

## **Linfo-Histiocitose Hemofagocítica Secundária associada à infecção por Epstein-Barr na população pediátrica: Uma revisão de literatura**

**Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr Virus Infection in the pediatric population: A literature review**

**Linfocitosis Hemofagocítica Secundaria asociada a la infección por Epstein-Barr en la población pediátrica: Una revisión de la literatura**

Recebido: 31/05/2024 | Revisado: 10/06/2024 | Aceitado: 11/06/2024 | Publicado: 14/06/2024

**Maira Guimarães Daher Resende**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0850-8314>

Faculdade de Minas, Brasil

E-mail: mairaguidaherr@hotmail.com

**Luíza Maria de Almeida Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1382-0167>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: luizaalmeidasousa20@gmail.com

**Camila Martins da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3141-4049>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: camilasilvam@gmail.com

**Pedro Mendes de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4866-3627>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: gape23456@hotmail.com

**Thiago Magalhães De Aroeira Salles**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0571-0912>

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil

E-mail: thiagosalles7@gmail.com

### **Resumo**

**Introdução:** A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma síndrome inflamatória rara que acomete, principalmente, crianças. Ela pode ser causada tanto por mutações genéticas quanto por causas externas, como a infecção por Epstein-Barr (EBV). O objetivo do trabalho é elucidar os aspectos já conhecidos dessa condição, bem como reforçar a necessidade de maiores estudos acerca de métodos diagnósticos e terapêuticos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa acerca da LHH secundária ao EBV. Utilizou-se dados das bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library of Medicine (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), a partir do cruzamento dos descritores “Infecções EBV”, “Linfo-Histiocitose Hemofagocítica” e “Pediatria” para responder à questão formulada através da estratégia PICO. **Resultados e discussão:** A LHH é dividida em primária, que está associada a mutações genéticas, e secundária, que depende de gatilhos, como infecções, autoimunidade e neoplasias. Dentre as LHH secundárias, destaca-se a LHH desencadeada por EBV, que geralmente é autolimitada, como uma mononucleose infecciosa, mas que pode levar à resposta imune descontrolada através da ativação de células T e do estímulo à produção de fatores pró-inflamatórios com repercussão sistêmica. A febre, associada a dor abdominal e a hiperferritinemia deve levantar a hipótese diagnóstica. Existem protocolos para o tratamento, porém novas drogas estão apresentando boas respostas, de acordo com a literatura. **Conclusão:** A LHH secundária ao EBV é uma condição rara e potencialmente fatal e representa um grande desafio para o diagnóstico. Novas pesquisas são essenciais para maior eficácia do diagnóstico, terapêutica e melhores prognósticos.

**Palavras-chave:** Infecções EBV; Linfo-Histiocitose Hemofagocítica; Pediatria.

### **Abstract**

**Introduction:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare inflammatory syndrome that primarily affects children. It can be caused by both genetic mutations and external factors such as Epstein-Barr virus (EBV) infection. The aim of this study is to elucidate the known aspects of this condition and emphasize the need for further studies on diagnostic and therapeutic methods. **Methodology:** This is an integrative review on EBV-associated HLH. Data was collected from the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and National Library of Medicine (PubMed) databases, using the descriptors "EBV Infections," "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis,"

and "Pediatrics" to address the question formulated through the PICO strategy. Results and Discussion: HLH is divided into primary, which is associated with genetic mutations, and secondary, which depends on triggers such as infections, autoimmunity, and neoplasms. Among secondary HLH, EBV-triggered HLH stands out, which is generally self-limiting like infectious mononucleosis but can lead to an uncontrolled immune response through T cell activation and stimulation of pro-inflammatory factors with systemic repercussions. Fever, associated with abdominal pain and hyperferritinemia, should raise the diagnostic hypothesis. There are treatment protocols, but new drugs are showing good responses according to the literature. Conclusion: EBV-associated HLH is a rare and potentially fatal condition, representing a significant diagnostic challenge. New research is essential for more effective diagnosis, therapy, and improved prognoses.

**Keywords:** EBV Infections; Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Pediatrics.

### Resumen

**Introducción:** La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome inflamatorio raro que afecta principalmente a los niños. Puede ser causada tanto por mutaciones genéticas como por factores externos, como la infección por Epstein-Barr (EBV). El objetivo de este trabajo es dilucidar los aspectos ya conocidos de esta condición, así como reforzar la necesidad de más estudios sobre métodos diagnósticos y terapéuticos. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa sobre la LHH secundaria al EBV. Se utilizaron datos de las bases Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y National Library of Medicine (PubMed), a partir del cruce de los descriptores "Infecciones por EBV," "Linfohistiocitosis Hemofagocítica," y "Pediatria" para responder a la cuestión formulada mediante la estrategia PICO. **Resultados y Discusión:** La LHH se divide en primaria, que está asociada a mutaciones genéticas, y secundaria, que depende de desencadenantes como infecciones, autoinmunidad y neoplasias. Entre las LHH secundarias, destaca la LHH desencadenada por EBV, que generalmente es autolimitada, como una mononucleosis infecciosa, pero que puede llevar a una respuesta inmune descontrolada a través de la activación de células T y la estimulación de la producción de factores proinflamatorios con repercusiones sistémicas. La fiebre, asociada con dolor abdominal e hiperferritinemia, debe levantar la hipótesis diagnóstica. Existen protocolos para el tratamiento, pero nuevos fármacos están mostrando buenas respuestas según la literatura. **Conclusión:** La LHH secundaria al EBV es una condición rara y potencialmente fatal y representa un gran desafío para el diagnóstico. Nuevas investigaciones son esenciales para una mayor eficacia en el diagnóstico, la terapia y mejores pronósticos.

