

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Fernando Henrique Guimarães de Carvalho

Perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral/linfo-histiocitose hemofagocítica, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais.

Montes Claros (MG)

2018

Fernando Henrique Guimarães de Carvalho

Perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral/linfo-histiocitose hemofagocítica, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Prates Caldeira

Montes Claros (MG)

2018

C331p

Carvalho, Fernando Henrique Guimarães de.

Perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral/linfo-histiocitose hemofagocítica, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região Norte do Estado de Minas Gerais [manuscrito] / Fernando Henrique Guimarães de Carvalho. – 2018.

74 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho.

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Prates Caldeira.

1. Leishmaniose visceral. 2. Linfo-histiocitose hemofagocítica. 3. Crianças. 4. Anfotericina B lipossomal. 5. Brasil. I. Carvalho, Sílvio Fernando Guimarães de. II. Caldeira, Antônio Prates. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

## UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS – UNIMONTES

Reitor: João dos Reis Canela

Vice-reitor: Antônio Alvimar Souza

Pró-reitor de Pesquisa: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Karen Torres Corrêa Lafetá de Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Dario Alves Oliveira

Pró-reitor de Pós-Graduação: Hercílio Martelli Júnior

Coordenadoria de Pós-Graduação Stricto-Sensu: Maria de Fátima Rocha Maia

### PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula

Subcoordenadora: Profa. Dra. Marise Fagundes Silveira



**MESTRANDO:** FERNANDO HENRIQUE GUIMARÃES DE CARVALHO

**TÍTULO DO TRABALHO:** “Perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral/linfo-histiocitose hemofagocítica, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais”.

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:** Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças.

**LINHA DE PESQUISA:** Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças.

**BANCA (TITULARES)**

PROF. DR. SÍLVIO FERNANDO GUIMARÃES DE CARVALHO (ORIENTADOR/PRESIDENTE)  
PROF. DR. ANTÔNIO PRATES CALDEIRA (COORIENTADOR)

PROFª. DRª. LETÍCIA DE MELO MOTA

PROFª. DRª. THALLYTA MARIA VIEIRA

**ASSINATURAS**

**BANCA (SUPLENTE)**

PROF. DR. AGOSTINHO GONÇALVES VIANA

PROF. DR. JOÃO FELÍCIO RODRIGUES NETO

**ASSINATURAS**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**APROVADO**       **REPROVADO**

**Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF**

<http://www.unimontes.br> / [ppgcs@unimontes.br](mailto:ppgcs@unimontes.br)

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado a oportunidade de chegar até aqui.

Agradeço a minha família pelo amor e apoio de sempre, a minha filha Helena pelas alegrias e por ser a fonte inspiradora para a busca dos meus objetivos e sonhos.

Agradeço ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, pelos ensinamentos recebidos.

Em especial, agradeço ao meu pai Silvio, meu maior incentivador e exemplo, sem ele, nada disso seria possível.

## RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença negligenciada, endêmica em várias regiões do Brasil que, não raro, pode ter como complicação a linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), distúrbio potencialmente fatal, resultante da ativação/proliferação excessiva, não maligna de linfócitos T e macrófagos. Descreveremos o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico desta associação, em região endêmica ao norte do Estado de Minas Gerais. Série de 39 (15,1%) casos de uma coorte retrospectiva de 258 crianças internadas entre janeiro 2012 a junho de 2017. Procedentes de áreas urbanas 31/39 (79,5%). Idade média de  $2,86 \pm 2,08$  anos, sendo 21/39 (53%) masculinos. Média do peso de  $14,03 \pm 5,96$  kg. Principais sinais e sintomas, febre (100%), hepatoesplenomegalia (100%), palidez cutaneomucosa (82,5%), edema (38,5%), sangramento (25%) e icterícia (7,5%). Transfusões realizadas em 19/39 (48,71%) pacientes. Dezoito (46%) utilizaram concentrado de hemácias, sete (36,84%) concentrado de plaquetas e três (15,78%) plasma fresco congelado. Os achados laboratoriais mostraram níveis baixos de hemoglobina  $6,82 \pm 1,36$  g/dL, leucócitos  $3.722 \pm 1.472$ /mm<sup>3</sup>, neutrófilos  $1.161 \pm 671$ /mm<sup>3</sup>, plaquetas  $58.384 \pm 30.536$ /mm<sup>3</sup>, atividade de protrombina  $73,65 \pm 17,81$ %. Níveis elevados de ferritina  $1.497 \pm 1.550$  ng/dL, triglicérides  $404,71 \pm 230,77$  mg/dL, PCR  $64,06 \pm 45,73$  mg/L, TGO  $245,58 \pm 380,53$  UI/L, TGP  $110,33 \pm 177,79$  UI/L, bilirrubina total  $0,75 \pm 0,72$  mg/dL, direta  $0,35 \pm 0,46$  mg/dL, indireta  $0,39 \pm 0,33$  mg/dL. Proteínas totais  $6,47 \pm 1,33$  g/dL, albumina  $2,98 \pm 0,47$  g/dL, globulinas  $3,59 \pm 1,00$  g/dL, creatinina  $0,49 \pm 0,14$  mg/dL, ureia  $21,81 \pm 7,09$  mg/dL, amilase  $42,10 \pm 22,54$  UI/L, lipase  $32,23 \pm 25,68$  UI/L. Hemofagocitose identificada em 16/37 (43,24%) pacientes. Exame direto para LV positivo em 26/37 (70,27%). Teste rápido para LV, positivo 32/34 (94,11%). Não foi dosado fibrinogênio, CD25 ou atividade das células NK. Antibioticoterapia em 31/39 (79,48%) pacientes, empírica 22/39 (56,41%) específica 9/39 (23,07%). Corticoterapia em 38,46% (15/39), sendo prescrito dexametasona. Nove, 60% (9/15), utilizadas doses anti-inflamatórias, seis 40% (6/15) doses imunossupressoras. Seis (40%) tinham menos de 2 anos. Todos foram negativos para HIV e receberam primeiro tratamento para LV. Antimoniato de meglumina administrado 18 (46,1%) pacientes, dez (25,64%) curaram e oito (20,51%) tiveram o tratamento interrompido. Cinco (12,82%) por não resposta terapêutica, três (7,69%) pelos efeitos adversos. Anfotericina B Lipossomal prescrita em 20 (51,28%) pacientes. Doze (30,76%) usaram 4mg/kg/dia 5 dias seguidos. Oito (20,51%) 3mg/kg/dia por 7 dias, 19 (95%) curaram. Um (2,56%) usou desoxicolato anfotericina B

com sucesso. O tratamento resgate foi realizado com anfotericina B lipossomal. Seis (15,38%) utilizaram 4 mg/kg/dia por 5 dias seguidos e dois 3 mg/kg/dia 7 dias. Todos curaram. Tempo médio entre início dos sintomas e admissão foi  $23,72 \pm 22,84$  dias. Febre foi referida por todos os acompanhantes como o marco inicial da doença. A média de internação foi  $17,74 \pm 5,7$  dias. Todos foram acompanhados durante 12 meses e curaram da associação de entidades. Portanto, HLH não é uma complicação rara em áreas endêmicas e diagnóstico de HLH deve ser considerado devido à sobreposição das características clínicas e a pancitopenia. Anfotericina B lipossomal mostrou ser a melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Linfo-histiocitose Hemofagocítica. Crianças.  
Anfotericina B lipossomal. Brasil.



## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected disease that is endemic in several regions of Brazil. It often presents with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), a potentially fatal disorder, as a complication, resulting from the excessive activation/proliferation of nonmalignant T lymphocytes and macrophages. The epidemiological, clinical, laboratorial, and therapeutic profile of this association in an endemic region, in the northern state of Minas Gerais, will be described. A total of 39 (15.1%) cases were analyzed from a retrospective cohort of 258 children from urban areas 31/39 (79.5%). The children had been hospitalized from January 2012 to December 2017, aged on average  $2.86 \pm 2.08$  years, and 21/39 (53%) were male. Their average weight was  $14.03 \pm 5.96$  kg. The main signs and symptoms were fever (100%), hepatosplenomegaly (100%), skin paleness (82.5%), edema (38.5%), bleeding (25%), and jaundice (7.5%). Blood transfusions were performed in 19/39 (48.71%) patients. Concentrated red blood cells were used in 18 (46%) patients, concentrated platelets in 7 (36.84%), and fresh frozen plasma in 3 patients (15.78%). Laboratory findings showed low levels of hemoglobin ( $6.82 \pm 1.36$  g/dL), leukocytes ( $3,722 \pm 1,472/\text{mm}^3$ ), neutrophils ( $1,161 \pm 671/\text{mm}^3$ ), platelets ( $58,384 \pm 30,536/\text{mm}^3$ ), and prothrombin activity ( $73.65 \pm 17.81\%$ ). Elevated levels of ferritin ( $1,497 \pm 1,550$  ng/dL); triglycerides ( $404.71 \pm 230.77$  mg/dL); C-reactive protein ( $64.06 \pm 45.73$  mg/L); glutamic-oxalacetic transaminase ( $245.58 \pm 380.53$  UI/L); glutamic-pyruvic transaminase ( $110.33 \pm 177.79$  UI/L); total (0.75  $\pm$  0.72 mg/dL), direct (0.35  $\pm$  0.46 mg/dL), and indirect (0.39  $\pm$  0.33 mg/dL) bilirubin; total proteins (6.47  $\pm$  1.33 g/dL); albumin (2.98  $\pm$  0.47g/dL); globulins (3.59  $\pm$  1.00 g/dL); creatinine (0.49  $\pm$  0.14 mg/dL); urea (21.81  $\pm$  7.09 mg/dL); amylase (42.10  $\pm$  22.54 UI/L); and lipase (32.23  $\pm$  25.68 UI/L) were found. Hemophagocytosis was identified in 16/37 (43.24%) patients. The direct test for VL was positive in 26/37 (70.27%), and the rapid test for VL was positive for 32/34 (94.11%). Fibrinogen, cluster of differentiation 25, or natural killer cell activity was not measured. Antibiotic therapy was administered in 31/39 (79.48%) patients, empirically in 22/39 (56.41%) and specifically in 9/39 (23.07%). Corticotherapy with dexamethasone was prescribed in 38.46% (15/39). Nine patients (60%; 9/15) received anti-inflammatory doses, and six (40%, 6/15) received immunosuppressive doses. Six (40%) patients were younger than 2 years of age. All patients tested negative for HIV and received their first treatment for VL. Meglumine antimonate was administered to 18 (46.1%) patients, of which 10 (25.64%) recovered and 8 (20.51%) interrupted the treatment. Five of the

treatments (12.82%) were interrupted for no therapeutic response and three (7.69%) due to adverse effects. Liposomal amphotericin B was prescribed in 20 (51.28%) patients, of which 12 (30.76%) took 4 mg/kg/day for 5 consecutive days, and 8 (20.51%) took 3 mg/kg/day for 7 days. A total of 19 (95%) recovered. One patient (2.56%) took amphotericin B deoxycholate successfully. Recovery treatment was administered with liposomal amphotericin B. Six patients (15.38%) took 4 mg/kg/day for 5 consecutive days, and two took 3 mg/kg/day for 7 days. All patients recovered. The average time between the onset of the symptoms and admission was  $23.72 \pm 22.84$  days. Fever was reported by all companions as an initial symptom of the disease. The hospitalization time was on average  $17.74 \pm 5.7$  days. All patients underwent a 12-month follow-up and recovered from all symptoms. Therefore, HLH is not a rare complication in endemic areas, and the diagnosis of HLH should be considered due to overlapping clinical characteristics and pancytopenia. Liposomal amphotericin B proved to be the best therapeutic option.

Keywords: Visceral leishmaniasis, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Children, Liposomal amphotericin B, Brazil.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1	Casos de leishmaniose no Brasil de 1980 – 2012 .....	18
Gráfico 2	Casos de leishmaniose visceral humana por região do Brasil 2006 – 2015 .....	18
Gráfico 3	Taxa de letalidade por leishmaniose visceral, Brasil, Região Sudeste e Minas Gerais 2000 – 2016 .....	20
Figura 1	Frequência de casos novos confirmados de leishmaniose visceral segundo unidade regional de saúde de residência, Minas Gerais; 2015-2017 .....	19

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Crítérios para o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica .....	14
Tabela 2	Classificação de baixo-risco e alto-risco na linfo-histiocitose hemofagocítica .....	15
Tabela 3	Casos de leishmaniose visceral associada à linfo-histiocitose hemofagocítica: critérios que definiram os diagnósticos e tratamentos realizados em 39 pacientes pediátrico, de 2012 a 2017 .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

CIVD	Coagulação intravascular disseminada
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLH	Linfo-histiocitose hemofagocítica
LV	Leishmaniose visceral
NK	Natural killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
SHF	Síndrome hemofagocítica
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1.1	Linfo-histiocitose hemofagocítica.....	13
1.2	Leishmaniose visceral.....	16
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	Objetivo geral.....	23
2.2	Objetivos específicos.....	23
3	METODOLOGIA.....	24
3.1	Desenho do estudo.....	24
3.2	Local, fonte dos dados e período do estudo.....	24
3.3	Critério de diagnóstico.....	24
3.4	Conceito de cura.....	25
3.5	Variáveis do estudo.....	25
3.6	Aspectos éticos.....	26
3.7	Análise estatística.....	26
4	RESULTADOS.....	27
5	DISCUSSÃO.....	32
6	CONCLUSÕES.....	38
7	REFERÊNCIAS.....	39
8	APÊNDICES.....	45
9	ANEXOS.....	50
10	PRODUTOS.....	61
10.1	Artigo: Estudo de série de casos de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária à leishmaniose visceral em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais de 2012 a 2017	62

## 1 INTRODUÇÃO/REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Linfo-histiocitose hemofagocítica

A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome hemofagocítica (SHF) apresenta um grande desafio diagnóstico e terapêutico compreendendo duas formas diferentes, às vezes de difícil distinção. Uma forma primária ou genética, também chamada linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e uma forma secundária ou adquirida<sup>1,2</sup>.

A forma primária é autossômica recessiva e está relacionada a um defeito na citotoxicidade celular e também com o gene da perforina. Essa proteína é expressa em linfócitos, macrófagos e outros precursores de medula óssea e está envolvida em processos citolíticos (lise osmótica de célula alvo), ativação persistente de linfócitos, aumento de citocinas e conseqüentemente ativação de macrófagos<sup>3</sup>.

