

Síndrome hematófagocítica e malignidade: uma relação pouco explorada

Hemophagocytic syndrome and malignancy: an unexplored relationship

Síndrome hematófagocítico y malignidade: una relación inexplorada

Recebido: 16/03/2022 | Revisado: 22/03/2022 | Aceito: 28/03/2022 | Publicado: 04/04/2022

Larissa Santos Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5576-7565>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: larissalima1987@hotmail.com

Clariano Pires de Oliveira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6726-4786>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: clarianoneto@gmail.com

Igor Marcelo Castro Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-4577>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: igor.marcelo@ufma.br

Resumo

O objetivo desse estudo foi verificar a relação e as implicações das neoplasias como gatilhos para a hiperativação de macrófagos na linfo-histiocitose hemofagocítica secundária. Foi realizado levantamento bibliográfico na plataforma PubMed com seleção de artigos relevantes sobre o tema proposto usando os descritores “hemophagocytic lymphohistiocytosis” E “oncology”, incluindo artigos publicados até junho de 2019. descrevendo a evolução das publicações ao longo dos anos, as modalidades de estudos publicadas, e selecionando estudos clínicos para uma descrição e detalhamento. Foram encontrados um total de 4504 trabalhos publicados, desde 1952. Observou-se que houve um incremento no número de publicações a partir da década de 1990, especialmente a partir de 1997. O maior número de publicações ocorreu em 2019. Ainda há uma escassez de publicações de estudos clínicos sobre o tema, sendo que a maioria se concentra em populações pediátricas e portadores de tumores hematológicos. Também demonstra melhores benefícios no uso de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, além de sugerir mudança de parâmetro diagnóstico. Conhecer condições que podem estar relacionadas a doença oncológica pode melhorar o cuidado integral desses pacientes.

Palavras-chave: Linfo-histiocitose hemofagocítica; Oncologia; Câncer.

Abstract

The aim of this study was verify the relationship and implications of neoplasms as triggers for macrophage hyperactivation in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. A bibliographic survey was carried out on the PubMed platform with selection of relevant articles on the proposed topic using the descriptors “hemophagocytic lymphohistiocytosis” AND “oncology”, including articles published until June 2019. describing the evolution of publications over the years, the modalities of published studies, and selecting clinical studies for description and detail. A total of 4504 published works were found, since 1952. It was observed that there was an increase in the number of publications from the 1990s, especially from 1997. The largest number of publications occurred in 2019. There is still a scarcity of publications on clinical studies on the subject, most of which focus on pediatric populations and patients with hematological tumors. It also demonstrates better benefits in the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, in addition to suggesting a change in the diagnostic parameter. Knowing conditions that may be related to oncological disease can improve the comprehensive care of these patients.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Oncology; Cancer.

Resumen

El objetivo de la investigación fue verificar la relación e implicaciones de las neoplasias como desencadenantes de la hiperactivación de macrófagos en la linfocitosis hemofagocítica secundaria. Se realizó un levantamiento bibliográfico en la plataforma PubMed con selección de artículos relevantes sobre el tema propuesto utilizando los descriptores “hemophagocytic lymphohistiocytosis” Y “oncology”, incluyendo artículos publicados hasta junio de 2019. Describiendo la evolución de las publicaciones a lo largo de los años, la modalidades de estudios publicados, y selección de estudios clínicos para su descripción y detalle. Se encontraron un total de 4504 trabajos publicados, desde 1952. Se observó que hubo un aumento en el número de publicaciones a partir de la década de 1990, especialmente a partir de 1997. El mayor número de publicaciones se dio en 2019. Aún existe escasez de publicaciones sobre estudios clínicos sobre el tema, la mayoría de los cuales se centran en poblaciones pediátricas y pacientes con tumores

hematológicos. Também demonstra melhores benefícios em el uso del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, además de sugerir un cambio en el parámetro de diagnóstico. Conocer las condiciones que pueden estar relacionadas con la enfermedad oncológica puede mejorar la atención integral de estos pacientes.

Palabras clave: Linfocitosis hemofagocítica; Oncología; Cáncer.

1. Introdução

A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) cursa com desregulação do sistema imunológico, caracterizada por hiperativação de macrófagos e linfócitos, secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, infiltração tissular, hemofagocitose e dano ao sistema orgânico como um todo (Daver et al., 2017).

A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1939 por Scott e Robb-Smith e, posteriormente em 1952, por Farguham e Claireaux ao descreverem o caso de dois irmãos com hepatoesplenomegalia, citopenias e febre de curso progressivo e fatal com hemofagocitose demonstrada em autópsia (Schram & Berliner, 2015).

Pode ser classificado como HLH primário ou secundário (adquirido). Sua forma primária é hereditária e envolve mutações genéticas que afetam o funcionamento de Linfócitos T e natural killer (NK) e que modificam a depuração do vírus Epstein Barr, sendo infecções virais frequentemente gatilhos para manifestações do quadro clínico. Por outro lado, a forma secundária ocorre ao mobilizar linfócitos citotóxicos (TCD8+) após infecções virais, bacterianas, parasitárias, fúngicas e até mesmo doenças autoimunes e neoplasias, sobretudo linfomas (Yildiz et al., 2020).

Apesar de a maioria dos protocolos de diagnóstico e tratamento se voltarem à população pediátrica, o HLH ocorre em todas as idades. Uma pesquisa no Japão aponta para 40% dos casos em adultos, sendo a grande maioria na forma secundária (Daver et al., 2017).

Grânulos citolíticos contendo perforina e granzimas são liberados por linfócitos TCD8+ e células NK frente a células infectadas por vírus. A interrupção do processo por mutações genéticas, por incapacidade de eliminar o estímulo antigênico e manutenção e amplificação da resposta imune, predispõe ao HLH primário. As citocinas pró inflamatórias ativadas, por sua vez, sinalizam para macrófagos com hemofagocitose, favorecendo danos teciduais e orgânicos. No HLH secundário diferentes padrões de ativação são observados. Quando correlacionados a linfomas, esses produzem citocinas pró inflamatórias que atuam na promoção do estímulo inicial e contínuo para ativação de linfócitos TCD8+ e NK (Al-Samkari & Berliner, 2018).

Não há quadro clínico patognomônico da HLH ou achado laboratorial específico. Pode haver elevação de reagentes de fase aguda, principalmente ferritina sérica. Clinicamente o paciente pode apresentar febre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, hepatopatia, coagulopatia, citopenia, anormalidade dermatológica, disfunção neurológica (Al-Samkari & Berliner, 2018). Portanto, para se considerar um diagnóstico de HLH, deve-se ter pelo menos 5 dos seguintes critérios: 1) Febre; 2) esplenomegalia; 3) Citopenias envolvendo pelo menos 2 linhagens celulares; 4) Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia; 5) Hemofagocitose em medula óssea, baço ou linfonodos; 6) Atividade de células NK baixa ou ausente; 7) Hiperferritinemia $\geq 500\text{mcg/L}$; 8) CD25 solúvel $\geq 2400\text{U/mL}$ (Henter et al., 2007).