**Palabras clave:** Infecciones por EBV; Linfohistiocitosis Hemofagocítica; Pediatría.

## 1. Introdução

A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma síndrome inflamatória rara e potencialmente fatal caracterizada pela ativação excessiva do sistema imune, com uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias (Albeituni, 2024; Mărginean et al., 2020). Essa síndrome pode ser classificada como primária/familiar (LHHF), que está relacionada a mutações em genes que regulam a função citolítica de células citotóxicas, ou como secundária/adquirida, que também é conhecida, em alguns casos, como síndrome de ativação macrófágica e se relaciona a doenças autoimunes, infecções graves e doenças reumáticas (Albeituni, 2024).

Essa condição possui múltiplas manifestações clínicas, que incluem febre persistente, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, podendo evoluir com complicações, como erupções cutâneas, hepatite, coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática aguda e falência múltipla de órgãos (Mărginean et al., 2020; Canna & Marsh, 2020). Sendo assim, o reconhecimento precoce da LHH é essencial, haja vista o grande potencial de fatalidade, com taxas de mortalidade em torno de 40% por doença refratária ou toxicidade, tornando de suma importância uma certa rapidez no diagnóstico e no manejo clínico (Chinnic et al., 2023; Albeituni, 2024).

Diante disso, tendo em vista a gravidade e a baixa prevalência da síndrome, o que, conseqüentemente, cursa com uma baixa experiência para lidar com a doença por parte dos médicos, todos os pacientes com febre, esplenomegalia, e citopenia devem ser imediatamente investigados para LHH. Ainda, algumas apresentações clínicas atípicas também merecem atenção, o que inclui recém-nascidos com insuficiência hepática aguda e envolvimento isolado do sistema nervoso central, e existem certos biomarcadores que podem ser dosados, como ferritina, que é pouco específica, mas auxilia na suspeita de inflamação descontrolada quando está elevada, e CXCL9, mas sua dosagem ainda é pouco disponível (Chinnic et al., 2023).

A LHH associada a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é uma forma de LHH secundária e pode ocorrer durante

as infecções iniciais, subsequentes ou crônicas ativas, uma vez que, após a primeira infecção, esse vírus fica latente por toda a vida (Albeituni, 2024; Liu et al., 2023; Shi et al., 2021). A taxa de infecção por EBV na população é superior a 95%, sendo que, na maioria dos casos, a infecção se apresenta como uma mononucleose infecciosa autolimitada, e, na minoria deles, ela progride para a síndrome hemofagocítica em crianças, sendo necessária atenção para as diferenças clínicas e para os fatores de risco de desenvolvimento de LHH a partir da mononucleose (Shi et al., 2021)

Geralmente, a LHHF é diagnosticada no primeiro ano de vida em 70 a 80% dos casos, no entanto, a condição pode ser confundida com outras inflamações graves, como sepse, devido à sobreposição de sintomas (Ponnatt et al., 2021; Li et al., 2023). Assim, tendo em vista a morbimortalidade associada à LHH e a sua baixa prevalência, este trabalho objetiva elucidar os aspectos e os métodos diagnósticos e terapêuticos já conhecidos, além de reforçar a necessidade da identificação biomarcadores que possam distinguir a LHH de outras condições, bem como de confirmar o diagnóstico, possibilitando a descoberta e o manejo precoce e, conseqüentemente, a redução nas taxas de mortalidade associadas.

## 2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (de Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os aspectos fisiopatológicos e clínicos envolvidos na linfo-histiocitose hemofagocítica causada por EBV em crianças?”. Nela, observa-se o P: “Crianças com LHH associada a infecção por EBV”; I: Não se aplica; C: “Crianças com infecção por EBV sem LHH”; O: “Fisiopatologia e características clínicas da LHH secundária associada à infecção por EBV em pacientes pediátricos”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: infecções EBV, linfo-histiocitose hemofagocítica e pediatria. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