A HLH também tem sido correlacionada à função anormal de células *natural killer* (NK), com conseqüente diminuição da atividade citotóxica e do controle da proliferação de linfócitos e histiócitos, fato observado em aproximadamente um quarto dos casos<sup>4</sup>.

A incidência estimada da forma primária é em torno de 1,2/1.000.000 nascidos, sem predileção para sexo. Afeta principalmente crianças menores de dois anos (80%), podendo chegar a 65% dos casos observados em menores de 6 meses. No entanto, pode ocorrer em qualquer faixa etária<sup>5</sup>. É uma síndrome fatal, com uma sobrevida média de menos de 2 meses após o diagnóstico, se não for tratada<sup>6</sup>. Apesar do nome, a história familiar é muitas vezes negada, já que a doença é de caráter recessivo.

Já a HLH secundária ou adquirida é bem descrita, sendo particularmente associada com infecção, ocorrendo principalmente em adultos segundo a literatura internacional. O termo secundário geralmente se refere aos pacientes que se apresentam sem história familiar ou causa genética conhecida para a síndrome<sup>7</sup>. Ela desenvolve como resultado de uma forte ativação do sistema imunitário e está associada com uma série de infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, além de doenças autoimunes e neoplásicas<sup>8,9</sup>.

Até dezembro de 2012 haviam sido descritos na literatura 45 casos pediátricos de síndrome hemofagocítica associada à leishmaniose visceral. O primeiro caso ocorreu na Grécia em 1984. Além deste país, foram citados casos na Itália, Israel, França, Tunísia, Oman, Índia, Alemanha, Turquia, Bélgica, Suécia, República Checa, Norte da África, Espanha e China<sup>10</sup>.

Embora o achado de um antecedente de infecção não diferenciar a HLH familiar da adquirida, a evolução das doenças e os tratamentos utilizados diferem substancialmente. A forma adquirida pode curar apenas com a terapia da infecção que desencadeou a síndrome, enquanto o transplante de células-tronco hematopoiéticas se faz necessário como terapia curativa para forma familiar<sup>11</sup>.

De acordo com as diretrizes de diagnóstico revisto para HLH, a confirmação do caso é estabelecida quando cinco entre oito critérios estão presentes (Tabela 1). De acordo com as mesmas diretrizes, pacientes com diagnóstico molecular consistentes de HLH não necessitam preencher os critérios diagnósticos descritos anteriormente<sup>1</sup>. Nesses pacientes, deve-se sempre realizar um estudo etiológico, visto que manifestações clínicas das doenças infecciosas têm sobreposições com a HLH (febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia)<sup>6</sup>.

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica

---

A. Diagnóstico molecular compatível com linfo-histiocitose hemofagocítica
ou
B. Pelo menos cinco dos oito critérios seguintes:
1 . Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ por um período $\geq 7$ dias.
2 . Esplenomegalia.
3. Citopenias (duas ou mais linhagens):
a. Hemoglobina $<9\text{g/dL}$ ou $< 10\text{g/dL}$ em recém-nascidos.
b. Plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$ .
c. Neutrófilos $<1,0 \times 10^9/\text{L}$ .
4 . Hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia.
a. Triglicérides $>265\text{mg/dL}$ .
b. Fibrinogênio $< 150\text{mg/dL}$ .
5 . Hemofagocitose na medula óssea, no baço, nos gânglios linfáticos ou no fígado, sem qualquer evidência de malignidade.
6 . Diminuição ou ausência de atividade das células natural killer.
7 . Ferritina sérica $> 500\mu\text{g/L}$ .
8 . CD25 solúvel aumentado $\geq 2400 \text{ U/mL}$ .

---

Fonte: Histiocyte Society – Treatment Protocol of The Second International HLH Study 2004



As linfo-histiocitoses hemofagocíticas familiar ou adquirida, compartilham uma característica comum, resposta imune altamente estimulada, mas ineficaz, que ameaça a vida do paciente e pode levar à morte a menos que receba um tratamento adequado<sup>12</sup>.

Não há estudos prospectivos orientando o tratamento de HLH em adultos. O tratamento em adultos foi baseado no estudo HLH-94, um grande estudo pediátrico prospectivo conduzido pela *The Histiocyte Society* em pacientes com menos de 16 anos de idade sem história de imunossupressão ou malignidade<sup>13</sup>.

Estudos mais recentes propõem que a avaliação dos fatores de risco para o prognóstico é fundamental para o estabelecimento da estratégia terapêutica dos pacientes com HLH (Tabela 2). A classificação entre baixo e alto risco norteia o tratamento evitando o uso de fármacos desnecessários e potencialmente prejudiciais para os pacientes estratificados como baixo risco, assim como alerta a necessidade de tratamentos intensivos para os categorizados como alto risco<sup>14</sup>.

Tabela 2: Classificação de baixo-risco e alto-risco na Linfo-histiocitose Hemofagocítica

Fatores	Baixo-risco	Alto-risco
Idade (anos)	≥ 2	< 2
Doenças hereditárias (FHL, XLP, baixa atividade NK)	não	sim
Fatores desencadeantes		
Viral	Não-EBV	EBV
Outros	Não malignidade	Malignidade
Característica clínica e diagnóstico		
Neutropenia grave	Não	Sim
Coagulação intravascular disseminada	Não/Leve	Grave
Infecção oportunistas com PCR elevada	Não	Sim
Doença do SNC ou diagnóstico tardio	Não	Sim
Dados laboratoriais		
Células mononucleares do sangue periférico (% NK cel)	Baixo	Alto
Níveis de citocinas séricas	Baixo	Alto
Cariótipo	Normal	Anormal
Tratamento		
Progressão da doença. Sem resposta	Não	Sim
Resposta em 4 a 8 semanas de tratamento	Resolveu	Não resolveu
Recidiva após 8 semanas de tratamento	Não	Sim
Necessitou de transplante de células tronco	Não	Sim

Legenda: FHL: Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar; XLP: Doença linfoproliferativa ligada ao X; NK: células natural killer; EBV: vírus de Epstein-Barr; PCR: proteína C reativa.

Fonte: Shinsaku Imashuku *et al* – Expert Opin. Pharmacother. (2001) 2(9):1437-1448

Se o paciente é de baixo risco, o tratamento da doença subjacente, bem como o tratamento imediato dos sintomas induzidos por citocinas pela ciclosporina A, corticosteróides ou imunoglobulina intravenosa podem ser suficientes. De alto risco, como o portador de HLH familiar ou HLH secundária ao vírus Epstein Bar (EBV), uma combinação de etoposide, ciclofosfamida A e corticosteróides formam a base do tratamento de primeira linha<sup>14</sup>.

Na maioria dos casos, os sintomas são bem controlados dentro de 4-8 semanas do tratamento inicial. Tratamentos superiores a 8 semanas sugerem fortemente patologia refratária, como visto no grupo de alto risco. Para esses casos, a quimioterapia mais intensiva e o subsequente transplante de células-tronco hematopoiéticas podem se tornar inevitáveis<sup>14</sup>.

Nos casos de HLH familiar ou naqueles onde as recidivas estão presentes, recomenda-se terapia de manutenção com pulsos de dexametasona, ciclosporina diariamente e etoposide, até o paciente ter condições de receber o transplante de células tronco. Este esquema terapêutico melhorou os resultados, mas houve um número significativo de recidivas precoces<sup>13</sup>.

Um número crescente de HLH secundária tem sido relatado associado a infecções tropicais, sendo a leishmaniose visceral (LV) o principal desencadeador<sup>8,9</sup>. Esse fato destaca a necessidade de investigação de HLH secundária em regiões endêmicas para a LV.

## 1.2 Leishmaniose Visceral

A leishmaniose visceral é uma afecção primariamente zoonótica na qual o homem é secundariamente acometido. É uma doença causada por protozoário do gênero *Leishmania* (*L.donovani*, *L.infantum*) que parasitam células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro. No homem, a doença caracteriza-se clínica e laboratorialmente por febre, hepatoesplenomegalia, palidez, pancitopenia, aumento dos níveis séricos de globulinas. Nos casos com maior tempo de evolução observam-se

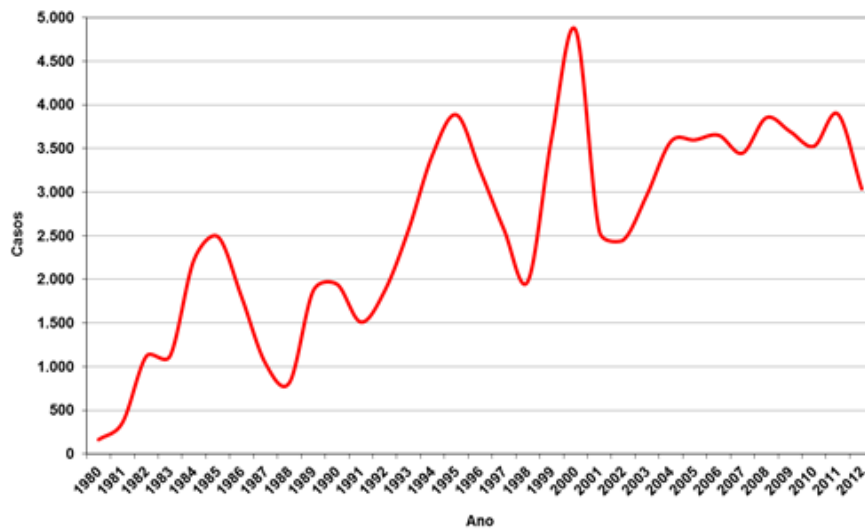
alterações da resposta imune celular, sendo o grupo pediátrico mais acometido. A doença é geralmente fatal, quando não tratada, e a morte advém de complicações como infecções bacterianas secundárias e distúrbio da coagulação<sup>15</sup>. Portanto, é uma enfermidade crônica, sistêmica e grave.

A LV é um crescente problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A incidência global, anual, é estimada em 200.000 a 400.000 novos casos com taxa de letalidade de até 10%<sup>16</sup>. Ela integra o grupo das doenças tropicais negligenciadas, de grande relevância no mundo, afetando populações mais marginalizadas e contribuindo para perpetuar os ciclos de pobreza e exclusão social. É a segunda maior causa de morte deste grupo, só sendo ultrapassada em número de óbitos pela malária<sup>17</sup>. Noventa por cento dos casos relatados em todo o mundo se concentram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul<sup>19</sup>.

No novo mundo, a LV é causada pela *L. infantum* e os cães são os principais reservatórios, e é transmitida ao homem pela picada do flebotomíneo, conhecido popularmente por mosquito palha<sup>18</sup>. No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença, *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo o primeiro de maior importância epidemiológica<sup>19</sup>.

De uma doença restrita às áreas rurais do país, o processo de urbanização da LV, iniciado na década de 80 e aprofundado nas décadas seguintes, culminou com a instalação definitiva da LV nas grandes cidades brasileiras. Experiências locais de controle de LV têm sido largamente suplantadas por observações cotidianas de ocorrência de novos casos em áreas previamente indenes. As notícias mais recentes de ocorrências de casos humanos autóctones em Porto Alegre/RS e Florianópolis/SC são a “ponta do iceberg” de um ciclo de transmissão já estabelecido há anos e que os inúmeros esforços para sua contenção apenas confirmam que o processo de disseminação da doença para todo o território nacional parece ser inexorável<sup>20</sup> (Gráfico 1).

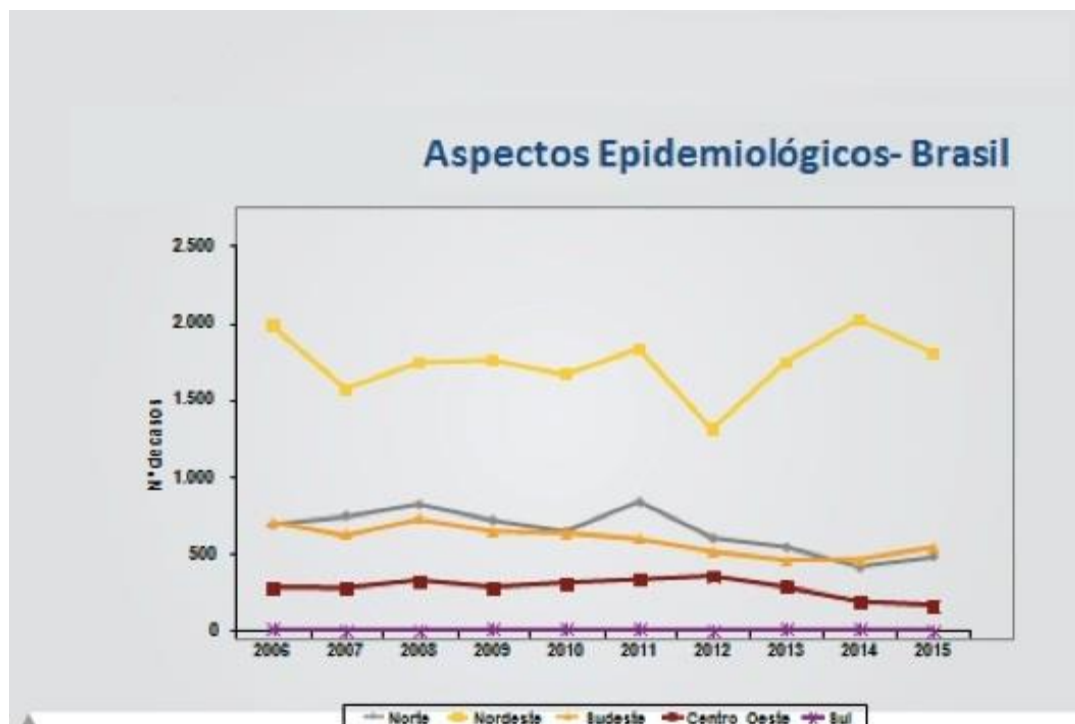
Gráfico 1: Casos de Leishmaniose no Brasil de 1980 a 2012



Fonte: SVS/MS, Novembro 2016

É relevante observar que a LV tem comportamentos distintos para as diversas regiões do país, com maior e mais notável presença de casos na região Nordeste. Mas com uma preocupante presença se mostra estável nas regiões Norte e Sudeste (Gráfico 2).