Estatísticas referentes ao cenário de malignidade ainda se mostram escassos (Daver et al., 2017). A literatura aponta cerca de 1% de HLH agressivo em pacientes com neoplasias hematológicas (Machaczka et al., 2011). Em pacientes com *linfoma B intravascular de grandes células* (IVLBCL) e linfomas de células T a prevalência chega a ser 20% (Yildiz et al., 2020).

Dentre os tipos de neoplasias em HLH secundárias, estudo cita prevalência de 35% de linfomas de células T; 32% de incidência de linfomas não Hodgkin de células B; 6% de linfomas Hodgkin; 6% de leucemias e 3% de tumores sólidos, principalmente tumores mediastínicos (Ramos-Casals et al., 2014).

Ainda que a fisiopatologia seja incerta, a HLH associada à malignidade pode se apresentar tanto como fator desencadeante quanto durante a quimioterapia, relacionada à supressão imunológica iatrogênica. Em teoria, as células

tumorais perpetuam o estado hiperinflamatório com secreção exacerbada pelas de citocinas IL-6 e INF- γ proporcionando o desenvolvimento da doença (Roldão, 2017).

O prognóstico da doença é desfavorável. Quando não tratada, a sobrevida estimada é menor de 2 meses. Associada à malignidade, pacientes tiveram prognóstico pior em comparação a outros sem malignidade envolvida com 1,13 e 46,53 meses em média de sobrevida geral, respectivamente (Otrock & Eby, 2015).

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa, com levantamento de dados de publicações sobre a síndrome hematófagocítica, sua descrição estatística, e análise de trabalhos que exploram a associação de malignidade e HLH, cujo objetivo é encontrar e relacionar dados em relação a distribuição da relação entre as duas condições, aspectos explorados quanto ao diagnóstico, tratamento e prognóstico.

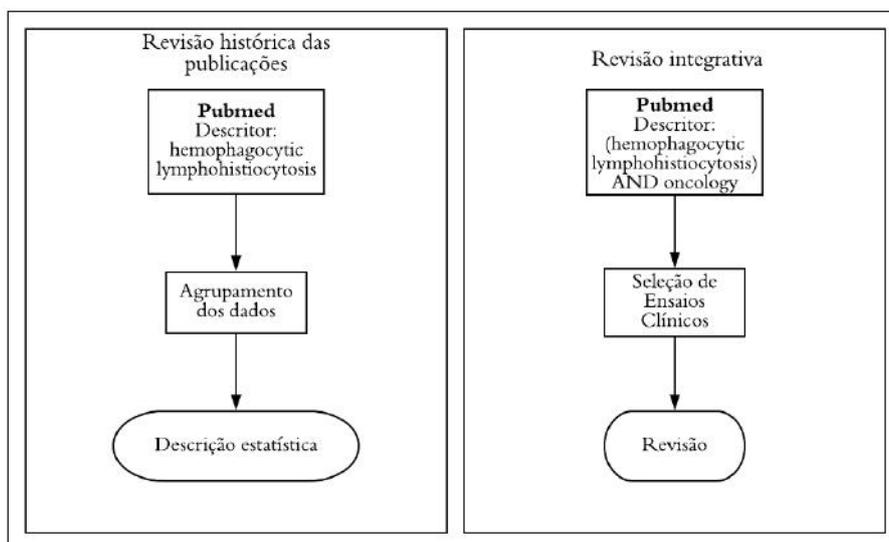
2. Metodologia

Realizou-se um estudo bibliográfico retrospectivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura conforme metodologia proposta por Pereira et al., 2018. A seleção dos trabalhos para a revisão foi realizada na plataforma PubMed, em duas etapas. Em um primeiro momento, para a realização da revisão histórica, de caráter descritivo, utilizou-se o descritor “*hemophagocytic lymphohistiocytosis*”, sendo os dados fornecidos pela base de dados, referentes ao ano de publicação e modalidade de estudo (Revisão, Estudo Clínico, Meta-análise, outros), para a realização de descrição estatística por meio de tabelas e gráficos. Em uma segunda etapa, também nas bases de dados citadas, utilizou-se os descritores “(*hemophagocytic lymphohistiocytosis*) AND *oncology*”.

Foram incluídos, nessa segunda etapa da revisão, apenas ensaios clínicos, utilizando-se do filtro “*Clinical Trials*”, na plataforma PubMed.

As pesquisas foram realizadas durante o período de junho de 2020 a julho de 2020. Não foi considerado como critério para seleção o período de publicação em nenhuma das etapas, portanto, todos os artigos publicados até 30 de julho de 2019 foram incluídos. As esquematizações das etapas das revisões estão representadas na figura abaixo (Figura 1).

Figura 1 - Etapas do estudo.