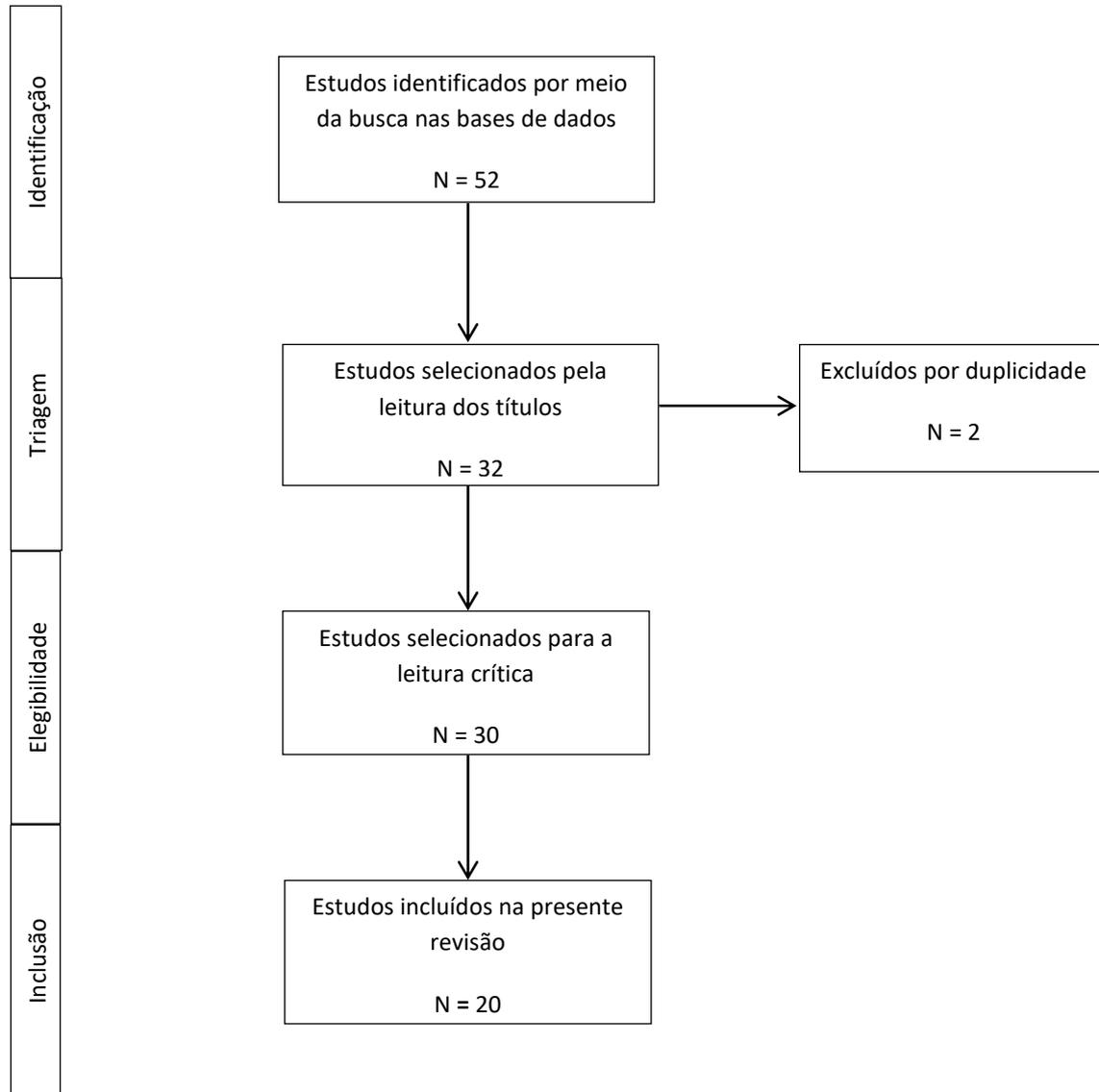
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de abril e junho do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2018 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque nos aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos e clínicos da LHH ou da LHH associada à infecção por EBV, portanto, foram excluídos por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 52 artigos, dos quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 42 artigos foram selecionados e 10 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 22 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção

da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

**Figura 1** - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

### 3. Resultados e Discussão

Em síntese, no Quadro 1, estão descritos os principais trabalhos utilizados nesta revisão que mostraram achados relevantes acerca da linfo-histiocitose hemofagocítica, incluindo aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, com maior destaque à população pediátrica. Posteriormente, os tópicos discutem os aspectos da síndrome inflamatória, sua relação com a infecção por EBV, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento.