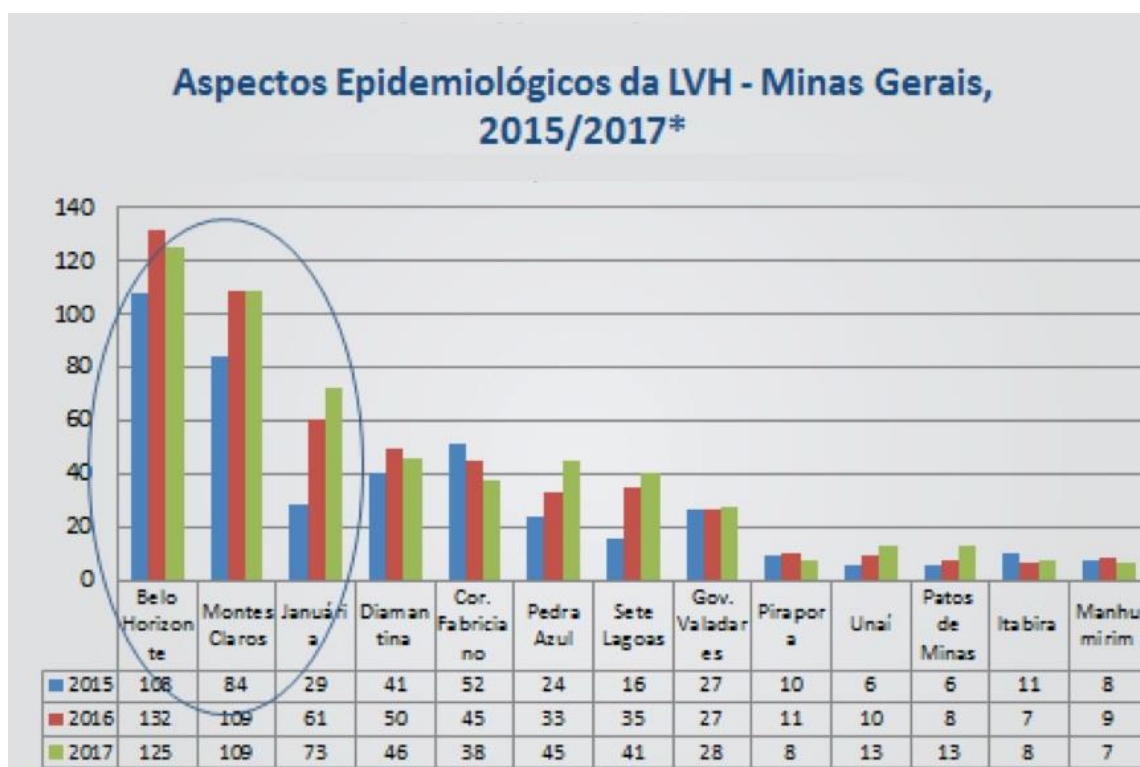
Gráfico 2: Casos de leishmaniose visceral humana por região do Brasil, 2006 a 2015



Fonte: SVS/MS, Novembro 2016

No Estado de Minas Gerais, no período compreendido entre 2013 a 2017, observaram-se os seguintes aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana: houve uma ascendência de frequência de casos nas macrorregiões Norte, Centro, Nordeste, Noroeste e Leste e o surgimento de municípios com registro de primeiro caso humano nas macrorregiões Norte, Leste, Jequitinhonha e Noroeste. Quanto a porcentagens de distribuição de casos por macrorregiões, a Região Central teve 32,3 % dos casos no referido período, Região Norte 27,6%, Leste 14,8% e Nordeste 13,5%. A incidência foi de 2,8/100.000 habitantes/ano, com uma média de 476 casos novos/ano e uma letalidade de 10,7%. O sexo masculino foi responsável por 64,8% dos casos e 33,4% tinham menos de 10 anos<sup>21</sup>. Na Figura 1, abaixo, apresentamos os dados epidemiológicos no período de 2015 a 2017, por serem dados parciais, estão sujeitos a modificações.

Figura 1: Frequência de casos novos confirmados de Leishmaniose Visceral humana segundo Unidade Regional de Saúde de residência, Minas Gerais 2015 a 2017



Fonte: SINAN/SES-MG, Novembro 2017

\*Dados parciais sujeitos a alteração.

Paralelamente à expansão territorial da doença, observou-se um aumento de sua letalidade, apesar das opções terapêuticas disponíveis. Em 2000, a letalidade era de

3,2%, alcançando em 2007 uma cifra de 5,4 % e em 2016 7,4% no Brasil e 10% no Estado de Minas Gerais<sup>21</sup> (Gráfico 3).

Dentre as doenças infecto parasitárias, a leishmaniose visceral é responsável por grande número de mortes ocorridas nos trópicos e constitui uma das seis mais importantes doenças elencadas pela OMS<sup>22</sup>.

Gráfico 3: Taxa de letalidade por Leishmaniose Visceral, Brasil, região Sudeste e Minas Gerais, 2000-2016



Fonte: SINAN/SES-MG, Novembro 2017 e MS/SVS

\*Dados parciais sujeitos a alteração.

No Brasil, o tratamento de primeira linha para a LV é o antimoniato de N-metilglucamina (20 mg Sb<sup>+5</sup>/kg/dia) durante 20 dias e como tratamentos de segunda escolha desoxicolato de anfotericina B (1mg/kg/dia) durante 14 dias<sup>19</sup>. A anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) é indicada durante 7 dias, em pacientes com alto risco de mortalidade (idade inferior a um ou superior a 50 anos; escore de gravidade: clínico  $\geq 4$  ou clínico-laboratorial  $\geq 6$ ; insuficiências renal, hepática, cardíaca; transplantados

cardíacos, renais ou hepáticos; intervalo QT corrigido no exame eletrocardiográfico maior que 450 milissegundos (ms); uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; hipersensibilidade ao antimoniato de N-metilglucamina ou outros medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral; infecção pelo HIV; comorbidades ou medicação que compromete a imunidade; falha terapêutica ao N-metilglucamina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral; gestantes)<sup>23</sup>.

Para o tratamento de LV causado por *L. infantum*, a organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, por ordem de preferência, anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia) administrada durante um período de 3 a 6 dias, até uma dose total de 18 a 21 mg/kg<sup>24</sup>. A organização Panamericana de Saúde – OPAS incorporou esta recomendação para o tratamento da LV nas Américas, embora a qualidade da evidência tenha sido avaliada como muito baixa<sup>25</sup>.

Recentemente foram publicados os resultados de uma pesquisa intitulada “Estudo multicêntrico de eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil” (LVBrasil), maior ensaio clínico já realizado nas Américas. Quanto a eficácia e segurança os resultados do estudo, na análise interina no final de 6 meses de acompanhamento, foram semelhantes nos três braços terapêuticos pesquisados. Fazia parte do protocolo, um quarto braço terapêutico, composto pelo desoxicolato de anfotericina B, dose de (1mg/kg/dia) 14 dias seguidos. Esse foi descontinuado, em função do grande número de efeitos colaterais registrados<sup>26</sup>.

Quanto a eficácia, o antimoniato de N-metilglucamina (20mg/kg/dia) durante 20 dias seguidos foi de 94,7%, 91,2%, para anfotericina B lipossomal (3mg/kg/dia) 7 dias seguidos e 98,3% para a associação anfotericina B lipossomal dose única de (10mg/kg + dose diária de 20mg/kg/dia de antimoniato de N-metilglucamina) 10 dias seguidos. Relativo à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre cada braço de tratamento. Em relação aos eventos adversos, a menor taxa foi observada na monoterapia com anfotericina B lipossomal<sup>26</sup>.

No entanto, a proporção de eventos adversos graves entre o total de eventos observados no estudo, foi maior no braço de combinação de anfotericina B lipossomal +

antimoniato de N-metilglucamina (217/568 ou 38,2%) e a ocorrência de eventos adversos graves foi principalmente associada com toxicidade do antimoniato de N-metilglucamina<sup>26</sup>.

A conclusão dos autores aponta para uma recomendação do uso de anfotericina B lipossomal como tratamento de primeira linha para LV no Brasil e provavelmente em outros países da América Latina, uma vez que mostrou um perfil de eficácia aceitável, menor toxicidade e menor tempo de administração em comparação com as demais terapias<sup>26</sup>.

Tem sido cada vez mais frequente o relato da HLH secundária à infecção por LV, e considerando a sobreposição das características clínicas e laboratoriais das duas entidades, torna-se imprescindível um rigoroso rastreamento da HLH nos pacientes com LV em áreas endêmicas. Principalmente quando se trata de LV grave, que como a síndrome hemofagocítica, pode manifestar-se com hemorragias, icterícia, alterações respiratórias e gastrointestinais, além do quadro clássico de febre, esplenomegalia, pancitopenia ou bicitopenia e hemofagocitose<sup>27</sup>.

A Síndrome hemofagocítica, infelizmente, não é suspeitada na maioria dos casos quando se apresenta associada a LV, podendo causar morte precoce em consequência do sub-reconhecimento. Ela pode ser inaparente e curar com a terapia anti-parasitária da leishmaniose, entretanto, isto não ocorrendo, devido a alta letalidade, a terapia imunossupressora deve ser instituída imediatamente, procurando evitar o desfecho fatal<sup>28,29</sup>.

Desta forma, torna-se cada vez mais desafiador a caracterização do perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com esta associação em áreas endêmicas de LV. A região norte do estado de Minas Gerais é uma área de transição entre o Sudeste e o Nordeste do Brasil, sendo área endêmica para a LV. A principal cidade da região conta com um hospital de referência para o atendimento aos casos de LV (Hospital Universitário Clemente de Faria, da Universidade Estadual de Montes Claros), que acumula um considerável registro de casos da doença, sendo portanto, espaço privilegiado para a pesquisa na área.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- Identificar a frequência e descrever o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e terapêutico de pacientes com a associação leishmaniose visceral / linfo-histiocitose hemofagocítica, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a frequência da associação leishmaniose visceral / linfo-histiocitose hemofagocítica.
- Descrever as características epidemiológicas dos casos identificados.
- Caracterizar as alterações clínicas e laboratoriais ocorridas entre os casos.
- Descrever a resposta terapêutica frente à associação leishmaniose visceral e linfo-histiocitose hemofagocítica.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo de série de casos de pacientes com associação entre leishmaniose visceral e linfo-histiocitose hemofagocítica.

#### 3.2 Local, fonte dos dados e período do estudo

O estudo foi conduzido no Hospital Universitário Clemente de Faria (HUCF) da Universidade Estadual de Montes Claros. Trata-se do único hospital de referência para tratamento de doenças infectocontagiosas em toda a região norte de Minas Gerais, incluindo a leishmaniose visceral.

A fonte dos dados foram os prontuários de crianças com idade entre zero e 12 anos de idade, admitidas no HUCF no período de janeiro de 2012 a junho de 2017, com diagnóstico de leishmaniose visceral em qualquer momento durante a hospitalização.

#### 3.3 Critério de diagnóstico

Considerou-se suspeito para o diagnóstico de leishmaniose visceral o paciente que apresentava a clínica da doença (febre por um período  $\geq 7$  dias, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia e palidez cutaneomucosa) com pancitopenia ou bicitopenia periférica. O diagnóstico era confirmado na presença de leishmanias no esfregaço do aspirado da medula óssea e/ou teste rápido positivo para calazar (Kalazar Detect<sup>®</sup> e IT Leish<sup>®</sup>).

Para a definição diagnóstica de linfo-histiocitose hemofagocítica, foram considerados a presença de pelo menos 5 dos 6 critérios investigados:

- 1-Febre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) por um período  $\geq 7$  dias,
- 2-Esplenomegalia,
- 3-Citopenia, acometendo duas ou mais linhagens no sangue periférico (hemoglobina  $< 9\text{g/dL}$ , plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ , neutrófilos  $< 1000/\text{mm}^3$ ),
- 4-Hipertrigliceridemia  $> 265\text{mg/dL}$ ,

5-Hiperferritinemia > 500 µg/L e

6-Presença de hemofagocitose na medula óssea.

Pelo fato do serviço não dispor das técnicas de dosagens dos níveis de CD25 e fibrinogênio nem avaliar a atividade das células NK, os pacientes não realizaram esses exames, com os quais, completariam os 8 critérios diagnósticos, estabelecidos pelo Grupo de Estudo *Lymphohistiocytosis Hemophagocytic* em 2004<sup>1</sup>.

### 3.4 Conceito de cura

Definida como remissão completa de sinais e sintomas clínicos, associada à normalização das alterações nos parâmetros laboratoriais, observados na linha de base, sem evidências de recidivas em 12 meses.

### 3.5 Variáveis do estudo

Foram descritas as seguintes variáveis demográficas: idade, sexo e procedência (rural ou urbana). As variáveis clínicas foram: febre, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, hemorragia, icterícia, edema, estado nutricional, presença de coinfeções, tempo de evolução da doença e condições de alta. As variáveis laboratoriais foram representadas pelo hemograma, contagem de plaquetas, atividade de protrombina, PCR (proteína C reativa), pesquisa de imagens de hemofagocitose, exame direto do aspirado de medula óssea e os testes rápidos para LV (Kalazar Detect<sup>®</sup> e IT Leish<sup>®</sup>) e HIV (HIV Tri Line – K087<sup>®</sup>). Ainda foram dosadas: bilirrubinas, transaminases, amilase, lipase, ureia, creatinina, triglicérides, ferritina, proteínas totais e frações. Foram descritos os tratamentos específicos utilizados para LV (Antimoniato de N-metilglucamina 20mg/kg/dia 20 dias seguidos, Anfotericina B desoxicolato 1mg/kg/dia 14 dias seguidos, Anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia 7 dias seguidos ou 4mg/kg/dia 5 dias seguidos). Tratamentos adicionais, como o uso de corticoterapia, antibioticoterapia e hemocomponentes também foram identificados. Exames de imagens foram realizados nos casos indicados.

Um formulário de estudo padronizado, desenvolvido pelo grupo de pesquisadores foi preenchido para coleta de dados de cada paciente (Apêndice A).

### 3.6 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido com atenção a todos os preceitos éticos e em consonância com a resolução 466/12. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Montes Claros, Processo nº 2050 e a autorização da instituição para a coleta dos dados.

### 3.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com uso do *software* SPSS para Windows, versão 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

#### 4 RESULTADOS

Durante o período de estudo, entre janeiro de 2012 a junho de 2017, foram internadas no Hospital Universitário Clemente de Faria, da Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES, 258 crianças, com idade de até 10 anos incompletos, com diagnóstico de LV. Entre essas, 39 (15,1%) cumpriram os critérios diagnósticos da associação LV e HLH.

Particularmente em relação ao grupo de crianças com a associação, 31/39 eram procedentes de áreas urbanas (79,5%). Todos os pacientes residiam no norte do Estado de Minas Gerais, sendo a maioria da cidade de Montes Claros. A idade média foi de  $2,86 \pm 2,08$  anos (variando de cinco meses a nove anos e dois meses), com mediana de dois anos e um mês, e 90% com menos de cinco anos, sendo 21/39 (53%) do sexo masculino. A média do peso à internação foi de  $14,03 \pm 5,96$  kg (variando de 6,4 a 28 kg), com mediana de 12 kg. Não foi identificado nenhum caso com desnutrição, entretanto o sobrepeso foi observado.