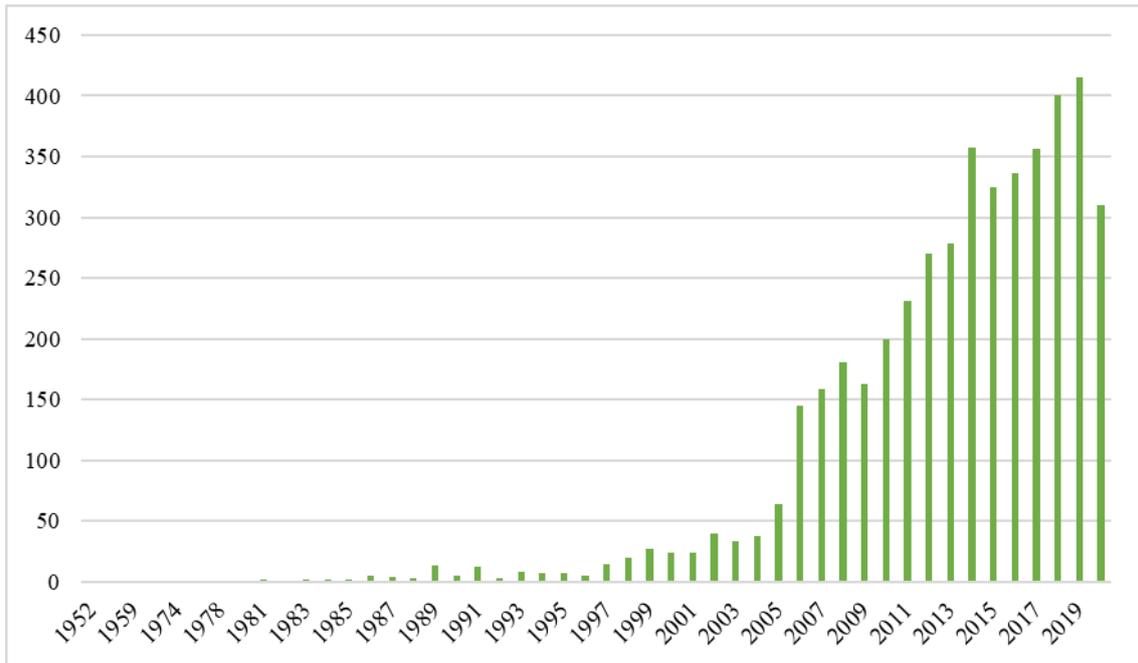


Fonte: Autores.

3. Resultados

Foram encontrados um total de 4504 trabalhos publicados, desde 1952. Observou-se que houve um incremento no número de publicações a partir da década de 1990, especialmente a partir de 1997. O maior número de publicações ocorreu em 2019. A Figura 2, descreve graficamente o número de trabalhos publicados ao longo dos anos, além disso, na Tabela 1, encontram-se os dados utilizados para a confecção da Figura 2. Os dados utilizados para a produção da tabela e gráfico, foram retirados de informações fornecidas na base de dados PubMed.

Figura 2 - Distribuição das publicações ao longo dos anos.



Fonte: PubMed.

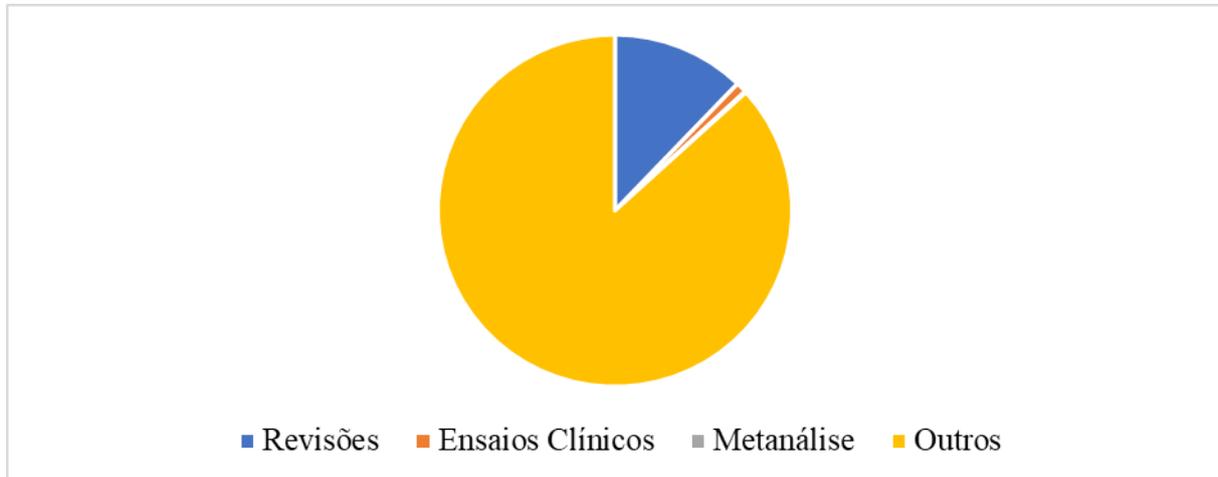
Tabela 1 - Número de trabalhos publicados por ano.

Ano	Publicações	1989	14	2006	145
1952	1	1990	5	2007	159
1958	1	1991	12	2008	181
1959	1	1992	3	2009	163
1963	1	1993	8	2010	200
1974	1	1994	7	2011	231
1976	1	1995	7	2012	270
1978	1	1996	5	2013	279
1979	1	1997	15	2014	357
1981	2	1998	20	2015	325
1982	1	1999	27	2016	336
1983	2	2000	24	2017	356
1984	2	2001	24	2018	401
1985	2	2002	40	2019	415
1986	5	2003	34	2020	310
1987	4	2004	38	Total	4504

Fonte: PubMed.

Do total de trabalhos publicados, 548 (12,17%) são Revisões, 44 (0,98%) Ensaios clínicos, 5 (0,11%) Metanálises, e 3907 (86,74%) outras modalidades de publicação. A Figura 3, expressa graficamente, a distribuição dos artigos por modalidade de publicação.

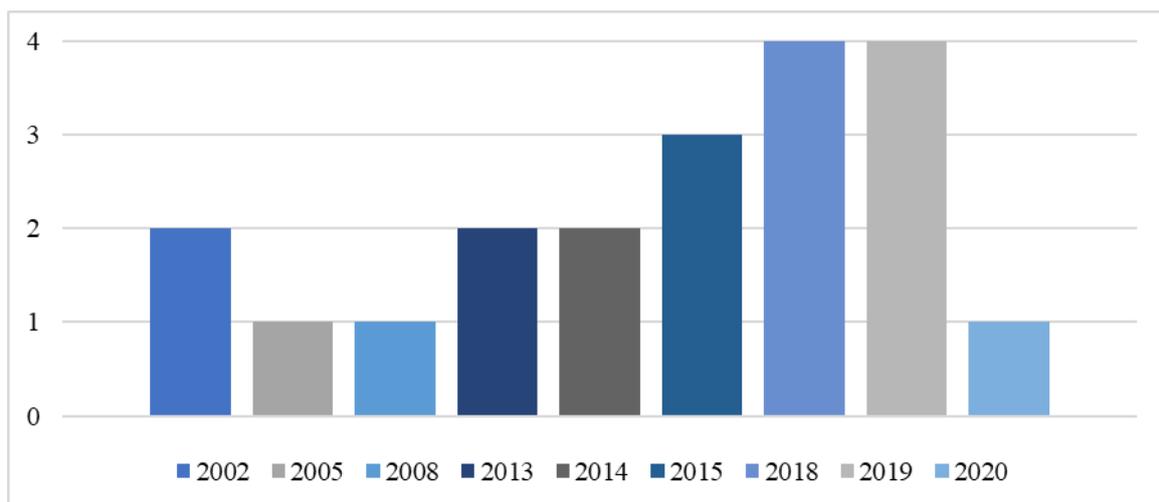
Figura 3 - Distribuição dos trabalhos por modalidade de publicação.



Fonte: PubMed.