**Quadro 1** – Síntese dos principais artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa.

<b>Autoria</b>	<b>Título</b>	<b>Achados Relevantes</b>
Márginean et al., 2020	Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a small child	A LHH é classificada em 2 tipos: primária ou familiar e secundária ou adquirida. Dentro da classificação das primárias, divide-se em 5 grupos, a depender do gene que sofreu a mutação, exceto o tipo 1, em que não se conhece o gene mutado. Já no grupo das secundárias, estão as causadas por infecção e por malignidade sem associação à mutação genética, porém, alguns estudos evidenciam certa susceptibilidade genética em todos os casos de LHH.
Ponnatt et al., 2021	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	Achados microscópicos da LHH revelam acúmulos difusos de linfócitos e macrófagos que, ocasionalmente, apresentam hemofagocitose, sendo esses acúmulos encontrados, principalmente, na medula óssea. Mas, apesar de comum, a presença de hemofagocitose não é específica nem necessária para o diagnóstico de LHH, uma vez que ela é cíclica e pode não aparecer no esfregaço.
Keenan et al., 2021	Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	Estudos tem sugerido que o uso de ruxolitinibe provou-se útil para o tratamento inicial de LHH secundária, inclusive à EBV, porém a dose ótima e o cronograma de administração ainda precisa ser elucidado.
Zhang et al., 2022	A study of ruxolitinibe response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis	Pacientes com LHH secundária a EBV mostram-se mais sensíveis ao uso do ruxolitinibe, com taxa de resposta geral ao tratamento de 87.5%, com 58.3% apresentando remissão completa.
Chen et al., 2023	Sintilimab treatment for chronic active Epstein-Barr Virus infection and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children	A criança com LHL secundária a EBV apresentou resposta clínica completa ao uso do Sintilimab, com decréscimo > que 50% das cópias de EBV-DNA. O medicamento apresentou grande possibilidade para ser uma das opções terapêuticas, dispensando o transplante de células tronco hematopoiéticas.
Canna & Marsh, 2020	Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (LHH)	Acredita-se que a fisiopatologia da LHH esteja relacionada a uma ativação anormal de fagócitos mononucleares por células T, que produzem grânulos anormais incapazes de promover a apoptose de células apresentadoras de antígeno, permitindo, assim, a ativação prolongada da resposta imune.
Liu et al., 2023	Stevens-Johnson Syndrome complicated by Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child	Alguns estudos sugerem que níveis mais baixos de IFN $\gamma$ podem estar associados a melhores prognósticos em pacientes com LHH causada por infecção por EBV, sendo a taxa de sobrevivência global maior em pacientes com menores níveis de IFN $\gamma$ no momento do diagnóstico.
Shi et al., 2021	Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus	Em um estudo comparativo de crianças com mononucleose e LHH causadas por infecção por EBV, evidenciou-se diferenças laboratoriais que destacaram o D-dímero como fator de risco ou de diagnóstico para LHH associada ao EBV, ou seja, nos pacientes com LHH havia maior elevação do D-dímero e nos pacientes sem LHH, mas com D-dímero muito elevado, havia maior propensão para desenvolverem LHH.
Li et al., 2023	Proteomic Analysis of Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: a Comparative Study with Healthy Controls, Sepsis, Critical Ill, and Active Epstein-Barr virus Infection to Identify Altered Pathways and Candidate Biomarkers	Analisando as proteínas plasmáticas, foi demonstrado que LHH é caracterizada por alterações nas proteínas associadas às cascatas de coagulação e às vias do complemento, além de que a redução na contagem de neutrófilos e de plaquetas e a hipofibrinogemia estão entre os critérios diagnósticos para LHH.
Pan et al., 2020		Ausência de resposta ao tratamento dentro de 8 semanas é um forte fator preditor para identificação de pacientes com progressão da doença e necessidade de terapia de segunda linha e TCH alogênico.
Cleves et al., 2021	Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed Entity in a developing country	A média idade dos diagnósticos foi de 9.3 anos, sendo que 66.6% deles estava associado a infecções virais, das quais a mais frequente foi por EBV. As apresentações mais frequentes foram febre, hipoferritinemia e bi-citopenia.

Fonte: Autores (2024).

### 3.1 Epidemiologia e classificação da LHH

De acordo com os dados epidemiológicos disponíveis, na população pediátrica, a incidência de LHH varia entre 1 e 225 por cada 300.000 nascidos vivos e a idade média de ocorrência é de 1 ano e 9 meses, mas esses dados não são claros e variam geograficamente (Ponnatt et al., 2021; Kaçar & Celkan, 2022). Ao encontro disso, alguns trabalhos demonstraram que cerca de 80% dos pacientes com LHH são crianças, especialmente bebês de 1 a 6 meses, sendo que, em menos de 10% dos casos, os sintomas manifestam durante o período neonatal e 20% deles são diagnosticados durante a adolescência ou idade adulta, enquanto os outros 80% são diagnosticados, geralmente, já no primeiro ano de vida. Ainda, embora existam poucos estudos, algumas pesquisas relataram que a frequência da LHH secundária seria maior que da primária (Kaçar & Celkan, 2022; Ponnatt et al., 2021).

A LHH é uma condição com complicações potencialmente fatais, causada por uma desregulação na resposta imune que leva a uma síndrome inflamatória grave. Ela pode ser dividida em dois grupos, sendo o grupo das LHH primárias – que são resultados de mutações genéticas relacionadas a uma herança autossômica recessiva – dividido, ainda, em outras 5 classificações, a depender do gene que sofreu a mutação: (1) LHHF-1, em que o gene mutado ainda não foi identificado; (2) LHHF-2, com mutação no gene PRF-1; (3) LHHF-3, com mutação no gene UNC13D; (4) LHHF-4, com mutação no gene STX-11; e (5) LHHF-5, com mutação no gene STXBP-2 (Ponnatt et al., 2021).

