acabam entrando na fase acelerada da doença, caracterizada por doença HLH com infiltração linfo-histiocítica maciça em fígado, baço e medula óssea com grande produção de citocinas inflamatórias que



causam disfunção de múltiplos órgãos. O diagnóstico de SCH é sugerido por grânulos citoplasmáticos gigantes patognômicos em leucócitos no sangue periférico e medula óssea e confirmado pela identificação da mutação gênica. O tratamento consiste na supressão da hiperinflamação (com imunossupressores), eliminação de células imunes ativadas (corticosteróides e etoposídeo), eliminação do “gatilho” e terapia de suporte para neutropenia, coagulopatia, infecções. Com a remissão do quadro acelerado, necessita de transplante de células tronco hematopoéticas, para correção do defeito imunológico herdado. **Conclusão:** A HLH ocorre em 80% dos pacientes com SCH, com altas taxas de mortalidade. Assim, a investigação dos critérios clínicos na suspeita de HLH são de suma importância para o diagnóstico e tratamento precoce e, conseqüentemente, melhor a sobrevida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.493>

## LINFOMA DE CÉLULAS T/NK SUBTIPO NASAL EM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

LN Cruz, TD Ramos, NN Campos, RF Silva, CSF Facio, RSP Silva, AMB Azevedo, TA Bonilha, DB Aranha, AM Sousa

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG/UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Relato:** Paciente de 12 anos, masculino, iniciou quadro clínico com odinofagia progressiva e intensa, com evolução de aproximadamente 1 mês, associado a surgimento de úlcera dolorosa na região de transição entre o palato duro e mole à direita, e episódios de febre baixa diária. Realizada biópsia de lesão cujo laudo não foi conclusivo. Evoluiu com edema facial, mais notadamente à direita e obstrução nasal, sendo instituído tratamento empírico para sinusite com clindamicina e ceftriaxona. Não obteve resposta com tratamento e progrediu quadro com obstrução respiratória parcial durante o sono. Realizou TC de seios da face, que evidenciou lesão expansiva e infiltrativa em nasofaringe, de aproximadamente 6,0×5,2×3,4 cm, associado a pansinusopatia. Foi submetido à nova biópsia com laudo histopatológico de doença linfoproliferativa. Imunofenotipagem e imunohistoquímica da peça confirmaram diagnóstico de Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal. No estadiamento foi classificado como IIE. Tratado com dois ciclos quimioterápicos com protocolo m-SMILE, sem toxicidade significativa, com melhora clínica e radiológica expressivas. Proposta terapêutica a seguir com radioterapia e novo exame de imagem para avaliação da necessidade de novo ciclo de quimioterapia. **Discussão:** O linfoma de células NK/T tipo nasal é raro, particularmente na população pediátrica, com incidência maior no leste asiático e população indígena da América Latina. O linfoma de células NK/T tipo nasal é um subtipo extranodal agressivo, que apresenta infiltração, necrose e angioinvasão. Sua associação com EBV é bem conhecida e quando negativo, o diagnóstico deve ser questionado. A carga viral para EBV é um possível biomarcador para prognóstico e resposta terapêutica, pois tem relação com a carga tumoral. O paciente em questão apresentou pesquisa



para EBV negativa na peça por imunohistoquímica, entretanto PCR quantitativo para EBV no sangue foi positivo com 16,19 cópias por 1 milhão de células. O tratamento nas doenças localizadas é baseado principalmente em radioterapia associada à quimioterapia. As células natural killer expressam alta concentração de glicoproteína-P, que confere resistência a múltiplas drogas, incluindo antraciclínicos. Desta forma o protocolo SMILE (metotrexate, leucovorin, ifosfamida, dexametasona, etoposide e pegasparginase) tem sido eleito nos últimos anos como esquema quimioterápico preferencial, tendo a L-asparaginase um papel importante. A sobrevida global em 5 anos é de aproximadamente 40–50%. De acordo com índice de prognóstico PINK (prognostic index of natural killer lymphoma), além da carga viral de EBV, conferem pior prognóstico: idade maior que 60 anos, estágio III ou IV, tipo não nasal e envolvimento de linfonodos a distância. Nos pacientes sem fatores de risco, como o caso relatado, a sobrevida em 3 anos pode chegar a 81%. Dito isso, é importante que o seguimento dos pacientes seja prolongado, pois há risco de recaída tardia. O papel do transplante de medula óssea é incerto, pois os estudos realizados são da época em que o regime de tratamento ainda era baseado em antraciclínicos. A sobrevida global em 3 anos para pacientes com transplante alogênico e autólogo era de 39–64%.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.494>