Na segunda etapa do estudo, utilizando-se os descritores “(*hemophagocytic lymphohistiocytosis*) AND *oncology*”, foram selecionados apenas os ensaios clínicos para a descrição e análise, que totalizaram 20 artigos. Logo abaixo, encontra-se, na Figura 4, a distribuição ao longo dos anos das publicações dos ensaios clínicos encontrados e a Tabela 2 que descreve esses trabalhos.

Figura 4 - Distribuição, ao longo do tempo, dos ensaios clínicos selecionados.



Fonte: PubMed.

Na Tabela 2, encontra-se a descrição dos artigos selecionados, em relação ao autor, ano, amostra e particularidade do diagnóstico.

Tabela 2 - Descrição dos ensaios clínicos selecionados, por autor, ano de publicação, tipo de estudo clínico e assunto abordado.

Autor	Ano de publicação	Modalidade do estudo	Amostra	Particularidades do diagnóstico
Imashuku <i>et al.</i>	2002	Estudo de Coorte	81 pacientes 95% crianças	Baixo risco de leucemia mileoide aguda relacionada ao etoposídeo em pacientes com HLH-EBV (HLH associada ao Epstein-Barr Virus)
Henter <i>et al.</i>	2002	Estudo de coorte	113 crianças	4 crianças revelaram ter posteriormente linfoma não Hodgkin (n=2), leucemia linfoblástica aguda T (n=1) e leucemia linfocítica granular grande (n =1)
Tabata <i>et al.</i>	2005	Ensaio clínico controlado	20 voluntários saudáveis 10 homens e 10 mulheres	Até 80% dos pacientes com EBV-HLH apresentaram cura com quimioterapia.
Shin <i>et al.</i>	2008	Estudo de Coorte	17 adultos	Sobrevida global de 43,9% em 2 anos.
Sawada <i>et al.</i>	2013	Estudo retrospectivo	53 pacientes com HLH que receberam transplante alogênico de células-tronco	Sobrevida global foi 65,4 ± 6,6%.
Nagai <i>et al.</i>	2013	Estudo retrospectivo	15 pacientes com SCH (Síndrome de Chédiak-Higashi)	33% com HLH – 4 dos 5 eram crianças ou adolescentes.
Ramzan <i>et al.</i>	2014	Estudo retrospectivo	8 lactentes com HLH	1 lactente vivo e sem a doença após 22 meses de acompanhamento.
Gassas <i>et al.</i>	2014	Estudo retrospectivo	51 pacientes pediátricos submetidos a TCTH	HLH (24%) foi a principal indicação para doenças metabólicas não genéticas.
Lehmberg <i>et al.</i>	2015	Estudo de Coorte	29 Crianças e adolescentes	72,41 % antes ou no início do câncer 27,59 % durante a quimioterapia
Tesi <i>et al.</i>	2015	Estudo de Coorte	10 pacientes de 21 meses a 38 anos (mediana - 13 anos)	Mutações de PRF1 associadas a HLH e neoplasias hematológicas.
Moritake <i>et al.</i>	2015	Estudo retrospectivo	7 crianças e adolescentes	Diagnóstico diferencial de HLH com necrose de medula óssea na leucemia linfoblástica aguda
Faraci <i>et al.</i>	2018	Estudo de Coorte	5.072 transplantes em pacientes pediátricos	Síndrome de obstrução sinusoidal em cerca de 2% dos pacientes pediátricos.
Allen <i>et al.</i>	2018	Estudo de Coorte	34 pacientes com HLH e 12 com outras imunodeficiências primárias (adultos)	A sobrevida global após 1 ano de 82,4% e, após 18 meses, 68%.
Chinn <i>et al.</i>	2018	Estudo de Coorte	122 crianças, adolescentes e jovens adultos (mediana de idade 6,1 anos)	Em 11,48% a malignidade foi gatilho
Apodaca <i>et al.</i>	2018	Estudo retrospectivo	64 adultos	51,7% de HLH associado a malignidade

Coffey <i>et al.</i>	2019	Estudo de Coorte	8 lactentes e crianças com doenças linfoproliferativas de células T associadas ao EBV na infância (S-EBV-T-LPD)	Um paciente obteve boa resposta à terapia sem transplante, não apresentando recorrências nos 4 anos de seguimento
Ahmed <i>et al.</i>	2019	Ensaio Clínico Aberto	5 pacientes acima dos 18 anos que preencheram critérios mínimos para HLH	Pacientes com malignidade associada excluídos do grupo controle.
Zhao <i>et al.</i>	2019	Estudo de Coorte	357 crianças e adolescentes	39 (10,9%) com HLH
Oguz <i>et al.</i>	2019	Estudo retrospectivo	24 Crianças e adolescentes	0,8% tiveram malignidade como gatilho
Locatelli <i>et al.</i>	2020	Estudo de prevalência	34 pacientes de até 18 anos com HLH	Nenhum diagnóstico de HLH foi associado à malignidade

Fonte: PubMed.

4. Discussão

4.1 A HLH possui associação com neoplasias hematológicas

A relação já conhecida entre neoplasias hematológicas, foi reforçada pelos trabalhos encontrados. Apodaca et al. (2018), em um estudo longitudinal retrospectivo de 64 pacientes adultos, descreveu em mais da metade deles (33 pacientes - 51,6%) a HLH associada a malignidade, sendo que 100% possuíam Linfoma; nesse estudo a causa mais comum de HLD secundária foi a malignidade, seguida, por infecção, doença autoimune, idiopática e etiologia familiar. Em contrapartida, Oguz et al. (2019), verificaram que malignidades foram gatilho para apenas 0,8% de HLH secundária em crianças e adolescentes, sendo que na maioria (54,1%) o gatilho foi quadros infecciosos. Chinn et al. (2018), verificaram uma relação semelhante em seu estudo envolvendo 122 indivíduos, sendo que as infecções (36,07%) foram os gatilhos mais frequentes para desenvolvimento de HLH, e a malignidade por 11,48%. Zhao et al. (2019), também verificaram que 24 de 39 pacientes (61,6%) com HLH tinham relação com infecção, mais precisamente por EBV; este estudo não selecionou pacientes com malignidade relacionada a HLH, no entanto nos selecionados da coorte não-HLH, malignidade foi um diagnóstico presente.

Além da associação mencionada, Ramzan et al. (2014) em um estudo clínico retrospectivo com crianças portadoras de HLH, frisam a importância de buscar como diagnóstico diferencial dessa patologia, as neoplasias. A elevação citocinas (IL-6) e alguns marcadores inflamatórios como a ferritina também carece, na investigação de diagnósticos diferenciais, a presença de HLH (Moritake et al., 2015).