Os principais sinais e sintomas na admissão foram: febre (100%), esplenomegalia e hepatomegalia (100%), palidez cutaneomucosa (82,5%), edema de qualquer intensidade presente (38,5%), sangramento em um ou mais sítios (25%) e icterícia (7,5%). Presença de petéquias, equimose, sufusões hemorrágicas, gengivorragia, enterorragia, isoladas ou associadas, estiveram presentes em 10/39 (25,64%).

Os achados laboratoriais à admissão mostraram níveis baixos de hemoglobina ( $6,82 \pm 1,36$ g/dL), leucócitos ( $3.722 \pm 1.472$ /mm<sup>3</sup>), neutrófilos ( $1.161 \pm 671$ /mm<sup>3</sup>), plaquetas ( $58.384 \pm 30.536$ /mm<sup>3</sup>), atividade de protrombina ( $73,65 \pm 17,81$ %). Foram observados níveis elevados de ferritina ( $1.497 \pm 1.550$  ng/dL), triglicérides ( $404,71 \pm 230,77$  mg/dL), Proteína C Reativa - PCR ( $64,06 \pm 45,73$  mg/L), TGO-Transaminase glutâmico-oxalacética ( $245,58 \pm 380,53$  UI/L), TGP-Transaminase glutâmico-pirúvica ( $110,33 \pm 177,79$  UI/L), bilirrubina total ( $0,75 \pm 0,72$  mg/dL), bilirrubina direta ( $0,35 \pm 0,46$  mg/dL), bilirrubina indireta ( $0,39 \pm 0,33$  mg/dL).

Outros valores encontrados foram: proteínas totais:  $6,47 \pm 1,33$  g/dL; albumina:  $2,98 \pm 0,47$ g/dL; globulinas:  $3,59 \pm 1,00$  g/dL; creatinina:  $0,49 \pm 0,14$  mg/dL; ureia:  $21,81 \pm$

7,09 mg/dL; amilase:  $42,10 \pm 22,54$  UI/L; lipase:  $32,23 \pm 25,68$  UI/L; potássio:  $4,18 \pm 0,53$  mEq/L e sódio:  $134,12 \pm 3,83$  mEq/L. Não foram encontradas alterações eletrocardiográficas aos exames de admissão.

Ao exame microscópico da medula óssea, figuras de hemofagocitose foram identificadas em 16/37 (43,24%) pacientes submetidos a punção aspirativa. Dois pacientes não foram submetidos à biopsia de medula devido à impossibilidade da presença do hematologista do serviço no momento da realização do procedimento.

Quanto aos exames específicos para diagnóstico da LV, o exame direto foi positivo em 26/37 (70,3%), negativo em 11/37 (29,72%) e não realizados em dois 2/39 (5,12%). Os testes rápidos para LV, Kalazar Detect® ou IT Leish®, foram positivos em 32/34 (94,11%), negativo em 2/34 (5,88%) e não realizado em 5/34 (14,7%) pacientes. Os pacientes deste estudo não foram testados para os níveis de fibrinogênio, CD25 ou atividade das células NK, assim como ocorreu em outro estudo<sup>30</sup>.

Antibioticoterapia foi utilizada em 31/39 (79,5%) pacientes, sendo empírica em 22/39 (56,4%) e específica em 9/39 (23,1%), quatro pacientes acometidos por pneumonia, três com otite média aguda e dois com sepse e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Transfusões de hemocomponentes foram utilizadas em 19/39 (48,7%) dos pacientes; 18/39 (46,2%) receberam transfusões de concentrado de hemácias; 7/39 (36,8%) utilizaram transfusões de plaquetas e 3/39 (15,8%) necessitaram também de plasma fresco congelado.

A corticoterapia utilizada em 15/39 pacientes (38,5%), sendo prescrito a dexametasona, como terapêutica para a HLH, associada ao tratamento específico para a LV. Sendo que em 9/15 pacientes (60%), foram utilizadas doses anti-inflamatórias e em 6/15 (40%) doses imunossupressoras. Seis (40%) pacientes que utilizaram corticosteroides tinham menos de dois anos (sendo dois com dose imunossupressora), nove (60%) tinham idade superior a dois anos (quatro com dose imunossupressora). A idade deste grupo de pacientes que utilizou corticoterapia variou de cinco meses a seis anos e um mês.

Para imunossupressão, empregou-se dexametasona 10mg/m<sup>2</sup>/superfície corporal. Dois pacientes utilizaram por oito semanas, três por seis semanas e um por quatro semanas. A dose anti-inflamatória prescrita foi de 0,22 mg/kg/dia, durante sete dias.

Todos os pacientes foram negativos no teste rápido para HIV e fizeram o tratamento específico para LV pela primeira vez.

O Antimoniato de N-metilglucamina foi administrado como primeira escolha em 18/39 (46,1%) pacientes, sendo que 10 (25,6%) curaram e oito (20,5%) tiveram o tratamento interrompido. Cinco (12,8%) por não resposta terapêutica e três (7,7%) pelos efeitos adversos. Desoxicolato de anfotericina B foi indicada em um paciente, com boa resposta terapêutica.

Anfotericina B Lipossomal foi prescrita como primeira opção em 20/39 (51,3%) pacientes; 12/39 (30,8%) pacientes fizeram uso de 4mg/kg/dia por cinco dias consecutivos; 8/39 (20,5%) pacientes utilizaram 3mg/kg/dia por sete dias seguidos. Todos esses pacientes evoluíram com cura, sendo que um paciente do grupo de 3mg/kg/dia, que teve seu tratamento estendido por mais 7 dias.

O tratamento de resgate foi realizado em todos que não curaram, com uso da anfotericina B lipossomal. Seis pacientes utilizaram 4 mg/kg/dia por cinco dias seguidos e dois pacientes utilizaram 3 mg/kg/dia por sete dias. Todos obtiveram cura.

Após tratamento, todos foram acompanhados ambulatoriamente durante 12 meses. As consultas foram realizadas no 2º, 6º e 12º mês após o tratamento, ou a qualquer tempo quando se fez necessário. O registro dos acompanhamentos evidenciou que todos os pacientes se apresentaram curados ao final de 12 meses (Tabela 3).

O tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão foi  $23,72 \pm 22,8$  dias, sendo a febre referida por todos os acompanhantes como o marco inicial da doença. A média do período de internação foi de  $17,74 \pm 5,7$  dias (variando de 7 a 29 dias).

Tabela 3. Casos de Leishmaniose Visceral associada à Linfo-histiocitose hemofagocítica, critérios que definiram o diagnóstico e terapias realizadas em trinta e nove pacientes pediátricos. Período de janeiro 2012 a junho 2017.

(continua)

Nº	Idade (anos)	Sex	Hemo-fagocitose	Dias febre	Hepato-espleno	Citopenias	Ferritina ng/mL	Triglicé. mg/dL	Ictericia	T. He	T. Plaq	T. PFC	Antibióti-coterapia	Cortico-terapia	1ª Ttº	2ª Ttº (Resgate)
1	4a10m	F	+	13	+	Pa	519	401		+			AE		Desoxi 14	
2	1a	M		13	+	Pa	≥1.500	556		+	+	+	AI	A	Lipo 7d	
3	2a1m	M	+	10	+	Pa	≥1.500	812		+			AI	A	Lipo 7d	Lipo 7d
4	11m	M		7	+	Pa	574	580		+	+		AE		Sb <sup>+5</sup> 3d	
5	4a11m	M	+	28	+	Bi	≥1.500	210					AE	A	Lipo 5d	
6	2a3m	M	NR	30	+	Pa	≥1.500	270		+	+		AE	A	Lipo 5d	
7	3a7m	M		20	+	Pa	≥1.500	443		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 13d	Lipo 7d
8	11m	M		8	+	Pa	512	339		+	+		AE	A	Lipo 7d	
9	1a4m	F		90	+	Pa	≥1.500	309					AE		Lipo 7d	
10	1a3m	F		15	+	Bi	≥1.500	359		+					Lipo 5d	
11	11m	F	+	30	+	Bi	580	1.620	+				AE	S	Lipo 5d	
12	2a3m	M		30	+	Bi	≥1.500	387		+			AE	A	Lipo 5d	
13	4a	M		30	+	Bi	≥1.500	442							Lipo 7d	
14	4a5m	F	+	15	+	Bi	830	286							Lipo 5d	
15	4a7m	F	+	14	+	Bi	900	300		+	+	+	AI	S	Lipo 7d	
16	1a4m	M	+	11	+	Bi	≥1.500	291					AI		Sb <sup>+5</sup> 8d	Lipo 5d
17	5m	F	+	15	+	Pa	542	280		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
18	9m	M		7	+	Bi	879	268					AE	A	Lipo 5d	-
19	4a10m	F	NR	15	+	Pa	≥1.500	332		+			AE	A	Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
20	1a6m	M	+	15	+	Bi	≥1.500	467		+			AI		Sb <sup>+5</sup> 20d	
21	2a	M		8	+	Bi	≥1.500	323					AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	
22	6a	M		120	+	Pa	1.100	267		+			AE		Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
23	3a6m	M	+	15	+	Bi	≥1.500	273					AE		Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
24	6a1m	F	+	15	+	Bi	≥1.500	359						S	Sb <sup>+5</sup> 20d	
25	1a3m	F		60	+	Pa	≥1.500	391					AE		Lipo 5d	
26	1a	F		20	+	Bi	≥1.500	301					AE		Lipo 5d	



(conclusão)

Nº	Idade (anos)	Sex	Hemofagocitose	Dias febre	Hepatoespleno	Citopenias	Ferritina ng/dL	Triglicé. mg/dL	Ictericia	T. He	T. Pla	T. PFC	Antibioticoterapia	Corticoesterapia	1º Tto	2º Tto (Resgate)
27	9a2m	M	+	30	+	Bi	≥1.500	295							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
28	2a6m	M	+	9	+	Pa	≥1.500	254		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 20d	-
29	1a1m	F		7	+	Bi	1.124	349					AI		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
30	1a10m	F		20	+	Bi	1.297	590	+	+			AE		Sb <sup>+5</sup> 6d	Lipo 5d
31	9m	M		15	+	Bi	550	397			+		AI		Lipo 7d	-
32	4a4m	F		30	+	Bi	≥1.500	337					AE		Lipo 7d	-
33	2a6m	M		15	+	Pa	≥1.500	489			+		AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
34	1a	M		15	+	Bi	1.461	466					AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
35	3a	F		9	+	Bi	≥1.500	332							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
36	4a4m	F	+	21	+	Bi	887	381							Lipo 5d	-
37	1a8m	F	+	60	+	Pa	NR	397		+	+	+	AI	A	Lipo 5d	-
38	2a1m	F	+	20	+	Pa	≥1.500	263							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
39	8a2m	M		20	+	Pa	673	368		+	+		AE		Lipo 5d	-

Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

Legenda: LV: leishmaniose visceral; HLH: linfo-histiocitose hemofagocítica; M: masculino; F: feminino; NR: não realizado; +: presente; Bi: bicitopenia; Pa: pancitopenia; T. He, Pla, PFC: transfusões de concentrados de hemácias, plaquetas e plasma fresco congelado; AE: antibioticoterapia empírica; AI: antibioticoterapia com foco identificado; A: dose anti-inflamatória; S: dose imunossupressora; Tto: tratamento; desoxi 14: desoxicolato de anfotericina B 1mg/kg/d. 14 dias; Lipo 7d: anfotericina B lipossomal 3mg/kg/d. 7 dias; Lipo 5d: anfotericina B lipossomal 4mg/kg/d. 5 dias; Sb<sup>+5</sup>20d: antimoniato de N-metilglucamina 20mg/kg/d. 20 dias; Sb<sup>+5</sup> 3, 5, 6, 8, 13: nº de doses usadas de antimoniato de N-metilglucamina antes da interrupção do 1º esquema terapêutico.

## 5 DISCUSSÃO

A HLH é uma condição clínico-patológica caracterizada por ativação de macrófagos ou histiócitos, com proeminente hemofagocitose na medula óssea e outros sistemas reticuloendoteliais. As características clínicas desta síndrome incluem febre alta, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, disfunção hepática, coagulopatia e hiperferritinemia<sup>30</sup>.

É cada vez mais diagnosticada associada a várias infecções tropicais. Os achados clínicos da leishmaniose visceral se sobrepõem aos da HLH e o diagnóstico de leishmaniose como gatilho para a síndrome, pode ser desafiador, mesmo em áreas endêmicas. Conseqüentemente, o atraso no diagnóstico da HLH associado à LV provavelmente devido às semelhanças clínicas, pode causar complicações graves e morte em até 90% dos pacientes sem tratamento específico da leishmaniose<sup>31,32</sup>.

A HLH relacionada à LV é considerada uma associação rara na infância, com menos de 50 casos relatados pela literatura até 2012<sup>9</sup>. Corrobora com esta afirmação os achados de Bode *et al*<sup>33</sup> que encontraram, principalmente em crianças, uma prevalência de 2,1% de HLH em pacientes alemães acometidos por LV. Mesmo na Índia, país que responde por 90% dos casos de LV no mundo, tem sido reportado como rara esta associação<sup>34</sup>. O mesmo ocorre em outros países como Tunísia<sup>35</sup>, Turquia<sup>36</sup>, Sudão<sup>27</sup>, Iran<sup>37</sup>, sendo que a maioria das descrições é apresentada como relato de caso.

Entretanto, a prevalência encontrada no Brasil foi alta. Daher *et al*<sup>38</sup>, em uma área endêmica no Nordeste do país, encontraram 35 pacientes pediátricos com HLH entre os 127 (27,5%) participantes com LV.

O presente estudo, até a mais recente revisão bibliográfica sobre o tema, é o que apresenta o maior número de casos relatados. Desenvolvido em área endêmica, ao norte do Estado de Minas Gerais, constatou uma prevalência de 15,1%, em uma série de 258 casos de crianças com idade menor que 10 anos, hospitalizadas com diagnóstico de LV. Este dado chama a atenção para a necessidade de se pensar em HLH desencadeada por LV, principalmente em pacientes com evolução não satisfatória durante o tratamento específico. No entanto, países onde a LV não é endêmica, a presença de HLH

secundária, na maioria das vezes é desencadeada por infecções virais, sendo o vírus Epstein Barr o mais frequente e de pior prognóstico<sup>39,40</sup>.