Diferentemente da primária, a LHH secundária, geralmente, é desencadeada por infecção, distúrbio autoimune ou malignidade em indivíduos sem anomalias genéticas conhecidas, apesar de alguns estudos defenderem que existe certa susceptibilidade genética em todos os pacientes que apresentam LHH (Mărginean et al., 2020). Dentre as LHH secundárias, está a síndrome de ativação macrófagica (SAM), que, normalmente, está relacionada à doença reumática pediátrica, como artrite reumatoide de início sistêmico, à doença de Kawasaki ou ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), sendo as disfunções imunológicas consideradas os principais mecanismos que predispõe a ocorrência de LHH (Mărginean et al., 2020; Ponnatt et al., 2021).

As doenças malignas – principalmente hematológicas, como neoplasias linfoides e mieloides – são causa de, aproximadamente, 8% dos casos de LHH na população pediátrica e tal causalidade está relacionada a um aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios pelas células tumorais, a uma perda de regulação do sistema imune ou a uma disfunção da medula óssea causada pela terapia para o câncer (Ponnatt et al., 2021). De acordo com estudos em adultos, dentre as neoplasias hematológicas causadoras de LHH, as mais comuns são linfomas de células T ou NK ou leucemia (35,2%), seguidas pelo linfoma de células B (31,8%), neoplasias hematológicas não especificadas (14,4%), leucemia (6,4% e linfoma de Hodgkin (5,8%), sendo a LHH associada à malignidade caracterizada por um declínio clínico rápido, exigindo, assim, terapia imediata tanto para a LHH quanto para a neoplasia (Ponnatt et al., 2021).

### 3.2 Fisiopatologia da LHH

Em condições fisiológicas, quando ocorre uma infecção por patógenos ou a formação de uma célula defeituosa nos tecidos, o organismo ativa uma resposta chamada de morte induzida por ativação, em que os linfócitos T citotóxicos e as células natural killers (NK) liberam granzimas e perforinas que visam combater essas células antigênicas, de forma que as perforinas criam poros nessas células-alvo, enfraquecendo-as e causando a lise delas e permitindo a absorção das granzimas, que serão responsáveis pela degradação proteica e pela apoptose da célula-alvo, de modo a eliminar o antígeno estimulador da resposta inflamatória, que será cessada (Ponnatt et al., 2021).

As células T, que incluem as células NK, Th1 e CD8, liberam grânulos citotóxicos que induzem a apoptose de fagócitos mononucleares, que englobam monócitos, macrófagos e células dendríticas, de forma a cessar a apresentação antigênica e, conseqüentemente a resposta imune. Assim, acredita-se que a LHH se desenvolva a partir de uma ativação

anormal desses fagócitos mononucleares, que prolongam a sinapse imunológica e continuam produzindo interleucinas, como IL-18, que amplifica a produção de interferon gama (IFN $\gamma$ ), que, por sua vez, ativa ainda mais os fagócitos mononucleares, promovendo a liberação de biomarcadores, como ferritina, CXCL9 e IL-18BP (Canna & Marsh, 2020). Diante disso, os níveis elevados de IFN $\gamma$  e TNF- $\alpha$  inibem a função hematopoiética da medula óssea, o que, junto ao descontrole da função dos macrófagos ativados, leva à hemofagocitose (Shi et al., 2021).

Sabe-se que patogênese da LHH familiar envolve mutações genéticas associadas diretamente à perforina, como é o caso da LHMF-2 com mutações no gene PRF-1, ou associadas à degranulação, bem como que as NK desempenham um importante papel na modulação da resposta imune, pois inativam a ativação das células T específicas ao antígeno. Dessa forma, quando ocorrem as mutações associadas à LHH, há alteração na funcionalidade dessas células, fazendo com que a via citotóxica que elimina o estímulo antigênico seja inativada, de modo que as células apresentadoras de antígeno fiquem acumuladas e estimulando as células T, causando, assim, uma resposta inflamatória ilimitada que pode causar lesões teciduais sistêmicas (Mărginean et al., 2020; Ponnatt et al., 2021; Canna & Marsh, 2020).

Acerca da LHH secundária ou adquirida, não se sabe ao certo sobre sua fisiopatologia, mas estudos indicam uma provável causa multifatorial, sugerindo uma associação entre mutações genéticas e gatilhos ambientais, como infecções, neoplasias e doenças autoimunes (Ponnatt et al., 2021). Embora a causa não seja elucidada, é fato que, assim como na primária, também existe uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias na LHH secundária e alguns estudos sugerem que isso é resultado da ativação sustentada do receptor toll-like por antígenos infecciosos ou autoimunes (Ponnatt et al., 2021).

### 3.3 LHH causada por infecção por EBV

A LHH secundária pode ocorrer devido a, praticamente, qualquer infecção ou malignidade, mas as infecções mais comuns incluem os vírus de DNA, como EBV, citomegalovírus e adenovírus, e patógenos intracelulares, como a *Leishmania* (Canna & Marsh, 2020). Dentre essas causas, o agente infeccioso mais comumente associado à LHH é o vírus Epstein-Barr, sendo essa relação mais frequente em crianças e adolescentes portadores das mutações relacionadas à LHH familiar ou de distúrbios imunológicos primários, como síndromes linfoproliferativas (Ponnatt et al., 2021). Já em adultos, a LHH ocorre, principalmente, por malignidade (45%) e a LHH associada à infecção por EBV, normalmente, ocorre devido a uma reativação viral em quadros de imunossupressão, de forma a ser menos prevalente nessa população (Ponnatt et al., 2021).