O estudo de Nagai et al. (2013) mostrou que 33% dos pacientes com síndrome de Chédiak-Higashi, desenvolveram HLH de “fase acelerada”, condição que traz grande risco de morte. Quatro dos cinco pacientes eram crianças ou adolescentes.

4.2 Desencadeantes de HLH associados a malignidade

Lehmberg et al. (2015), em um estudo de coorte envolvendo crianças e adolescentes, verificou que um gatilho por agente infeccioso esteve mais relacionado a quadros de HLH durante a quimioterapia (7 de 8 desenvolveram a condição), do que comparado a HLH desencadeada por malignidade (6 de 21 pacientes). O vírus Epstein-Barr foi o principal agente envolvido como gatilho, de forma geral, sendo mais presente na HLH desencadeada pela malignidade.

Tesi et al. (2015) verificaram que a mutação bialélica do gene *PRF1* (gene da porfirina), esteve associada tanto a HLH especialmente de apresentação atípica, quanto ao desenvolvimento de linfomas ou leucemias, no entanto, como alertado pelos próprios autores, relações de causalidade são difíceis de estabelecer.

4.3 Diagnóstico

O momento do diagnóstico mostrou diferença entre os estudos. Lehmborg et al. (2015), verificou que 72,41 % dos pacientes desenvolveram HLH antes do diagnóstico ou no início do câncer (condição chamada de HLH desencadeada pela malignidade) e 27,59 % durante a quimioterapia (LHL durante a quimioterapia).

O nível sérico de ferritina na admissão hospitalar pode auxiliar no diagnóstico da HLH segundo Zhao *et al.* (2019), que verificaram que os melhores valores de corte são para níveis maiores que 934ng/dL, mesmo se a apresentação clínica variasse, pois apresentavam melhor especificidade. Apodaca et al. (2018) também sugerem que uma mudança dos níveis de ferritina, como critério diagnóstico de 500mcg/L para 2000 ou 4500mcg/L pode melhorar a especificidade diagnóstica.

4.4 Impactos do tratamento

O estudo de coorte feito por Gassas et al. (2015), envolvendo lactentes, mostrou que a HLH foi o principal diagnóstico (24%) de condição metabólica não genética relacionado a indicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, sendo que seis de oito pacientes (75%) tratados com TCTH, sobreviveram a longo prazo.

Paralelamente, Allen et al. (2018) também abordaram em estudo prospectivo multicêntrico o uso de TCTH alogênico no tratamento de HLH. Ciclosporina associada a metilprednisolona foram utilizadas na prevenção da Doença do Enxerto Versus Hospedeiro (DEVH). 34 pacientes com HLH e 12 pacientes com outras imunodeficiências foram analisados quanto ao prognóstico após essa modalidade de tratamento. A sobrevida global observada após 1 ano dentre os pacientes com HLH foi de 82,4% e após 18 meses, 68%. Ainda que pacientes com neoplasias associadas tenham sido excluídos do grupo controle, dentre as 16 mortes observadas nos resultados 1 foi decorrente de malignidade secundária.

Análise retrospectiva de pacientes que receberam transplante alogênico de células-tronco para HLH no Japão foi realizada por Sawada et al. (2013) e mostrou que sobrevida global foi $65,4 \pm 6,6\%$ em 2 anos.

A síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) é uma possível complicação do TCTH abordada por Faraci et al. (2019). Dos 5.072 TCTH avaliados no estudo, 2% (103 crianças) desenvolveram SOS de elevada gravidade cerca de 17 dias após o procedimento. O tratamento da condição foi feito com Defibrotida. Mortalidade geral média avaliada em 15,5%.

O etoposídeo foi utilizado como tratamento experimental em estudo desenvolvido por Imashuku et al. (2002), com pacientes portadores de HLH associada a EBV, onde verificaram um risco baixo para desenvolvimento de leucemia mieloide aguda relacionada ao etoposídeo, com apenas um paciente desenvolvendo essa condição, e que pior prognóstico foi visto naqueles que receberam menos que $1000\text{mg}/\text{m}^2$ de etoposídeo.

Semelhantemente, Henter et al. (2002) basearam seu estudo clínico no protocolo instituído pela Histocyte Society em 1994 com uso de etoposídeo, corticosteroides, ciclosporina A e metotrexato intratecal antes do transplante alogênico de medula óssea no tratamento de 113 pacientes com HLH. Seus resultados também apontaram para aumento na incidência de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica após utilização de derivados da epipodofilotoxina, tal como o etoposídeo. Todavia, conclui-se no estudo que o risco de apresentar essas complicações é admissível avaliando-se o risco benefício, evitando apenas o tratamento continuado com a droga. A atualização dos critérios ocorreu em 2007 com publicação pela Histocyte Society dos critérios utilizados no estudo HLH-2004 (Souto Moura et al., 2017), sendo abordada pelo próprio autor em uma continuação de seus estudos (Henter et al., 2007). A norma HLH-2004 inclui etoposídeo, dexametasona, ciclosporina A e, quando indicada, terapia intratecal com metotrexato e corticosteroides. O TCTH foi reservado a pacientes com herança genética ou quadros graves persistentes.

Da mesma forma, Coffey et al. (2019) utilizaram quimioterapia à base de etoposídeo pautados nos protocolos de HLH-94/HLH-2004, com ou sem transplante de medula óssea, ao pesquisarem as características clínico-patológicas das diversas doenças linfoproliferativas de células T associadas ao EBV na infância, com destaque na patologia e

imunofenotipagem. Dos oito pacientes, cinco faleceram em um curto período com coagulação intravascular disseminada e/ou falência múltipla de órgãos. Apenas dois tiveram condições clínicas de passarem pelo transplante de medula óssea, mas ambos evoluíram para óbito a longo prazo. Um único paciente respondeu à terapia sem transplante e sem recorrências nos 4 anos de seguimento. Apesar de EBV-HLH apresentar boa resposta ao etoposídeo, o mesmo não ocorre com o linfoma de células T associado ao EBV. Portanto, o prognóstico varia do grupo de estudo avaliado.

O perfil clínico e seguimento de oito pacientes pediátricos diagnosticados com HLH na Índia foram os aspectos abordados por Ramzan et al. (2014). A malignidade foi abordada apenas como diagnóstico diferencial. A conduta foi baseada no protocolo HLH 2004. Quatro morreram na fase inicial da avaliação, uma abandonou o tratamento. Duas crianças chegaram a realizar transplante de células tronco, uma ainda aguardava o transplante. A primeira está viva e sem a doença após 22 meses de acompanhamento; a segunda faleceu por insuficiência renal após 5 meses do transplante.