#### LINFOMA PRIMÁRIO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE PEDIÁTRICO HIV POSITIVO: RELATO DE CASO

LN Cruz, NN Campos, TD Ramos, AM Sousa, RC Marques, AMB Azevedo, RSP Silva, MGP Land, TA Bonilha

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Relato:** Paciente de 6 anos, HIV+, iniciou quadro com crise de ausência em jan/2021. Recebeu tratamento para encefalite com melhora clínica temporária. Evoluiu com cefaleia frontal de forma progressiva, desenvolvendo ataxia, afasia, vômitos em jato e novo episódio convulsivo após 1 mês da alta. RNM de crânio evidenciou lesão expansiva em hemisfério cerebral direito com compressão do 4º ventrículo e pequenas imagens nodulares difusas com edema cerebral. Realizou cirurgia para derivação ventricular externa e biópsia das lesões. Descartadas causas infecciosas, foi diagnosticado em mar/2021 com linfoma de células B de alto grau através de exame histopatológico. Estadiamento não evidenciou doença em outros sítios. Iniciou tratamento em mar/2021 com o protocolo NHL BFM 2012 associado a rituximabe. Após o bloco AAZ1 apresentou mucosite grau IV. Após BBZ1, evoluiu com mucosite grau III precoce, íleo paralítico, tiflíte e infecção leve pelo SARS-CoV-2. RNM após 2 blocos de tratamento apresentando expressiva redução das lesões previamente identificadas. Após CCZ1 apresentou íleo paralítico e pneumonia, evoluindo com quadro de insuficiência respiratória grave e óbito. **Discussão:** Linfoma primário do SNC (LPSNC) é um tipo raro e agressivo de LNH, mais comum em pacientes

imunodeficientes, que corresponde a 0,5–2% dos tumores primários de SNC e 0,7–0,8% de todos os linfomas. A incidência desse tipo de neoplasia na população pediátrica é desconhecida devido a raridade de casos reportados. Seu subtipo mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B. O paciente em questão foi diagnosticado com Linfoma de células B de alto grau estágio IV, duplo expressor (myc e bcl2) através do histopatológico e imuno-histoquímica com Ki67 >95%, padrão menos comum em crianças. A co-expressão das proteínas MYC e BCL2 está associada a um pior prognóstico. Pacientes duplo-expressores têm idade média de 71 anos, apresentam pior performance-status, doença mais avançada e maior índice de proliferação Ki-67. O cenário ideal seria o rastreamento de MYC, BCL2 e BCL6 em todos os pacientes com linfoma de alto grau no diagnóstico e, se positivo, a complementação por FISH para avaliação de double-hit, que já confere novas abordagens prognósticas e terapêuticas em adultos. Os principais fatores prognósticos do LPSNC são idade e performance status. O tratamento de primeira linha em crianças é baseado em quimioterapia (QT) com HD-MTX. O papel da radioterapia (RT) nesses pacientes é questionável. O estudo com maior número de casos pediátricos (29) mostrou sobrevida de 82% em 3 anos, apresentando melhores taxas que dos adultos (20–40% em 5 anos) e a maioria dos casos não fez RT. A adição do anticorpo monoclonal anti-CD20, Rituximabe, ao tratamento, foi baseada em estudos recentes realizados com crianças e adolescentes com LNH de células B maduras de alto grau. Houve remissão em 95% dos pacientes que usaram a terapia combinada (rituximabe e QT) com uma maior taxa de sobrevida livre de eventos em 3 anos quando comparado àqueles que receberam somente QT (95,1% vs. 87,3%). Devido a agressividade da doença, a intensificação do tratamento se faz necessária. O uso combinado do rituximabe com a poliquimioterapia, gera maior risco de toxicidade, principalmente mielotoxicidade. O paciente em questão teve boa resposta parcial ao tratamento, porém apresentou intercorrências graves durante os 3 períodos de aplasia pós QT, o que levou ao seu óbito.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.495>

#### MIELOFIBROSE COMO DIFICULTADOR DIAGNÓSTICO DA LLA EM CRIANÇA

MB Sampaio<sup>a</sup>, BP Bernardes<sup>a</sup>, IG Rodrigues<sup>a</sup>, RG Cotta<sup>a</sup>, WCJ Pereira<sup>a</sup>, BR Lopes<sup>a</sup>, ESG Neto<sup>a</sup>, PD Maia<sup>a</sup>, AA Ferreira<sup>b</sup>, STF Grunewald<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

**Introdução:** A leucemia linfóide aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação clonal desordenada de células precursoras de origem linfóide, que podem circular no sangue na sua forma imatura. É a neoplasia mais frequente na infância, correspondendo a cerca de 30–35% dos casos de câncer nesta população. Seu diagnóstico baseia-se em resultados de análises morfológicas e citológicas da medula óssea, em