No Brasil, estes achados em pacientes pediátricos, comparado aos relatados em adultos, mostram uma maior prevalência da associação LV/HLH, diferindo assim do encontrado em outros estudos<sup>9,28,41,42</sup>.

Dados da literatura demonstram que o principal gatilho para a HLH secundária na infância são as infecções virais, especialmente o vírus Epstein-Barr<sup>39</sup>, fato este não verificado neste estudo. Uma vez que, durante o período do estudo, registrou-se apenas um caso de HLH secundária a este vírus, que apresentou evolução desfavorável, só revertendo com uso de associação de quimioterápicos.

A idade predominante dos casos foi abaixo dos dois anos de idade, o que está de acordo com outros estudos<sup>10,28</sup>. A média de peso encontrada não revelou tendência ou risco de desnutrição, diferentemente do que tem se observado em alguns estudos sobre a LV<sup>43,44</sup>. Quanto ao sexo, houve ligeiro predomínio do sexo masculino, o que está concordante com os estudos de Daher *et al*<sup>37</sup> e Scalzone *et al*<sup>10</sup>. Quanto à procedência dos participantes, este estudo registrou que a maioria absoluta dos casos habitava a zona urbana das cidades, confirmando o processo de urbanização da LV que tem ocorrido a partir de 1980<sup>20</sup>.

Em relação aos critérios laboratoriais e clínicos de HLH e LV todos os pacientes preencheram cinco ou seis critérios, sendo que o máximo de critérios alcançáveis seria de seis, uma vez que a instituição não dispunha da pesquisa de atividade de células NK nem dosagem do CD25 solúvel, o que permitiria atingir os oito critérios possíveis. Por outro lado, foi possível a pesquisa de figuras de hemofagocitose no aspirado da medula óssea e dosagens séricas de triglicérides e ferritina, esta última, conseguindo aferir níveis plasmáticos de até 1.500 ng/dL.

Exame parasitológico direto do material aspirado da medula óssea, teste rápido para calazar (Kalazar detect<sup>®</sup> ou IT-Leish<sup>®</sup>) foram os exames específicos utilizados. O teste rápido foi o que mostrou melhor desempenho, sendo positivo para a quase totalidade

dos pacientes testados<sup>45,46</sup>. É importante destacar que os cinco últimos participantes não realizaram o teste por falta do produto.

O exame direto do aspirado da medula óssea mostrou uma positividade similar ao que se registra em outros estudos<sup>47,48</sup>, mas contrasta com a baixa positividade encontrada nos casos de LV/HLH descritos por Gagnaire *at al*<sup>28</sup>. Essa discrepância em relação ao exame direto destaca a relevância do teste rápido, que tem alta sensibilidade e especificidade, facilidade e rapidez de execução<sup>45,46</sup>, sendo assim de grande utilidade em um paciente cujo diagnóstico e tratamento devem ser o mais precoce possível, evitando assim as complicações que tem na maioria das vezes a morte como desfecho final.

Febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia estiveram presentes em todos os participantes, sendo que quase metade deles apresentou acometimento das 3 linhagens hematológicas periféricas e todos apresentaram anemia e plaquetopenia. Esta alta prevalência de alterações clínicas e laboratoriais poderia ser explicada pela etiopatogenia desta associação, com intensa ativação de monócitos e macrófagos por parte de citocinas produzidas pelos linfócitos T em resposta à infecção<sup>49</sup>. Vale enfatizar que a semelhança clínica e do hemograma entre as duas entidades (febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia), frequentemente dificulta e atrasa o diagnóstico, conseqüentemente o tratamento<sup>50,51</sup>.

A avaliação de provas de função hepática conduzida com a série de pacientes no presente estudo expressa o acometimento hepático e chama a atenção para o comprometimento deste órgão, quando a HLH se instala. Justifica-se este quadro em função de uma grande quantidade de citocinas produzidas por células T e macrófagos que podem interromper o metabolismo hepático e produzir a característica lesão mitocondrial, uma das marcas da HLH, que acaba por contribuir para os casos de discrasias sanguíneas. A ativação por citocinas dos sistemas de coagulação e fibrinólise causa desequilíbrio hemostático em pacientes com HLH, tornando frequentes os sangramentos<sup>52</sup>. Em casos gravemente afetados, a mortalidade é inevitável devido à diátese hemorrágica incontrolável. A CIVD e coagulopatia de consumo em HLH são similares àquelas induzidas por lipopolissacarídeo (endotoxina), quando um aumento de vários fatores hemostáticos é observado<sup>52</sup>.

Além da febre, hepatoesplenomegalia e citopenias, presentes em todos os participantes deste estudo, outros critérios encontrados para diagnosticar a HLH foram, presença de figuras de hemofagocitose em mais de um terço dos pacientes, a elevação dos níveis séricos de ferritina também, presente em todos pacientes e hipertrigliceridemia que também foi registrada para a totalidade dos casos.

As alterações descritas estão de acordo com vários outros estudos que tratam deste tema, como cita Hentel *et al*<sup>51</sup>. Os achados mais típicos do HLH são febre, hepatoesplenomegalia e citopenias. Outros achados comuns incluem hipertrigliceridemia, coagulopatia com hipofibrinogenemia, disfunção hepática, níveis elevados de ferritina e transaminases séricas e sintomas neurológicos que podem estar associados à hiperproteinemia do líquido espinhal e pleocitose moderada<sup>1,6,53-55</sup>. A punção liquórica não foi realizada em nenhum dos pacientes estudados por falta de indicação clínica, o mesmo observado por Bode *et al*<sup>33</sup>, que relatam ser raro o acometimento do sistema nervoso central na associação LV/HLH. Edema localizado e anasarca estiveram presentes em pouco mais de um terço dos pacientes e os níveis da proteína C reativa elevados que foram observados são justificáveis pelo elevado número de complicações infecciosas bacterianas encontradas. Outros estudos também relatam como elevada, a prevalência das infecções bacterianas nesses pacientes, em grande parte, pela neutropenia presente<sup>28,29,39</sup>.

Quanto ao tratamento específico para LV, o Ministério da Saúde do Brasil tem sugerido antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), como primeira linha e o desoxicolato de anfotericina B como segunda linha<sup>19,23,56,57</sup>, ficando a anfotericina B lipossomal (Ambisome<sup>®</sup>), indicada em pacientes com alto risco de mortalidade (lactentes, adultos com idade superior a 50 anos, toxemia, imunossupressão, insuficiências renal, hepática ou cardíaca; intervalo QTc corrigido maior que 450 milissegundos, e presença de comorbidades<sup>23</sup>. Entretanto, os países ocidentais utilizam a anfotericina B lipossomal (Ambisome<sup>®</sup>), como primeira escolha no tratamento LV/HLH<sup>31,55,56</sup>.

No presente estudo todos os pacientes fizeram o tratamento específico para LV pela primeira vez. O antimoniato de N-metilglucamina foi administrado como primeira escolha em 46,1% dos pacientes, mas houve necessidade de interrupção ou troca do

tratamento para quase metade deles, que fizeram uso de anfotericina B lipossomal. Alta toxicidade e falhas terapêuticas também foram observadas por outros autores<sup>24,58,59</sup>. No presente estudo a cardiotoxicidade, foi o efeito adverso grave mais frequente, o que também é consoante com a literatura<sup>26,59,60</sup>. O desoxicolato de anfotericina B foi indicado em apenas um paciente, com boa resposta terapêutica. Mas, apesar da boa eficácia, os frequentes efeitos adversos tem desencorajado o seu uso<sup>59,60,61</sup>.

Nesse estudo, a anfotericina B Lipossomal foi prescrita como primeira escolha em mais da metade dos pacientes além dos que apresentaram falha terapêutica ou efeitos tóxicos com outras drogas, destacando, assim ser esta a droga mais eficaz, com menos efeitos colaterais, além de período mais curto tratamento quando comparada com as outras opções, apesar de ter como inconveniência o alto custo<sup>26</sup>.

A remissão completa da HLH com a terapia específica para LV foi observada para a maioria dos pacientes. Entretanto, um percentual expressivo necessitou fazer uso de corticoterapia em doses anti-inflamatórias (23,0%) ou imunossupressoras (15,4%). Com o objetivo de inibir a expressão de citocinas e supressão da resposta imunitária excessiva também indicada por Gagnaire *et al*<sup>28</sup>, utilizou-se a dexametasona com dose de 10mg/m<sup>2</sup>/superfície corporal, como imunossupressora<sup>62</sup>. A dose anti-inflamatória foi de 0,22 mg/kg/dia, durante 7 dias. Optou-se por esse fármaco, por melhor atravessar a barreira hematoencefálica, oferecendo a vantagem de suprimir a inflamação do sistema nervoso central. Outra indicação é o uso de prednisona ou prednisolona 1mg/kg/dia, enquanto persistirem os sinais de gravidade da HLH, especialmente os distúrbios da coagulação<sup>28</sup>. Imashuku *et al*<sup>14</sup> recomendam usar corticosteróides hidrossolúveis (dexametasona ou metilprednisolona ou prednisolona) como primeira linha de tratamento. Pacientes classificados como baixo-risco para HLH tem uma rápida resolução com a corticoterapia isolada ou associada à imunoglobulina intravenosa.

No presente estudo, após tratamento, todos os pacientes foram acompanhados ambulatoriamente durante 12 meses, tempo este sugerido por outros pesquisadores<sup>59</sup>. Este seguimento programado para um ano foi agendado após a alta hospitalar e já fazia parte da rotina deste serviço. Todos os pacientes curaram da LV e de suas complicações, não sendo necessário a utilização de outras terapias como recomendam Henter *et al*<sup>13</sup>.

Melhora significativa do prognóstico tem sido obtida através da incorporação de cuidados intensivos de apoio no início da doença, incluindo o controle da CIVD e infecções oportunistas associadas à neutropenia e a pronta introdução de imunossupressão para controlar a tempestade de citocinas<sup>14</sup>.

O presente estudo conta com algumas limitações, a saber: trata-se de um estudo com banco de dados secundários, que, apesar de ter sido conduzido em unidade de referência vinculada à universidade, ainda registrou falta de dados nos prontuários, incluindo estatura e pressão arterial. Não foi possível a dosagem do CD 25 e fibrinogênio, nem avaliar a atividade dos linfócitos NK, que também compõem os critérios para diagnóstico da linfo-histiocitose hemofagocítica, o que representaria a possibilidade de ampliar o número de casos. Outro aspecto, também contemplando uma limitação laboratorial, foi a dosagem de ferritina que somente era mensurável até níveis séricos de 1.500 µg/L, por questões específicas dos métodos adotados. Contudo, apesar das limitações, o presente estudo contempla a maior série de casos até então registrada da associação entre LV e HLH, que parece ser mais frequente do que apontam alguns estudos, porém com menor letalidade.

## 6 CONCLUSÃO

HLH associada a LV na infância, em áreas endêmicas, não é rara e deve ser sempre lembrada, considerando que é uma condição potencialmente fatal.

A prevalência da associação no presente estudo foi maior em crianças até 3 anos de idade, moradoras de áreas urbanas.

Há uma sobreposição de características clínicas (febre, hepatoesplenomegalia e palidez) e laboratoriais (pancitopenia ou bicitopenia periférica), o que pode causar atraso no diagnóstico em reconhecer a HLH como complicação da LV.

A maioria dos pacientes tem cura da linfo-histiocitose hemofagocítica apenas com o tratamento específico para a leishmaniose.

Anfotericina B lipossomal mostrou ser mais eficaz e segura entre os fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose visceral.

Nos pacientes que utilizaram corticoterapia, a resposta foi favorável, independente do uso de doses imunossupressoras ou anti-inflamatórias.

Quando diagnóstico e tratamento são realizados precocemente, a cura é alcançada.

Profissionais médicos que prestam assistência nestas áreas devem estar preparados para a suspeição diagnóstica diante do quadro clínico e laboratorial que caracterizam LV/HLH.



## 7 REFERÊNCIAS

1. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1998 Apr;12(2):417-33. PubMed PMID: 9561910.
2. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1998 Apr;12(2):435-44. PubMed PMID: 9561911.
3. Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *TheScientificWorldJournal*. 2011;11:697-708. PubMed PMID: 21442147.
4. Rachid A, Magalhães FLGM, Alves MSL, Chiminácio Neto N, Oliveira MM, Aragão SC, et al. Síndrome da ativação do macrófago em paciente com artrite idiopática juvenil poliarticular. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2004;44:383-9.
5. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine*. 2014;5:69-86. PubMed PMID: 24966707. Pubmed Central PMCID: 4062561.
6. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European journal of pediatrics*. 1983 Jun-Jul;140(3):221-30. PubMed PMID: 6354720.
7. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. PubMed PMID: 21828139. Pubmed Central PMCID: 3204727.
8. Cançado GG, Freitas GG, Faria FH, de Macedo AV, Nobre V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis in late adulthood. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2013 Mar;88(3):575-7. PubMed PMID: 23324220. Pubmed Central PMCID: 3592544.
9. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis--case report and systematic review. *The Journal of infection*. 2008 May;56(5):381-8. PubMed PMID: 18405976.
10. Scalzone M, Ruggiero A, Masttrangelo S, Trombatore G, Ridola V, Maurizi P, Ricardi R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries*.10(1):103-108. Doi: 10.3855/jidc.6385. 2016
11. Schram AM and Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*, 7 May 2015 – 125(19):2908-14. Doi: 101182/blood-2015-01- 551622. Epub 2015 Mar 10

12. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;82-8.
13. Henter JJ, Samuelsson H A, Arico M, et al; Histiocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH 94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002; 100(7):2367-2373
14. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A & Hibi S. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin. Pharmacother.*(2001) 2(9):1437-1448
15. Carvalho SFG. Associação de antimonial pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes. Doutorado. Belo Horizonte. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. 2005
16. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671> PMID: 22693548
17. Organização Mundial de Saúde. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: Second WHO report on neglected diseases, 2013
18. Desjeux P (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 27: 305–318.1).
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p. 120.
20. Werneck G. Visceral leishmaniasis no Brazil: where are we going? *BSTM. Brazilian Society of Tropical Medicine*. Publicação: 12 de Dezembro de 2017.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância e Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN/SES-MG. Novembro, 2017. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>
22. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious diseases*. 2002 Aug;2(8):494-501. PubMed PMID: 12150849.
23. Ministério da Saúde. MS amplia indicação de medicamento para o tratamento da leishmaniose visceral. Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-dea-a-z/leishmaniose-visceral-lv/13058-ms-amplia-indicacao-demedicamento-para-o-tratamento-da-leishmaniose-visceral>