O estudo de Locatelli et al. (2020) trabalhou com a eficácia do Emapalumab (anticorpo anti-interferon- γ) no tratamento da HLH primária, sendo a dose inicial 1mg/kg da medicação a cada 3 dias, depois elevada até 10mg/kg. Se não houvesse tratamento prévio com dexametasona, ela seria iniciada na dose de 5 a 10mg/m²/ASC (área de superfície corporal) por dia um dia antes do uso do Emapalumab. A Ciclosporina foi continuada apenas nos casos em que se teve início de uso antes da triagem do paciente para o estudo. Dos 34 pacientes avaliados, 27 haviam recebido algum tratamento prévio e, da amostragem, 26 pacientes (76%) completaram o protocolo do estudo com Emapalumab tendo o restante descontinuado. No entanto, nenhum dos pacientes foi triado para associação com doença neoplásica e o aspecto oncológico não foi abordado no estudo.

Ahmed et al. (2019) abordaram o tratamento com Ruxolitinibe (inibidor de JAK) em adultos com HLH. A terapia foi por via oral 15 mg duas vezes por dia durante 28 dias contínuos. Após 490 dias de avaliação, nenhuma morte foi observada. Dos cinco pacientes utilizados no estudo, três apresentaram melhor resposta ao protocolo. Os outros dois apresentaram ao menos resposta parcial. Apesar de excluídos do grupo de controle, pacientes com malignidade associada apresentaram boa tolerância ao Ruxolitinibe.

Shin et al. (2008), por sua vez, estudaram o uso de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) em pacientes adultos com HLH. A terapia com CHOP possui eficácia para linfomas malignos e, dada sua semelhança na patogênese com a HLH, procurou-se efetividade similar contra a síndrome hematofagocítica.

4.5 A HLH associada a malignidade possui prognóstico reservado

Os trabalhos que analisaram o prognóstico de pacientes com HLH associada a malignidade, encontraram prognósticos variáveis entre os estudos.

Ahmed et al. (2019) verificou que a mediana de sobrevida entre pacientes com HLH associada a malignidade foi de 2,8 meses, comparada com HLH sem malignidade (10,7 meses). Apodaca et al. (2018), no entanto, não verificaram a mesma associação, sendo que casos de HLH não associado a malignidade, tiveram sobrevida global em 3 anos significativamente menor (22,5%) que àqueles com câncer (41%). Em contrapartida Chinn et al. (2018), verificaram que indivíduos com malignidade ou infecção como gatilhos de HLH tiveram uma sobrevivência significativamente menor quando comparados àqueles com doenças reumatológicas ou não identificação de gatilho para o quadro.

No entanto, como citado, Shin et al. (2008) verificaram sobrevidas maiores nos pacientes submetidos a esquema quimioterápico como CHOP, com sobrevida global mediana de 18 semanas chegando a 43,9% de sobrevida global em 2 anos.

Melhores prognósticos foram encontrados, também, em lactentes submetidos TCTH alogênicas, como já citado, com taxa de sobrevivência global a longo prazo de 75% (Gassas et al., 2015).

O momento do diagnóstico não mostrou impacto em relação a sobrevida no estudo de Lehmborg et al. (2015), não havendo diferença significativa entre aqueles com HLH desencadeada pela malignidade e HLH durante a quimioterapia, a sobrevida de ambos os grupos foi próxima, 67% e 63% respectivamente em 6 meses.

O prognóstico também pode ser influenciado pela presença de infecção pelo vírus Epstein-Barr. Ahmed et al. (2019) verificaram uma taxa de mortalidade próxima a 100% aos 100 dias de diagnóstico, nos pacientes portadores dessa condição. Além disso, o correto diagnóstico de EBV-HLH faz-se necessário, tendo em vista que nesses casos, até 80% dos pacientes podem ser curados com quimioterapia, quando comparados àqueles com síndrome linfoproliferativa ligada ao X, que necessitam de transplante de células-tronco hematopoiéticas para alcançar a cura (Tabata et al., 2005).

Outro fator prognóstico estudado foi os níveis de albumina, no trabalho de Oguz et al. (2019).

5. Conclusão

Verificou-se que ainda há uma escassez de estudos clínicos publicados sobre a HLH e malignidade, além de que estes estudos começaram a ter um incremento a partir dos últimos 10 a 15 anos, o que pode refletir alguns pontos importantes: 1) HLH secundária a malignidade ser uma condição rara, o que torna inviável o estudo para alguns pesquisadores; 2) Ser uma condição pouco reconhecida e diagnosticada.

Além disso, concordando com outros dados, verificou-se que a maior parte dos estudos envolve amostras de crianças e adolescentes, e entre os tumores, os hematológicos.

Houve divergência entre os achados dos trabalhos quanto a prevalência da associação da HLH e malignidade, alguns mostrando frequências maiores e outros menores. Em relação a diagnóstico, os estudos sugerem que uma mudança de critério do nível de creatinina pode tornar o diagnóstico mais específico.

Em relação a tratamento e prognóstico, melhores resultados são alcançados com o uso de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas e também com quimioterapia CHOP.

O diagnóstico de uma doença oncológica traz, por si só, grandes impactos na vida do indivíduo. A percepção da finitude da vida costuma ser acompanhada de insegurança e medo. Quando associado a outra condição, a abordagem do indivíduo e da família torna-se ainda mais importante, sendo necessário melhor compreensão da situação para manejá-la da melhor forma possível.

Sendo assim, esta revisão procurou acrescentar uma visão geral e integrada sobre a relação entre HLH e câncer, com necessidade de maiores conhecimentos sobre o tema diante de um cenário ainda pouco conhecido. O desenvolvimento de novos estudos é de suma importância para que a correlação entre essas duas doenças possa ser melhor estabelecida refletindo numa melhor assistência aos pacientes acometidos.