Após a infecção por EBV, há invasão do sistema linfocitário e o vírus induz a produção de uma grande quantidade de fatores inflamatórios, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , que atuam no centro de regulação da temperatura e causam a febre persistente característica da condição. A partir disso, a inflamação pode causar danos funcionais em diversos órgãos, com destaque para o fígado, em que há infiltração de células mononucleares nos lóbulos hepáticos e na região portal, além do crescimento resultante da ativação de linfócitos B, configurando a hepatomegalia característica da síndrome inflamatória (Shi et al., 2021).

Ainda, durante a infecção por EBV, os monócitos, os macrófagos e as células endoteliais, além de produzirem fatores inflamatórios, também expressam fatores teciduais e iniciam reações de coagulação exógena, de forma a consumir grande quantidade de fatores de coagulação e levando a uma hiperatividade fibrinolítica e a uma diminuição na síntese de fatores de coagulação (Shi et al., 2021). Além disso, sabe-se que o EBV é capaz de ativar linfócitos TCD8+, causando, assim uma hiperprodução de IFN $\gamma$ , que amplia a ativação das células apresentadoras de antígenos e aparenta ter relação direta com o prognóstico da doença, de forma que, quanto maior sua dosagem ao diagnóstico, pior o prognóstico (Mărginean et al., 2020; Liu et al., 2023).

Em um estudo que comparou 61 crianças com mononucleose infecciosa por EBV e 31 crianças com LHH associada ao EBV, foi demonstrado que os níveis de alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), lactato desidrogenase (LDH, triglicérides, ferritina sérica e D-dímero foram todos significativamente maiores no grupo de

crianças com LHH, sendo a elevação do D-dímero especialmente útil para a diferenciação entre LHH e mononucleose e como fator de risco para o desenvolvimento de LHH. Além disso, foi encontrada maior proporção de linfócitos CD4+/CD8+ no grupo com LHH, indicando que a capacidade de os linfócitos citotóxicos eliminarem o vírus estaria reduzida nas crianças com LHH, uma vez que, apesar da maior resposta imune desencadeada pela síndrome, ela é ineficaz (Shi et al., 2021).

### 3.4 Manifestações clínicas e diagnóstico

A infecção pelo vírus Epstein-Barr é o quadro que está mais associado a LHH, de forma que a infecção EBV-LHH pode apresentar-se desde um quadro de mononucleose leve que se resolve de forma espontânea, ou de forma progressiva que poderá exigir imunossupressão agressiva, quimioterapia e até transplante de células tronco hematopoiéticas. É importante que, durante a avaliação clínica e diagnóstica, seja realizada a diferenciação da LHH secundária desencadeada por vírus da LHH primária. No contexto de um paciente pediátrico que apresente um quadro clínico de infecção viral com febre persistente e hiperferritinemia, é prudente levantar-se a hipótese de LHH viral (Imashuku et al., 2021).

De acordo com o estudo clínico LHH de 2004, os critérios diagnósticos para LHH secundária são os mesmos utilizados para a primária, associado a positividade para a infecção para o EBV, assim, ao preencher, cinco dos oito critérios, o diagnóstico poderá ser estabelecido: (1) febre; (2) esplenomegalia; (3) bi-citopenia (afetando pelo menos duas das seguintes: hemoglobina, plaquetas ou contagem absoluta de neutrófilos); (4) hipertrigliciridemia (>265 mg/dl) e/ou hipofibrinogenemia (< 150mg/dl); (5) hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos; (6) atividade celular de células NK baixa ou ausente; (7) hiperferritinemia (>500 ng/ml); (8) níveis elevados de CD25 (Imashuku et al., 2021; Jordan et al., 2019). Além disso, os pacientes que apresentam-se com LHH e com elevações extremas do DNA do EBV no sangue periférico podem, ainda, serem classificados em quatro cenários diferentes, dos quais o presente estudo tem enfoque na EBV-LHH não neoplásica e não familiar. A distinção entre esses cenários implicará nas opções terapêuticas e na progressão da doença (El-Mallaway et al., 2021; Nikiforow & Berliner, 2015).

Dentre algumas características que falam a favor da LHH primária estão a refratariedade/recorrência dos casos, histórico familiar e o padrão de citocinas (IL-4 e IFN- $\gamma$  tendem a estar reduzidos em comparação a LHH secundária), fatores que devem ser identificados, uma vez que a realização de testes genéticos não é de fácil acesso. Além desses marcadores, a porcentagem de linfócitos totais no sangue periférico, os níveis séricos de LDH e a razão sILR2/ferritina também podem ser úteis para diferenciação da LHH primária a outras causas. Entretanto, é importante salientar que, por mais que existam diversas opções para auxílio do diagnóstico, esses marcadores não são totalmente conclusivos, sendo necessário, em alguns casos, a realização do teste genético para confirmação/exclusão (Imashuku et al., 2021).