24. Organização . Who technical report series; nº 949, Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 march 2010.
25. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis em las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Whashington, D.C.: OPS; 2013.
26. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, Almeida RP, Melo EV, Carvalho SFG, Rabello A, Carvalho AL, Sousa AQ, Leite RD, Lima SS, Amaral, TA, Alves FP, Rode J, the Collaborative LVBrasil Group. Efficacy and safety of available treatments for visceral Leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. PLoS ONE. 2017; Jun 29 11(6): e0005706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005706>.
27. Matnani R & Ganapathi A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with visceral leishmaniasis. Blood. 127:513 2016; doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2015-10-678862>
28. Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children--a series of 12 cases. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):E58. PubMed PMID: 11015553.
29. Sipahi T, Tavit B, Oksal A. Visceral leishmaniasis and pseudomonas septicemia associated with hemophagocytic syndrome and myelodysplasia in a Turkish child. The Turkish journal of pediatrics. 2005 Apr-Jun;47(2):191-4. PubMed PMID: 16052865.
30. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Tanil Kendirli T, Koroglu TF, Dursun O, Erkek N, Gedik H, Citak A, Selman Kesici S, Karabocuoglu M and A Carcillo J Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/ sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/ macrophage activation syndrome: what is the treatment? , Critical Care 2012, 16:R52 <http://ccforum.com/content/16/2/R52>.
31. Tunç B, Ayata A. Hemophagocytic Syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. Pediatr Hematol Oncol 2001; 18: 531-536.
32. Melby PC. Leishmaniasis. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds) (18<sup>th</sup> ed). Saunders Elsevier, Philadelphia: PA, 2007, pp 1468-1471).
33. Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. J Pediatr. 2014; 165: 147-153.e1.
34. Ranjan P, Kumar V, Ganguly S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Visceral Leishmaniasis. Indian J Hematol Blood Transfus. Published online: 28 April 2015.
35. Gargouri L, Maalej B, Kassar O, et al. Hemophagocytic Syndrome Secondary to Visceral Leishmaniasis in a 5- year-old boy. J.I. M. Sfax, N° 23; Juillet 16:48-51

36. Solmaz S, Boga C, Kozanoglu I, et al. A rare hematological complication of visceral leishmaniasis: hemophagocytic syndrome. *Cukurova Med J* 2016; 41 (1): 161-163.
37. Khalilzadeh S, Hassanzad M, Faed HE, et al. Visceral Leishmaniasis in Two Brothers: Diagnostic Dilemma Due to Hemophagocytic Syndrome. *Tanaffos* 2013; 12(2): 53-55. ISSN; 1735-0344
38. Daher FE, Lima LLL, Vieira FPA et al. Hemophagocytic Syndrome in Children With Visceral Leishmaniasis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. V 34, N 12, December 2015.
39. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with hemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 7: 814-822.
40. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y *et al.*: Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med. Pediatr. Oncol.* (1998) 31:131-137
41. Celik U, Alabaz D, Alhan E, Bayram I, Celik T. Diagnostic dilemma in an adolescent boy: hemophagocytic syndrome in association with kala azar. *Am J Med Sci*. 2007 334:139-141
42. Agarwal S, Narayan S, Sharma S, Kahkashan E, Patwari AIK. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr* 73; 445-6. 2006
43. Malafaia G. Leishmaniose visceral e desnutrição: uma relação ainda muito negligenciada. Carta ao Editor. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 43, n. 4, p.478-479, 2010.
44. Costa, D.L. Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte. Tese de Doutorado. UFMG. 219p. 2009.
45. Carvalho SFG, Lemos EM, Corey R, Dietze R. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003 Mar;68(3):321-4. PubMed PMID: 12685638.
46. Maia Z, Lirio M, Mistro S, Cardeal CMM, Mehta SR and Badaro R. Comparative Study of rK39 leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *Plos Neg Trop Dis* 2012 Jan. 6(1):e1484.
47. Wilson ME, Jeronimo SM, Pearson RD. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. *Microb Pathog*. 2005;38:147–60. [DOI](#)
48. Silva MRB, Stewart JM, Costa CHN. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *J. Trop. Med. Hyg*. 2005. 72(6), 2005, pp. 811–814.

49. Graner C, Elinder G, Öst A. Kala azar in a one-year-old. Swedish child: Diagnostic difficulties because of active hemophagocytosis. *Acta Paediatr.* 1993; 82:704-6.
50. Sotoca FJV, Villaescusa LG, Lillo ML, Mialdea OG, Romero MCC, Gil RT. Síndrome hemfagocítico secundario a leishmaniasis visceral. *Na Pediatr (Barc).* 2008 69(1):46-8.
51. Henter JI, Home A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClainj K, Webb D, Winiaski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb, 48(2):124-131.
52. Baars JW, De Boer JP, Wagstaff et al. Interleukin-2 induced activation of coagulation and fibrinolysis: resemblance to the changes seen during experimental endotoxaemia. *Br. J. Haematol.* 82:295-301. 1992
53. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, Treatment and prognostic factors. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 10:197-203. 1996
54. Esumi N, Ikushima S, Todo S, et al. Hyperferritinemia in malignant histiocytosis, virus-associated hemophagocytic syndrome and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 78:268-270. 1989
55. Visentin S, Baudesson de Chanville A, Loosveld M, et al. Infantile visceral leishmaniasis, an etiology of easily curable hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Arch Pediatr.* 20:1225-1229, 2013
56. Van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am.* 26:309-322. 2012
57. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde 2011. 78 p.: il.
58. Moore EM, Lockwood DN. Treatment of visceral leishmaniasis. *J Glob Infect Dis* 2010. 2: 151-158.
59. Borges MM, Pranchevicius MC, Noronha EF, Romero GA, Carranza-Tamayo CO. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: an open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Jan-Feb; 50(1):67±74. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0455-2016> PMID: 28327804
60. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988;8(1):69-72.

61. Harbarth, S. et al. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am. J. Med .*, v. 111, n. 7, p. 528-534, Nov. 2001.
62. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD, Sallan SE: Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2000, 88:1964-1969.



Linf. Atípicos								
Plaquetas								
Reticulócitos								
VHS								
PCR								
LHD								
Ac. Úrico								
F. Alcalina								
Gama GT – U/L								
ALT (TGP)								
AST (TGO)								
Ativ. Proto.								
RNI								
Bil. Total								
Bil. Direta								
Bil. Indireta								
Creatinina								
Ureia								
K <sup>+</sup>								
Na <sup>+</sup>								
Cálcio								
Magnésio								
Amilase								
Lipase								
Proteínas Total								
Albumina								
Globulinas								
Triglicérides								
Ferritina								
Fibrinogênio								
Urina Rotina								
Gram gota Urina								
Urocultura								
Hemocultura								
Hemofagocitose								
Grupo Sanguíneo								
HIV 1/ HIV 2								

8 - TRANSCREVER RESULTADOS PARA OS EXAMES QUE FORAM SOLICITADOS

EXAMES	
IgM Eps. Barr V.	
IgM CMV	
IgM toxoplasmose	
IgM VHA	
IgM VHB	



IgM VHC	
IgM parvovirus B19	
F. Reuma***	
FAN	
ASMA*	
Anti-LKM**	
Coombs Direto	
PPD	

\* Anticorpo anti-músculo liso \*\* Anticorpo microsossomal de Fígado e Rins \*\*\* Fator Reumatóide  
 \*\*\*\* Sugerimos a repetição do exame em 15 dias a fim de verificar se houve a soroconversão dos anticorpos IgG e diferenciar de resultados falsos-positivos.

#### 10 - DADOS CLÍNICOS

Datas →									
Peso									
Estatuta									
Baço									
Fígado									
Icterícia									
Sangramento									
Edema									
Diarreia									
Vômitos									
P.A									

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO PARA A SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA

HLH-2004 diagnostic criteria – Precisamos de 5 dos 8 critérios abaixo para fechar o diagnóstico – cada critério vale 1 ponto.

N	Alterações que pontuam:	S/N
1	Febre	
2	Esplenomegalia	
3	Citopenias – 2 a 3 linhagens do sangue periférico devem estar alteradas Hb < 9g/dL Crianças > 4 semanas – 10 g/dL crianças > 4 semanas Neutrófilos < 1.000 cel/mm <sup>3</sup>	
4	Hipertrigliceridemia = ou > 265 mg/dL ou Fibrinogênio = < 1,5 g/dL	
5	Hemofagocitose em Medula Óssea ou Baço ou Nódulos linfáticos	
6	Ferritina sérica > ou = 500 µg/L	
7	Ausência ou baixa atividade das células NK	
8	CD 25 (IL2) > ou = 2.400 U/mL. Expressa o receptor de cadeia α da IL-2	

OBS: Os critérios de suporte incluem sintomas neurológicos, pleocitose do LCR, hiperbilirrubinemia conjugada, aumento transaminases, hipoalbuminemia, hiponatremia, elevação do dímero D e da desidrogenase láctea.

11 – CITAR SINAIS GRAVIDADE da LV (se presentes):

13.1 – RADIOGRAFIA DE TÓRAX:

13.2 – ULTRASSONOGRRAFIA DE ABDOME TOTAL:

13.3 – TOMOGRAFIA:

14 – CONTROLE DA FUNÇÃO CARDÍACA

14.1 – ELETROCARDIOGRAMA – Ondas T e QTc corrigido

Dia mes	Dia tt°	QTc c	Morfologia da onda T e demais observações

14.2 - ECOCARDIOGRAMA : Dia:

15 - TRATAMENTO

15.1 - ANTIBIÓTICO USADO:  Empírica.  Localizou foco  Não usou

Antes  Durante  Antes e durante o tratamento

Qual a infecção diagnosticada =

Antibiótico / Nome comercial	Dose	Início	Término	Período de uso

15.2 - FEZ USO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS, ANTES OU DURANTE O TRATAMENTO?

Sim  Não

Antes  Durante o tratamento  Antes e durante o tratamento

Data						
Volume						

15.3 - FEZ USO DE TRANSFUSÕES DE PLAQUETAS, ANTES OU DURANTE O TRATAMENTO?

Sim  Não

Antes  Durante o tratamento  Antes e durante o tratamento

Data							
Volume							

15.4 - FEZ USO DE TRANSFUSÕES PLASMA FRESCO CONGELADO, ANTES OU DURANTE O TRATAMENTO?

Sim  Não

Antes  Durante o tratamento  Antes e durante o tratamento

Data							
Volume							

15.5 – FEZ USO DE VITAMINA K1?

Sim  Não

Antes     Durante o tratamento     Antes e durante o tratamento

Data							
Dose							

15.6 – OUTROS MEDICAMENTOS:

--

--

--

16.1 – TEVE FEBRE ATÉ O \_\_\_\_\_ DIA DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA LV.

16.2 - COMPLICAÇÕES:

16.2.1 – INFECCIOSAS:

16.2.2 – NÃO INFECCIOSAS

16.3 – EVOLUÇÃO CLÍNICA:

## 9 – ANEXOS

## ANEXO A – Normas para publicação artigo

**INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

- [Escopo e política](#)
- [Política de avaliação](#)
- [Tipos de manuscrito](#)
- [Preparação do manuscrito](#)
- [Formatação do manuscrito](#)
- [Workflow](#)

**Escopo**

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical é um periódico multidisciplinar, com acesso aberto, que publica pesquisas originais e estudos clínicos sobre Medicina Tropical (incluindo Epidemiologia, Patologia, Imunologia, etc.) e doenças infecciosas. É um periódico oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Os artigos de revisão são a convite do Editor, mas também publica artigos originais, comunicações breves, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, imagens em doenças infecciosas e parasitárias, relatórios técnicos e números especiais (suplementos). A Revista possui um sistema de revisão por pares, é publicada em inglês e sua periodicidade é bimestral e o conteúdo é de acesso livre para os leitores e nenhuma taxa é cobrada dos autores.

Considerando que a partir de 2016, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical apenas recebeu suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), não tendo recebido fomento de nenhum outro órgão. O suporte financeiro foi essencial para garantir a qualidade, a melhoria do fator de impacto, número de citações, a geração do XML e revisão/edição do inglês em todos os artigos aceitos, que foram pagos pela própria revista.

A partir de 2017, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical estabeleceu que, quando necessário, solicitará gentilmente aos autores que paguem pelo serviço profissional de revisão e edição do inglês realizado por uma empresa especializada, na versão final de seus manuscritos aceitos para publicação.

**Política de avaliação**

Submissões à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical indicam que não foram publicadas anteriormente (exceto resumo) e que não estão sendo consideradas para publicação em outro periódico.

Os manuscritos submetidos com vistas à publicação em nosso periódico, são avaliados inicialmente pelos profissionais da secretaria, quanto à adequação às normas. Em seguida, se estiverem dentro das Normas para Publicação, serão encaminhados, no mínimo, para dois revisores para avaliação e emissão de parecer fundamentado através do sistema de revisão por pares. Os editores, com base no parecer dos revisores, irão decidir quanto à aceitação ou não do manuscrito. Se houver divergência de opinião entre os revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro revisor para validar a decisão editorial final de acordo com o fluxograma da Revista, disponível no seguinte endereço eletrônico: <http://www.scielo.br/revistas/rsbmt/iinstruc.htm#005>

Os manuscritos devem ser escritos em Inglês e submetidos apenas eletronicamente através do endereço: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>

A baixa qualidade do inglês é a maior causa de atraso na publicação. Recomendamos fortemente aos autores, com inglês como língua estrangeira, que seus manuscritos sejam preferencialmente traduzidos e editados por um serviço profissional de inglês ou verificados por um cientista com inglês como primeira língua, e uma cópia do certificado deve ser enviada para a Revista.

O contato com a Secretaria da Revista pode ser estabelecido no endereço abaixo:

### **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**

Av. Getúlio Gurarritá s/n, Caixa Postal: 118, CEP: 38001-970  
Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Tel: 55 34 3318-5287; Fax: 55 34 3318-5279

e-mail: [rsbmt@rsbmt.uftm.edu.br](mailto:rsbmt@rsbmt.uftm.edu.br); <http://www.scielo.br/rsbmt>

### **Tipos de manuscrito**

A Revista convida à publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão e Minirrevisões, Editoriais, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas e Números Especiais.

**Artigos Originais:** devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo, título e referências). O manuscrito deve conter resumo estruturado com até 250 palavras, com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo Estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão), Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Um total de cinco ilustrações (tabelas e figuras) é permitido.