Referências

- Ahmed, A., Merrill, S. A., Alsawah, F., Bockenstedt, P., Campagnaro, E., Devata, S., Gitlin, S. D., Kaminski, M., Cusick, A., Phillips, T., Sood, S., Talpaz, M., Quiery, A., Boonstra, P. S., & Wilcox, R. A. (2019). Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *The Lancet Haematology*, 6(12), e630–e637. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30156-5)
- Allen, C. E., Marsh, R., Dawson, P., Bollard, C. M., Shenoy, S., Roehrs, P., Hanna, R., Burroughs, L., Kean, L., Talano, J.-A., Schultz, K. R., Pai, S.-Y., Baker, K. S., Andolina, J. R., Stenger, E. O., Connelly, J., Ramirez, A., Bryant, C., Eapen, M., & Pulsipher, M. A. (2018). Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood*, 132(13), 1438–1451. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-828277>
- Al-Samkari, H., & Berliner, N. (2018). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13(1), 27–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
- Apodaca, E., Rodríguez-Rodríguez, S., Tuna-Aguilar, E. J., & Demichelis-Gómez, R. (2018). Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18(10), e373–e380. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.014>

- Chinn, I. K., Eckstein, O. S., Peckham-Gregory, E. C., Goldberg, B. R., Forbes, L. R., Nicholas, S. K., Mace, E. M., Vogel, T. P., Abhyankar, H. A., Diaz, M. I., Heslop, H. E., Krance, R. A., Martinez, C. A., Nguyen, T. C., Bashir, D. A., Goldman, J. R., Stray-Pedersen, A., Pedroza, L. A., Poli, M. C., ... Allen, C. E. (2018). Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, *132*(1), 89–100. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244>
- Coffey, A. M., Lewis, A., Marcogliese, A. N., Elghetany, M. T., Punia, J. N., Chang, C.-C., Allen, C. E., McClain, K. L., Gaikwad, A. S., El-Mallawany, N. K., & Curry, C. v. (2019). A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorders of childhood: A single tertiary care pediatric institution experience in North America. *Pediatric Blood & Cancer*, *66*(8), e27798. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.27798>
- Daver, N., McClain, K., Allen, C. E., Parikh, S. A., Otrrock, Z., Rojas-Hernandez, C., Blechacz, B., Wang, S., Minkov, M., Jordan, M. B., la Rosée, P., & Kantarjian, H. M. (2017). A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*, *123*(17), 3229–3240. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.30826>
- Faraci, M., Bertaina, A., Luksch, R., Calore, E., Lanino, E., Saglio, F., Prete, A., Menconi, M., de Simone, G., Tintori, V., Cesaro, S., Santarone, S., Orofino, M. G., Locatelli, F., & Zecca, M. (2019). Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association–Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *25*(2), 313–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.027>
- Gassas, A., Ashraf, K., Zaidman, I., Ali, M., Krueger, J., Doyle, J., Schechter, T., & Leucht, S. (2015). Hematopoietic stem cell transplantation in infants. *Pediatric Blood & Cancer*, *62*(3), 517–521. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.25333>
- Henter, J.-I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J., & Janka, G. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, *48*(2), 124–131. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- Henter, J.-I., Samuelsson-Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Elinder, G., Filipovich, A. H., Gardner, H., Imashuku, S., Komp, D., Ladisch, S., Webb, D., Janka, G., & Society, for the H. (2002). Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, *100*(7), 2367–2373. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>
- Imashuku, S., Teramura, T., Kuriyama, K., Kitazawa, J., Ito, E., Morimoto, A., & Hibi, S. (2002). Risk of Etoposide-Related Acute Myeloid Leukemia in the Treatment of Epstein-Barr Virus—Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *International Journal of Hematology*, *75*(2), 174–177. <https://doi.org/10.1007/BF02982023>
- Lehberg, K., Sprekels, B., Nichols, K. E., Woessmann, W., Müller, I., Suttorp, M., Bernig, T., Beutel, K., Bode, S. F. N., Kentouche, K., Kolb, R., Längler, A., Minkov, M., Schilling, F. H., Schmid, I., Vieth, S., Ehl, S., zur Stadt, U., & Janka, G. E. (2015). Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *British Journal of Haematology*, *170*(4), 539–549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.13462>
- Locatelli, F., Jordan, M. B., Allen, C., Cesaro, S., Rizzari, C., Rao, A., Degar, B., Garrington, T. P., Sevilla, J., Putti, M.-C., Fagioli, F., Ahlmann, M., Dapena Diaz, J.-L., Henry, M., de Benedetti, F., Grom, A., Lapeyre, G., Jacqmin, P., Ballabio, M., & de Min, C. (2020). Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*, *382*(19), 1811–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911326>
- Machaczka, M., Vaktän, J., Klimkowska, M., & Häggglund, H. (2011). Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leukemia & Lymphoma*, *52*(4), 613–619. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.551153>
- Moritake, H., Obara, M., Sameshima, N., Asada, Y., Komatsu, H., Hyakuna, N., Sugita, K., Ishida, Y., Kato, M., Tanizawa, A., Deguchi, T., Imamura, T., Kitanaka, A., Shimoda, K., Kamimura, S., & Nuno, H. (2015). Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Hematology*, *102*(3), 349–356. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1843-8>
- Ahmed, A., Merrill, S. A., Alsawah, F., Bockenstedt, P., Campagnaro, E., Devata, S., Gitlin, S. D., Kaminski, M., Cusick, A., Phillips, T., Sood, S., Talpaz, M., Quiery, A., Boonstra, P. S., & Wilcox, R. A. (2019). Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *The Lancet Haematology*, *6*(12), e630–e637. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30156-5)
- Allen, C. E., Marsh, R., Dawson, P., Bollard, C. M., Shenoy, S., Roehrs, P., Hanna, R., Burroughs, L., Kean, L., Talano, J.-A., Schultz, K. R., Pai, S.-Y., Baker, K. S., Andolina, J. R., Stenger, E. O., Connelly, J., Ramirez, A., Bryant, C., Eapen, M., & Pulsipher, M. A. (2018). Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood*, *132*(13), 1438–1451. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-828277>
- Al-Samkari, H., & Berliner, N. (2018). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *13*(1), 27–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
- Apodaca, E., Rodríguez-Rodríguez, S., Tuna-Aguilar, E. J., & Demichelis-Gómez, R. (2018). Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, *18*(10), e373–e380. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.014>
- Chinn, I. K., Eckstein, O. S., Peckham-Gregory, E. C., Goldberg, B. R., Forbes, L. R., Nicholas, S. K., Mace, E. M., Vogel, T. P., Abhyankar, H. A., Diaz, M. I., Heslop, H. E., Krance, R. A., Martinez, C. A., Nguyen, T. C., Bashir, D. A., Goldman, J. R., Stray-Pedersen, A., Pedroza, L. A., Poli, M. C., ... Allen, C. E. (2018). Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, *132*(1), 89–100. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244>
- Coffey, A. M., Lewis, A., Marcogliese, A. N., Elghetany, M. T., Punia, J. N., Chang, C.-C., Allen, C. E., McClain, K. L., Gaikwad, A. S., El-Mallawany, N. K., & Curry, C. v. (2019). A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorders of childhood: A single tertiary care pediatric institution experience in North America. *Pediatric Blood & Cancer*, *66*(8), e27798. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.27798>
- Daver, N., McClain, K., Allen, C. E., Parikh, S. A., Otrrock, Z., Rojas-Hernandez, C., Blechacz, B., Wang, S., Minkov, M., Jordan, M. B., la Rosée, P., & Kantarjian, H. M. (2017). A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*, *123*(17), 3229–3240. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.30826>