O estudo recente de Cleves et al., 2021, avaliou o diagnóstico de 21 casos de LHH pediátrica no período entre 2012 e 2019, com idade média de 9.3 anos, de forma que todos os pacientes apresentaram quadros febris prolongados, com média duração de 17 dias, um terço apresentou esplenomegalia, 81% apresentou ferritinemia (> 500mg/dl) e a alteração sanguínea mais comum observada foi anemia e trombocitopenia. Desses pacientes 66.6% (n=14) tiveram vírus isolados, sendo que o EBV esteve identificado em 11 deles. A morbimortalidade foi evidenciada pelo grupo, uma vez que 76% dos pacientes necessitaram da admissão em unidade de terapia intensiva, com média permanência de 14 dias, sendo a morte o desfecho em três pacientes, dois deles com infecção viral pelo EBV. Por fim, o grupo de pesquisadores salientou que os pacientes são referidos, frequentemente, com suspeita de malignidade ou doença oncológica, devido ao quadro clínico indeterminado, outro ponto chave para levantamento de suspeita diagnósticas.

### 3.5 Tratamentos

O início rápido da terapia imunossupressora para controlar a hiperreatividade imunológica do hospedeiro é necessário para obter melhores resultados, uma vez que o prognóstico desses casos, na ausência do tratamento, tende a fatalidade. Ao diagnóstico, pacientes que apresentam hemoglobina  $< 6$  g/dL tendem a pior taxa de sobrevida geral e o risco prognóstico nos próximos cinco anos pode ser calculado através da hemoglobina  $< 6$  g/dL pontuando 2, plaquetas  $< 30 \times 10^9$  pontuando 1 e albumina  $< 25$ g/L pontuando 2; ao score geral, 0-1 apresentam baixo risco, 2 representa risco intermediário e pontuação maior ou igual a 3 representa alto risco. Aliado a isso, é prudente que os médicos avaliem também a resposta terapêutica, uma vez que a ausência de resposta terapêutica dentro de 8 semanas corresponde ao fator preditivo mais forte para a taxa de sobrevivência reduzida, o que pode falar a favor da necessidade do tratamento de segunda linha e do transplante de células tronco hematopoiéticas (Pan et al., 2020).

Clinicamente, cerca de metade dos casos de EBV-LHH tem curso benigno e apresentação leve, o que dificulta a instituição do diagnóstico e o início da terapia precoce. Dentre os tratamentos, destacam-se: (1) o regime convencional, utilizado quando a natureza da doença não está bem especificada, em que podem ser lançado mão de corticoesteroides, IVIG e ciclosporina A (CSA), ou apenas IVIG ou a combinação de corticoesteroides + CSA para casos leves; (2) o regime LHH2004 é utilizado quando o caso se torna refratário ao regime “(1)”, em que são combinados a dexametasona, etoposídeo e CSA, sendo recomendado para casos graves, mas não para todos casos; (3) o regime “Salvage Therapy” aborda casos graves e refratários e são utilizados agentes como o rituximab, emapalumab ou ruxolitinib; (4) por último, o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, que é necessário em casos de EBV-LHH agudos, graves e refratário aos tratamentos (Imashuku et al., 2021; Ishii, 2016).

Acerca da eficácia de alguns tratamentos específicos, Chen et al., 2023, ao conduzirem a análise de um caso de LHH secundário a EBV de uma criança de 4 anos, com febre alta, rash e dor abdominal leve há mais de um mês, apresentando hiperferritinemia, neutropenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia e alta dosagem de EBV-DNA, após recusa dos pais acerca do transplante, recebeu tratamento com sintilimab associado a ganciclovir, ciclosporina, imunoglobulina intravenosa (IVIG) e metilprednisolona. O paciente evoluiu com resposta clínica completa, após 20 ciclos de sintilimab e após 18.1 meses de acompanhamento, todos medicamentos foram suspensos, com excessão de IVIG mensal.

Ademais, pesquisas também têm mostrado resultados promissores acerca da terapia com Ruxolitinib. Zhang et al., 2022, em um estudo prospectivo, não randomizado, fase 2, evidenciaram que a terapia com ruxolitinib para os casos de EBV-LHH apresentou 87.5% de taxa de resposta geral satisfatória, sendo que 58.3% dos pacientes pediátricos evoluíram com resposta clínica completa, provendo boa evidência clínica para seu uso como terapêutica inicial. Em consonância, Keenan et al., 2021, já haviam demonstrado a possível eficácia do uso do ruxolitinib como terapêutica inicial em pacientes pediátricos EBV-LHH, ao reportarem boa resposta terapêutica após seu uso em 28 dias, com resposta favorável em 83% dos casos e resposta completa em 8 de 12 pacientes que receberam ruxolitinib, com 7 deles mantendo o uso, ainda, durante mais seis meses.