**Artigos de Revisão:** devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura, geralmente a convite do editor. Artigos de Revisão têm o limite de 3.500 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo com até 250 palavras (não estruturado). Cinco ilustrações são permitidas (tabelas e figuras). São publicadas também minirrevisões. Minirrevisões têm no máximo 3.000 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo (não estruturado) com até 200 palavras, três ilustrações (tabelas e figuras) e máximo de 3.000 palavras. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo não estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas

**Editoriais:** usualmente, escritos a convite, considerando os tópicos da área de enfoque da revista, não excedendo a 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves e no máximo uma figura ou tabela e dez referências.

**Comunicações Breves:** devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. As comunicações breves devem ter no máximo 2.000 palavras (excluindo resumo, título e referências); Devem conter resumo estruturado com no máximo 100 palavras (com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e com até 15 referências. Um máximo de três ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Até três palavras-chaves devem ser fornecidos. O corpo do manuscrito não devem conter subdivisões ou subtópicos. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

**Relatos de Casos:** devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras (excluindo título, resumo e referências), com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 12 referências, resumo não estruturado com no máximo 100 palavras e três palavras-

chaves. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo, Palavras-Chaves, Texto do Manuscrito (Introdução, Relato de Caso, Discussão), Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

**Relatórios Técnicos:** devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de *experts*. Será considerado, se formatado como um editorial.

**Imagens em Doenças Infecciosas:** até três figuras com a melhor qualidade possível. Até três autores e até três referências são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras (excluindo título e referências) com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras.

**Cartas:** leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da Revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (figura ou tabela) e pode tratar de material anteriormente publicado na revista, com até 12 referências.

**Números Especiais:** Propostas de números especiais devem ser feitas ao o Editor e/ou Editor Convidado. A proposta será analisada levando em consideração o tema, organização do programa ou produção de acordo com escopo da revista.

## Preparação do manuscrito

Autores são aconselhados a ler atentamente estas instruções e segui-las para garantir que o processo de revisão e publicação de seu manuscrito seja tão eficiente e rápido quanto possível. Os editores reservam-se o direito de devolver manuscritos que não estejam em conformidade com estas instruções.

**Sistema de Submissão *on-line*:** Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *on-line* no endereço: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>. O autor deve escolher dentro do item "Tipos de Manuscrito" uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas, Réplica à Carta ou Outros (quando não se encaixar em nenhuma das

categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

**Carta de Apresentação:** a) deve conter uma declaração, assegurando de que se trata de pesquisa original e que, ainda, não foi publicada, nem está sendo considerada por outro periódico científico. Devem constar, também, que os dados/resultados do manuscrito não são plágio. b) deve ser assinada por todos os autores e, na impossibilidade restrita, o autor principal e o último autor podem assinar pelos outros co-autores, mediante procuração. c) Os autores devem incluir na *Cover Letter* uma declaração de ciência de que o manuscrito, após submetido, não poderá ter a ordem, nem o número de autores alterados, sem justificativa e/ou informação à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. d) Devem declarar que concordam, caso o manuscrito seja aceito para publicação, transferir todos os direitos autorais para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

**Contribuição dos autores:** Os autores devem incluir, em documento separado, uma declaração de responsabilidade especificando a contribuição, de cada um, no estudo.

**Edição da Pré-Submissão:** todos os manuscritos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser em inglês. É altamente recomendável que os autores utilizem os serviços de uma empresa profissional de edição e/ou tradução. A revisão/edição da língua inglesa não garante que o manuscrito será aceito para publicação.

## **Formatação do manuscrito**

O manuscrito deve ser preparado usando *software* padrão de processamento de textos e deve ser impresso (fonte *Times New Roman* tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, título/legendas para as figuras, e referências, margens com pelos menos 3cm. O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Cartão de Apresentação (endereçada ao Editor-Chefe), Página de Título, Título, Resumo, palavras-chaves, Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Declaração de Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências, Título das Figuras/Legendas. A Carta de Apresentação, Página de Título, Agradecimentos e Suporte Financeiro devem ser incluídos em documentos separados (estes dois últimos podem ser incluídos junto com a Página de Título). Abreviações devem ser usadas com moderação.

**Página de Título:** deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, afiliações institucionais (Departamento, Instituição, Cidade, Estado e País de cada autor). O endereço completo do autor



para correspondência deve ser especificado, incluindo telefone, fax e e-mail. Na página de título também podem ser incluídos agradecimentos e suporte financeiro. A quantidade de autores por manuscrito deve ser limitada ao número real de autores que realmente contribuíram com o manuscrito, exceto para estudos multicêntricos nacionais e internacionais, que devem limitar-se a vinte autores. Quando exceder a vinte autores, o restante será publicado em notas de rodapé.

**Indicação de potenciais revisores:** Os autores são convidados a fornecer os nomes e informações de contato (e-mail e telefone) por três potenciais revisores imparciais. Favor informar revisores de instituições diferentes dos autores.

**Título:** deve ser conciso, claro e o mais informativo possível, não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços.

**Título Corrente:** com no máximo 40 caracteres.

**Resumo Estruturado:** deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

**Palavras-chaves:** 3 a 6 palavras devem ser listados em Inglês, imediatamente abaixo do resumo estruturado.

**Introdução:** deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Apenas quando necessário citar estudos anteriores de relevância.

**Métodos:** devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

**Ética:** em caso de experimentos em seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Quando do relato de experimentos, em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas e o número de aprovação deve ser enviado à Revista. No caso de pesquisa em seres humanos, os autores devem incluir na seção métodos no subtítulo Considerações Éticas uma declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

**Ensaio Clínico:** No caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico (Plataforma REBEC). Estes requisitos estão de acordo com a BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas

Médicas (<http://www.icmje.org>) e do Workshop ICTPR.

**Resultados:** devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

**Discussão:** deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

**Agradecimentos:** devem ser curtos, concisos e restritos aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas.

**Conflito de Interesse:** todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

**Suporte Financeiro:** informar todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa.

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al". Digitar a lista de referências com espaçamento duplo em folha separada e no final do manuscrito. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos "em preparação" ou "submetidos para publicação" não devem constar da lista de referência. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados). Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, em ordem numérica crescente, separados por vírgula ou por hífen quando houver uma sequência sem intervalo. Ex.: Mundo<sup>1,2</sup>; Vida<sup>30,42,44-50</sup>. As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus* (Consulte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

A responsabilidade pelas citações bibliográficas contidas no texto e na lista de referências recai exclusivamente sobre os autores.

### **Alguns exemplos de referências:**

1. **Citação de Artigos em Geral:** Sobrenome seguido das iniciais dos seis primeiros autores. Para sete ou mais autores, liste os seis primeiros, seguidos de "et al."), título completo do artigo (no idioma original), título abreviado do periódico (pode ser encontrado Em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), ano de

publicação, volume (número), páginas inicial e final abreviada.

Exemplo 1: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005;62(1):112-6.

Exemplo 2: Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos ASOB, Filho JDS, Viana CEM, Gomes KCMS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;50(1):115-21.

2. **Capítulo de livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do capítulo, título completo do capítulo, editores, título do livro, Edição, local de publicação: editor, ano de publicação, páginas inicial e final do capítulo abreviada.

Exemplo: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

1. **Livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do livro, título do livro, edição, local de publicação: editor, ano de publicação e número de páginas do livro.

Exemplo: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

4. **Sites:** Nome do autor/organização. Título da página [Internet]. Local de publicação: Nome do editor; Data ou ano de publicação [atualizado ano mês dia; Citado ano mês dia]. Disponível em: endereço.

Exemplo: Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

5. **Dissertação/Tese:** A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não aceitará a citação de dissertação/mestrado, teses de doutorado ou similar.

**Ilustrações:** devem ser submetidas, em arquivos separados, nomeados apenas com o número das figuras (exemplo: Figura 1; Figura 2). Todas as figuras devem ter numeração arábica, citadas no texto, pela primeira vez, em ordem numérica crescente.

**Título e Legendas:** devem ser digitados com espaçamento duplo no final do manuscrito.

**Dimensões:** As dimensões das figuras não devem ultrapassar o limite de 18cm de largura por 23cm de altura. Veja abaixo a correta

configuração para cada formato de figura:

- **Imagens/Fotografias:** devem ser obrigatoriamente submetidas em alta resolução no formato **TIFF**. Certifique-se que a mesma foi capturada na resolução mínima de 600 DPI, preferencialmente entre 900-1200dpi, preparadas utilizando programa de Editoração de Imagens (*Adobe Photoshop, Corel Photo Paint, etc*).
- **Gráficos:** Devem ser criados usando software estatístico e devem ser salvos/exportados com a extensão original (**.xls, .xlsx, .wmf, .eps ou .pdf**).
- **Mapas:** devem ser vetorizadas (desenhados) profissionalmente utilizando os softwares *Corel Draw* ou *Illustrator* em alta resolução.

**Tabelas:** devem ser digitadas com espaçamento simples, com título curto e descritivo (acima da tabela) e submetidas em arquivos separados. Legendas para cada tabela devem aparecer abaixo da mesma. O significado de todas as siglas e símbolos utilizados na tabela devem constar no rodapé da tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, em ordem numérica crescente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo. Tabelas devem ter no máximo 18cm de largura por 23cm de altura, fonte *Times New Roman*, tamanho 9.

**Processo de Envio:** os artigos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical deverão utilizar apenas a via eletrônica. Todos os manuscritos deverão ser enviados via internet para <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>, seguindo as instruções no topo de cada tela. O processo de revisão pelos pares também será totalmente pela via eletrônica.

**Sobre Reenvio e Revisões:** a revista diferencia entre: a) manuscritos que foram rejeitados e b) manuscritos que serão re-avaliados após a realização das correções que foram solicitadas aos autores.

**Reenvio:** caso o autor receba uma carta informando que seu trabalho foi rejeitado e queira que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá re-enviá-lo. Neste caso será gerado um novo número para o manuscrito.

**Revisão:** caso seja necessário refazer seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores, ao devolvê-lo, para uma segunda análise, por favor, encaminhe o manuscrito revisado e informe o mesmo número do manuscrito.

**Após a Aceitação:** Uma vez aceito para publicação, o processo de publicação inclui os passos abaixo:

1. Formulário de concessão de direitos autorais, fornecido pela secretaria da revista, deve retornar para a revista assinado pelos autores.
2. Provas: serão enviadas ao autor responsável, mencionado no

endereço para correspondência, no formato PDF, para que o texto seja cuidadosamente conferido. Nesta etapa do processo de edição, não serão permitidas mudanças na estrutura do manuscrito. Após os autores receberem as provas, deverão devolvê-las assim que possível.

3. Os artigos aceitos comporão os números impressos obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos.
4. Todos os artigos aceitos que ainda não tenham sido impressos estarão disponíveis on-line enquanto aguardam publicação na versão impressa (*ahead of print*).

**Custos de Publicação:** Não haverá custos de publicação.

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não indica qualquer tipo de serviços de tradução.

A tradução de todo manuscrito deve ser realizada antes da submissão do mesmo. A contratação e o pagamento dos serviços de tradução são de responsabilidade dos autores. Custos de publicação de imagens coloridas são de responsabilidade dos autores.

## Workflow

### **Workflow do processo de submissão da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**

Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *online* no endereço <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>.

### **Política de Revisão do Periódico (*workflow*):**

1. Todos os manuscritos submetidos para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical são inicialmente avaliados pela Secretaria quanto à adequação do texto às normas do periódico.
2. Após esta etapa, os manuscritos adequados às Normas Para Publicação da Revista serão avaliados pelo Editor ou Editores Associados quanto ao escopo e a política editorial do periódico. A Secretaria envia o manuscrito para o Editor-Chefe.
3. O Editor-Chefe designa um Editor Associado ou designa revisores.
4. O manuscrito será enviado a pelo menos dois revisores num sistema duplo-cego para avaliação e emissão de um relatório fundamentado (*peer*

*review*), que será usado pelos Editores para decidir se o manuscrito será aceito ou não. O manuscrito também é enviado para Revisores de Métodos Quantitativos para análise. No caso de conflito de pareceres dos revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro parecerista para validar uma decisão final.

5. Comentários dos Revisores (*Free Form Review*) serão encaminhados ao autor correspondente (autor principal para correspondência editorial) para responder aos questionamentos feitos.
6. Os autores enviam suas respostas aos questionamentos e reenviam a versão revisada do manuscrito. A versão revisada será enviada aos revisores que emitirão um relatório final fundamentado.
7. Os apontamentos dos Revisores e as respostas dos autores serão analisados pelo Editor-Chefe, Editores Associados ou Editores de Seção.
8. O Editor-Chefe emite uma decisão final.
9. A decisão editorial final (aceitação ou rejeição) é enviada aos autores.
10. Após esta etapa, inicia-se o processo de edição. O manuscrito aceito é enviado à edição quanto à qualidade linguística do inglês.
11. A revisão de inglês é enviada aos autores para análise e declaração de aceitação da revisão.
12. Após esta etapa, inicia-se o processo de diagramação, com contato com o autor correspondente no que diz respeito às figuras, tabelas, fotografias, mapas, ilustrações e formatação em geral.
13. Após esta etapa, é requerido aos autores declarar formalmente qualquer conflito de interesse, suporte financeiro e cessão de direitos autorais.
14. Provas são enviadas ao autor correspondente para cuidadosa correção e acuidade tipográfica.
15. A versão final de cada manuscrito é selecionada para compor o próximo número e será enviada ao *Ahead of Print* na plataforma SciELO.
16. A versão impressa é publicada a cada dois meses e será disponibilizada em acesso aberto em <http://www.scielo.br/rsbmt>.

## 10 – PRODUTO CIENTÍFICO

Seguindo normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, como produto científico do presente estudo, foi elaborado um artigo científico a ser submetido para periódico da área.

O artigo, intitulado “Estudo de série de casos de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária à leishmaniose visceral em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais de 2012 a 2017”, está formatado segundo as orientações da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. O texto está apresentado a seguir em versão portuguesa, mas será transcrito para a língua inglesa após as considerações da banca avaliadora, conforme recomendações do periódico (ANEXO A).

## 10.1 – ARTIGO

Relato de uma série de casos

### **Linfo-histiocitose hemofagocítica secundária à leishmaniose visceral em área endêmica. Relato de uma série de casos.**

Fernando Henrique Guimarães de Carvalho<sup>1</sup>, Leandro Freitas Teles<sup>2</sup>, Antônio Prates Caldeira<sup>1</sup> e Silvio Fernando Guimarães de Carvalho<sup>1</sup>

[1] Hospital Universitário Clemente de Farias – Unimontes. Montes Claros. MG, Brasil

[2] Fundação Hemominas. Montes Claros. MG. Brasil.