- Faraci, M., Bertaina, A., Luksch, R., Calore, E., Lanino, E., Saglio, F., Prete, A., Menconi, M., de Simone, G., Tintori, V., Cesaro, S., Santarone, S., Orofino, M. G., Locatelli, F., & Zecca, M. (2019). Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association–Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(2), 313–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.027>
- Gassas, A., Ashraf, K., Zaidman, I., Ali, M., Krueger, J., Doyle, J., Schechter, T., & Leucht, S. (2015). Hematopoietic stem cell transplantation in infants. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(3), 517–521. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.25333>
- Henter, J.-I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J., & Janka, G. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 48(2), 124–131. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- Henter, J.-I., Samuelsson-Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Elinder, G., Filipovich, A. H., Gadner, H., Imashuku, S., Komp, D., Ladisch, S., Webb, D., Janka, G., & Society, for the H. (2002). Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, 100(7), 2367–2373. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>
- Imashuku, S., Teramura, T., Kuriyama, K., Kitazawa, J., Ito, E., Morimoto, A., & Hibi, S. (2002). Risk of Etoposide-Related Acute Myeloid Leukemia in the Treatment of Epstein-Barr Virus–Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *International Journal of Hematology*, 75(2), 174–177. <https://doi.org/10.1007/BF02982023>
- Lehberg, K., Sprekels, B., Nichols, K. E., Woessmann, W., Müller, I., Suttorp, M., Bernig, T., Beutel, K., Bode, S. F. N., Kentouche, K., Kolb, R., Längler, A., Minkov, M., Schilling, F. H., Schmid, I., Vieth, S., Ehl, S., zur Stadt, U., & Janka, G. E. (2015). Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *British Journal of Haematology*, 170(4), 539–549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.13462>
- Locatelli, F., Jordan, M. B., Allen, C., Cesaro, S., Rizzari, C., Rao, A., Degar, B., Garrington, T. P., Sevilla, J., Putti, M.-C., Fagioli, F., Ahlmann, M., Dapena Diaz, J.-L., Henry, M., de Benedetti, F., Grom, A., Lapeyre, G., Jacqmin, P., Ballabio, M., & de Min, C. (2020). Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1811–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911326>
- Machaczka, M., Vaktänäs, J., Klimkowska, M., & Häggglund, H. (2011). Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leukemia & Lymphoma*, 52(4), 613–619. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.551153>
- Moritake, H., Obara, M., Sameshima, N., Asada, Y., Komatsu, H., Hyakuna, N., Sugita, K., Ishida, Y., Kato, M., Tanizawa, A., Deguchi, T., Imamura, T., Kitanaka, A., Shimoda, K., Kamimura, S., & Nunoi, H. (2015). Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Hematology*, 102(3), 349–356. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1843-8>
- Nagai, K., Ochi, F., Terui, K., Maeda, M., Ohga, S., Kanegane, H., Kitoh, T., Kogawa, K., Suzuki, N., Ohta, S., Ishida, Y., Okamura, T., Wakiguchi, H., Yasukawa, M., & Ishii, E. (2013). Clinical characteristics and outcomes of chédiak–Higashi syndrome: A nationwide survey of Japan. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(10), 1582–1586. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.24637>
- Oguz, M. M., Sahin, G., Altinel Acoglu, E., Polat, E., Yucel, H., Oztek Celebi, F. Z., Unsal, H., Akcaboy, M., Sari, E., & Senel, S. (2019). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatric Hematology and Oncology*, 36(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1572253>
- Otrock, Z. K., & Eby, C. S. (2015). Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*, 90(3), 220–224. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajh.23911>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*.
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A., & Bosch, X. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*, 383(9927), 1503–1516. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)
- Ramzan, M., Yadav, S. P., Kharya, G., Chinnabhandar, V., Enteserian, M., Henter, J. I., & Sachdeva, A. (2014). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Infants: A Single Center Experience from India. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31(3), 285–292. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.862754>
- Roldão, M. A. O. (2017). *Linfohistiocitose hemofagocítica primária e secundária: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*.
- Sawada, A., Ohga, S., Ishii, E., Inoue, M., Okada, K., Inagaki, J., Goto, H., Suzuki, N., Koike, K., Atsuta, Y., Suzuki, R., Yabe, H., Kawa, K., Kato, K., & Yasutomo, K. (2013). Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *International Journal of Hematology*, 98(2), 223–230. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1391-z>
- Schram, A. M., & Berliner, N. (2015). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*, 125(19), 2908–2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>
- Shin, H.-J., Chung, J. S., Lee, J.-J., Sohn, S. K., Choi, Y. J., Kim, Y.-K., Yang, D.-H., Kim, H.-J., Kim, J. G., Joo, Y. D., Lee, W. S., Sohn, C.-H., Lee, E. Y., & Cho, G. J. (2008). Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Korean Medical Science*, 23(3), 439–444. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.3.439>
- Souto Moura, T., Simões, I., Lemos, M., Azevedo, L., Gerivaz, R., & Fonseca, P. (2017). Síndrome Hemofagocítica: um Suspeito a Considerar. *Medicina Interna*, 24, 128–132.
- Tabata, Y., Villanueva, J., Lee, S. M., Zhang, K., Kanegane, H., Miyawaki, T., Sumegi, J., & Filipovich, A. H. (2005). Rapid detection of intracellular SH2D1A protein in cytotoxic lymphocytes from patients with X-linked lymphoproliferative disease and their family members. *Blood*, 105(8), 3066–3071. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3651>

Tesi, B., Chiang, S. C. C., El-Ghoneimy, D., Hussein, A. A., Langenskiöld, C., Wali, R., Fadoo, Z., Silva, J. P., Lecumberri, R., Unal, S., Nordenskjöld, M., Bryceson, Y. T., Henter, J.-I., & Meeths, M. (2015). Spectrum of Atypical Clinical Presentations in Patients with Biallelic PRF1 Missense Mutations. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(12), 2094–2100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.25646>

Yildiz, H., van den Neste, E., P. Defour, J., Danse, E., & Yombi, J. C. (2020). Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM: An International Journal of Medicine*, hcaa011. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa011>

Zhao, X.-X., Lian, H.-Y., Zhang, L., Ma, H.-H., Wang, D., Zhao, Y.-Z., Liu, Z.-W., Wang, T.-Y., Zhang, R., & Li, Z.-G. (2019). Significance of serum ferritin level in hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 41(4), 503–508. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ijlh.13032>