## 4. Conclusão

A Linfo-Histiocitose Hemofagocítica secundária a infecção pelo Epstein-Barr vírus representa uma entidade rara e potencialmente fatal, que acomete especialmente a faixa etária pediátrica, em que os casos são mais comuns, particularmente em eventos agudos após a infecção pelo EBV e na ausência de tratamento adequado e precoce. É importante fazer a diferenciação da LHH secundária da primária, que também pode ser desencadeada por uma infecção aguda pelo EBV, visto que o prognóstico e os esquemas terapêuticos poderão ser diferentes. O quadro clínico é variável, e é crucial que os médicos

considerem a LHH como uma possibilidade em pacientes com febre persistente, associada a rash, dor abdominal e hiperferritinemia.

As opções terapêuticas mais eficazes ainda não estão totalmente elucidadas para EBV-LHL, porém alguns medicamentos tem se destacado com boa eficácia no tratamento de primeira linha, logo, em decorrência disso, é fundamental que mais pesquisas sejam conduzidas, sobretudo para acerca dos medicamentos que podem ser utilizados na terapia inicial. Em paralelo a isso, uma melhor compreensão da patogênese da doença, o desenvolvimento de testes diagnósticos mais preditivos, aliado a futuras novas possibilidades para o tratamento irão melhorar o desfecho associado a esta doença rara e potencialmente fatal.

## Referências

- Canna, S., & Marsh, R. A. (2020). Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). *Blood*, 135(16). <https://doi.org/10.1182/blood.2019000936>
- Chen, R., Lin, Q., Zhu, Y., Shen, Y., Xu, Q., Tang, H., Cui, N., Jiang, L., Dai, X., Chen, W., & Li, X.-Z. (2023). Sintilimab treatment for chronic active Epstein-Barr virus infection and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02861-9>
- Chinnici, A., Beneforti, L., Pegoraro, F., Trambusti, I., Tondo, A., Favre, C., Maria Luisa Coniglio, & Sieni, E. (2023). Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1210041>
- Cleves, D., Lotero, V., Medina, D., Perez, P. M., Patiño, J. A., Torres-Canchala, L., & Olaya, M. (2021). Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BMC Pediatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02879-7>
- El-Mallawany, N. K., Curry, C. V., & Allen, C. E. (2021). Haemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus: a complex relationship with diverse origins, expression and outcomes. *British Journal of Haematology*, 196(1), 31–44. <https://doi.org/10.1111/bjh.17638>
- Imashuku, S., Morimoto, A., & Ishii, E. (2021). Virus-triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*, 110(10), 2729–2736. <https://doi.org/10.1111/apa.15973>
- Ishii, E. (2016). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*, 4. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00047>
- Jordan, M. B., Allen, C. E., Greenberg, J., Henry, M., Hermiston, M. L., Kumar, A., Hines, M., Eckstein, O., Ladisch, S., Nichols, K. E., Rodriguez-Galindo, C., Wistinghausen, B., & McClain, K. L. (2019). Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood & Cancer*, 66(11), e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- Kaçar, A. G., & Celkan, T. T. (2022). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Medical Journal/Balkan Medical Journal*, 39(5), 309–317. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-4-83>
- Keenan, C., Nichols, K. E., & Albeituni, S. (2021). Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614704>
- Li, X., Luo, T., Yan, H., Xie, L., Yang, Y., Gong, L., Tang, Z., Tang, M., Zhang, X., Huang, J., Zheng, M., Yao, Z., Zang, P., Zhu, D., Xiao, Z., & Lu, X. (2023). Proteomic Analysis of Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: a Comparative Study with Healthy Controls, Sepsis, Critical Ill, and Active Epstein-Barr virus Infection to Identify Altered Pathways and Candidate Biomarkers. *Journal of Clinical Immunology*, 43(8), 1997–2010. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01573-w>
- Liu, Q., Chen, L., Li, S., Shao, M., Zhou, L., Chen, Y., & HU, S. (2023) Stevens-Johnson Syndrome complicated by Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child. *Minerva Medica*, 114(5):747-9. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.23.08608-1>
- Mărginean, M. O., Molnar, E., & Chinceșan, M. I. (2020). Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a small child. *Medicine*, 99(3), e18759. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018759>
- Nikiforow, S., & Berliner, N. (2015). The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology*, 2015(1), 183–189. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.183>
- Pan, H., Wang, G., Guan, E., Song, L., Song, A., Liu, X., Yi, Z., & Sun, L. (2020). Treatment outcomes and prognostic factors for non-malignancy associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *BMC Pediatrics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02178-7>
- Ponnatt, T. S., Lilley, C. M., & Mirza, K. M. (2021). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0802-ra>
- Sabrin Albeituni. (2024). Editorial: Towards a better understanding of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385487>
- Shi, J., Chu, C., Yu, M., Zhang, D., Li, Y., Fan, Y., Yu, Y., Luo, Y., & Zhou, W. (2021). Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00949-7>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Zhang, Q., Zhao, Y.-Z., Ma, H.-H., Wang, D., Cui, L., Li, W.-J., Wei, A., Wang, C.-J., Wang, T.-Y., Li, Z.-G., & Zhang, R. (2022). A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 139(24), 3493–3504. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014860>