#### **Resumo**

São cada vez mais frequentes relatos da linfo-histiocitose hemofagocítica secundária à leishmaniose visceral. Considerando a sobreposição das características clínico-laboratoriais dessas entidades, diagnosticá-la passa a ser um desafio, tornando imprescindível rigoroso rastreamento dessa associação em áreas endêmicas, principalmente quando se trata de calazar grave. A síndrome pode ser inaparente e curar com a terapia antiparasitária da leishmaniose, entretanto, isto não ocorrendo, devido à alta letalidade, terapia imunossupressora deve ser instituída imediatamente, procurando evitar desfecho fatal. São apresentados 39 casos desta associação de uma coorte retrospectiva de 258 crianças, internadas de janeiro 2012 a junho 2017, no Norte de Minas Gerais.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral. Linfo-histiocitose hemofagocítica secundária. Brasil.

#### **INTRODUÇÃO**

A leishmaniose visceral (LV) é um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. A incidência global anual é estimada em aproximadamente 200.000 a 400.000 casos, taxa de mortalidade de 10% ao ano<sup>1</sup>. No Brasil, a LV é uma zoonose causada por *L. infantum*, sendo o cão doméstico principal reservatório e o flebotomíneo



*lutzomyia longipalpis* vetor de maior importância epidemiológica. Mais de 95% dos casos de LV relatados na América Latina ocorrem no Brasil, com mais de 40% das crianças menores de 10 anos de idade. Encontra-se em franca expansão e paralelamente, observa-se um aumento de sua letalidade, apesar das opções terapêuticas disponíveis<sup>2</sup>. São suspeitos os pacientes que apresentam febre por um período  $\geq 7$  dias, esplenomegalia ou hepatoesplenomegalia, palidez cutaneomucosa e pancitopenia ou bicitopenia periférica.

A linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) ou síndrome hemofagocítica (SHF) apresenta um grande desafio diagnóstico e terapêutico compreendendo duas formas diferentes. Uma forma primária ou genética, também chamada linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e uma forma secundária ou adquirida<sup>3</sup>, cujo termo secundário se refere aos pacientes que se apresentam sem história familiar ou causa genética conhecida para a síndrome, nesses casos, de acordo com o Histiocyte Society<sup>4</sup>, cinco dos oito critérios devem estar presentes para estabelecer um diagnóstico e iniciar o tratamento, Tabela 1.

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica

- 
- A. Diagnóstico molecular compatível com linfo-histiocitose hemofagocítica  
ou
- B. Pelo menos cinco dos oito critérios seguintes:
- 1 . Febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  por um período  $\geq 7$  dias.
  - 2 . Esplenomegalia.
  - 3 . Citopenias (duas ou mais linhagens)
    - a. Hemoglobina  $<9\text{g/dL}$  ou  $< 10\text{g/dL}$  em recém nascidos
    - b. Plaquetas  $< 100 \times 10^9/\text{L}$
    - c. Neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$
  - 4 . Hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia
    - a. Triglicérides  $>265\text{mg/dL}$
    - b. Fibrinogênio  $< 150\text{mg/dL}$
  - 5 . Hemofagocitose na medula óssea, no baço, nos gânglios linfáticos ou no fígado, sem qualquer evidência de malignidade
  - 6 . Diminuição ou ausência de atividade das células natural killer
  - 7 . Ferritina sérica  $> 500\mu\text{g/L}$
  - 8 . CD25 solúvel aumentado  $\geq 2400 \text{ U/mL}$
- 

Fonte: Histiocyte Society – Treatment Protocol of The Second International HLH Study 2004  
Modificada por Henter et al.<sup>4</sup>

Achados na HLH incluem febre persistente, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, citopenia, disfunção hepática, diminuição da atividade de células natural killer (NK) e de receptor da IL-2 (r-CD25 solúvel), presença de hemofagocitose na medula óssea, baço e fígado<sup>3</sup>. É um distúrbio potencialmente fatal, resultante da ativação/proliferação excessiva, não maligna de linfócitos T e macrófagos. Infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, além de doenças autoimunes e neoplásicas podem ser o gatilho<sup>4</sup>. A associação LV/HLH é considerada na literatura como de ocorrência rara. O primeiro caso ocorreu na Grécia em 1984. Quarenta e cinco casos pediátricos haviam sido descritos até dezembro de 2012, com uma letalidade de 13,5%<sup>5</sup>. Dada a escassez de dados na literatura, este estudo retrospectivo foi realizado para descrever a apresentação clínica e laboratorial de LV complicada com HLH em crianças acompanhadas no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário, Universidade Estadual de Montes Claros (HU-UNIMONTES) entre Janeiro de 2012 e junho de 2017.

## **RELATO DE UMA SÉRIE DE CASOS**

Trinta e nove crianças com a associação LV/HLH foram incluídas neste estudo. Diagnóstico de LV era confirmado na presença de leishmanias no esfregaço do aspirado da medula óssea e/ou teste rápido positivo para calazar (IT LEISH® ou Kalazar Detect®). Presença de pelo menos 5 dos 8 critérios, definiam a HLH (Tabela 1)<sup>4</sup>. A Tabela 2 mostra outras alterações clínicas e laboratoriais presentes.

Pacientes procedentes de áreas urbanas (79,5%) sendo 53% masculinos. Idade variando de 5 meses a 9 anos, mediana de 2 anos e 1 mês, 64% tinha menos de 3 anos. Principais sinais e sintomas foram, febre (100%), referida por todos acompanhantes como o marco inicial da doença. Hepatoesplenomegalia (100%),

palidez (82,5%), sangramento (25%) e icterícia (7,5%). Transfusões foram realizadas em 19/39 pacientes. Dezoito (46%) utilizaram concentrado de hemácias, sete (36,84%) concentrado de plaquetas e três (15,78%) plasma fresco congelado, Tabela 2. Os achados laboratoriais mostraram níveis baixos de hemoglobina  $6,82 \pm 1,36$ g/dL, leucócitos  $3.722 \pm 1.472$ /mm<sup>3</sup>, neutrófilos  $1.161 \pm 671$ /mm<sup>3</sup>, plaquetas  $58.384 \pm 30.536$ /mm<sup>3</sup>, atividade de protrombina  $73,65 \pm 17,81$ %. Níveis elevados de ferritina  $1.497 \pm 1.550$  ng/dL, triglicérides  $404,71 \pm 230,77$  mg/dL, PCR  $64,06 \pm 45,73$  mg/L, TGO  $245,58 \pm 380,53$  UI/L, TGP  $110,33 \pm 177,79$  UI/L, bilirrubina total  $0,75 \pm 0,72$  mg/dL. Não dispúnhamos da pesquisa de atividade de células NK, dosagem do CD25 solúvel, fibrinogênio e a titulação máxima de ferritina permitida foi de 1.500 ng/dL. Hemofagocitose identificada em 16/37 (43,24%) pacientes. Exame direto positivo em 26/37 (70,27%). Teste rápido, positivo 32/34 (94,11%). Antibioticoterapia em 31/39 (79,48%) pacientes, empírica 22/39 (56,41%) específica 9/39 (23,07%). Corticoterapia em 38,46% (15/39), sendo prescrito dexametasona. Nove, 60% (9/15), utilizadas doses anti-inflamatórias, seis 40% (6/15) doses imunossupressoras. Seis (40%) tinham menos de 2 anos. Todos foram negativos para HIV e receberam primeiro tratamento para LV. Antimoniato de meglumina administrado 18 (46,1%) pacientes, dez (25,64%) curaram e oito (20,51%) tiveram o tratamento interrompido. Cinco (12,82%) por não resposta terapêutica, três (7,69%) pelos efeitos adversos. Anfotericina B Lipossomal foi prescrita em 20 (51,28%) pacientes. Doze (30,76%) usaram 4mg/kg/dia 5 dias seguidos. Oito (20,51%) 3mg/kg/dia por 7 dias, 19 (95%) curaram. Um (2,56%) usou desoxicolato anfotericina B com sucesso. O tratamento resgate foi realizado com anfotericina B lipossomal. Seis (15,38%) utilizaram 4 mg/kg/dia por 5 dias seguidos e dois 3 mg/kg/dia 7 dias. Todos curaram (Tabela 2). Tempo médio entre início dos sintomas e

admissão foi  $23,72 \pm 22,84$  dias.. A resolução da febre após iniciado o tratamento foi de  $4 \pm 3$  (1 – 14) dias.

A média de internação foi  $17,74 \pm 5,7$  dias. Todos foram acompanhados durante 12 meses e curaram da LV e suas complicações, não sendo necessária a utilização de outras terapias como recomendam Henter *at al*<sup>4</sup>.

### **Considerações éticas**

Os representantes legais dos pacientes deste estudo já haviam assinado o consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil, autorizando que seus dados fossem utilizados em pesquisas futuras.

Nas duas próximas páginas, números 67 e 68, apresentamos a Tabela 3 que traz uma síntese dos resultados obtidos.

Tabela 3. Casos de Leishmaniose Visceral associada à Linfo-histiocitose hemofagocítica, critérios que definiram o diagnóstico e terapias realizadas em trinta e nove pacientes pediátricos. Período de janeiro 2012 a junho 2017.

(continua)

Nº	Idade (anos)	Sex	Hemo-fagocitose	Dias febre	Hepato-espleno	Citopenias	Ferritina ng/mL	Triglicé. mg/dL	Ictericia	T. He	T. Plaq	T. PFC	Antibióti-coterapia	Cortico-terapia	1ª Ttº	2º Ttº (Resgate)
1	4a10m	F	+	13	+	Pa	519	401		+			AE		Desoxi 14	
2	1a	M		13	+	Pa	≥1.500	556		+	+	+	AI	A	Lipo 7d	
3	2a1m	M	+	10	+	Pa	≥1.500	812		+			AI	A	Lipo 7d	Lipo 7d
4	11m	M		7	+	Pa	574	580		+	+		AE		Sb <sup>+5</sup> 3d	
5	4a11m	M	+	28	+	Bi	≥1.500	210					AE	A	Lipo 5d	
6	2a3m	M	NR	30	+	Pa	≥1.500	270		+	+		AE	A	Lipo 5d	
7	3a7m	M		20	+	Pa	≥1.500	443		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 13d	Lipo 7d
8	11m	M		8	+	Pa	512	339		+	+		AE	A	Lipo 7d	
9	1a4m	F		90	+	Pa	≥1.500	309					AE		Lipo 7d	
10	1a3m	F		15	+	Bi	≥1.500	359		+					Lipo 5d	
11	11m	F	+	30	+	Bi	580	1.620	+				AE	S	Lipo 5d	
12	2a3m	M		30	+	Bi	≥1.500	387		+			AE	A	Lipo 5d	
13	4a	M		30	+	Bi	≥1.500	442							Lipo 7d	
14	4a5m	F	+	15	+	Bi	830	286							Lipo 5d	
15	4a7m	F	+	14	+	Bi	900	300		+	+	+	AI	S	Lipo 7d	
16	1a4m	M	+	11	+	Bi	≥1.500	291					AI		Sb <sup>+5</sup> 8d	Lipo 5d
17	5m	F	+	15	+	Pa	542	280		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
18	9m	M		7	+	Bi	879	268					AE	A	Lipo 5d	-
19	4a10m	F	NR	15	+	Pa	≥1.500	332		+			AE	A	Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
20	1a6m	M	+	15	+	Bi	≥1.500	467		+			AI		Sb <sup>+5</sup> 20d	
21	2a	M		8	+	Bi	≥1.500	323					AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	
22	6a	M		120	+	Pa	1.100	267		+			AE		Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
23	3a6m	M	+	15	+	Bi	≥1.500	273					AE		Sb <sup>+5</sup> 5d	Lipo 5d
24	6a1m	F	+	15	+	Bi	≥1.500	359						S	Sb <sup>+5</sup> 20d	
25	1a3m	F		60	+	Pa	≥1.500	391					AE		Lipo 5d	
26	1a	F		20	+	Bi	≥1.500	301					AE		Lipo 5d	

(conclusão)

Nº	Idade (anos)	Sex	Hemofagocitose	Dias febre	Hepatoespleno	Citopenias	Ferritina ng/dL	Triglicé. mg/dL	Ictericia	T. He	T. Pla	T. PFC	Antibioticoterapia	Corticoideoterapia	1º Tto	2º Tto (Resgate)
27	9a2m	M	+	30	+	Bi	≥1.500	295							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
28	2a6m	M	+	9	+	Pa	≥1.500	254		+			AE	S	Sb <sup>+5</sup> 20d	-
29	1a1m	F		7	+	Bi	1.124	349					AI		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
30	1a10m	F		20	+	Bi	1.297	590	+	+			AE		Sb <sup>+5</sup> 6d	Lipo 5d
31	9m	M		15	+	Bi	550	397			+		AI		Lipo 7d	-
32	4a4m	F		30	+	Bi	≥1.500	337					AE		Lipo 7d	-
33	2a6m	M		15	+	Pa	≥1.500	489			+		AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
34	1a	M		15	+	Bi	1.461	466					AE		Sb <sup>+5</sup> 20d	-
35	3a	F		9	+	Bi	≥1.500	332							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
36	4a4m	F	+	21	+	Bi	887	381							Lipo 5d	-
37	1a8m	F	+	60	+	Pa	NR	397		+	+	+	AI	A	Lipo 5d	-
38	2a1m	F	+	20	+	Pa	≥1.500	263							Sb <sup>+5</sup> 20d	-
39	8a2m	M		20	+	Pa	673	368		+	+		AE		Lipo 5d	-

Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

Legenda: LV: leishmaniose visceral; HLH: linfo-histiocitose hemofagocítica; M: masculino; F: feminino; NR: não realizado; +: presente; Bi: bicitopenia; Pa: pancitopenia; T. He, Pla, PFC: transfusões de concentrados de hemácias, plaquetas e plasma fresco congelado; AE: antibioticoterapia empírica; AI: antibioticoterapia com foco identificado; A: dose anti-inflamatória; S: dose imunossupressora; Tto: tratamento; desoxi 14: desoxicolato de anfotericina B 1mg/kg/d. 14 dias; Lipo 7d: anfotericina B lipossomal 3mg/kg/d. 7 dias; Lipo 5d: anfotericina B lipossomal 4mg/kg/d. 5 dias; Sb<sup>+5</sup>20d: antimoniato de N-metilglucamina meglumina 20mg/kg/d. 20 dias; Sb<sup>+5</sup> 3, 5, 6, 8, 13: nº de doses usadas de antimoniato de N-metilglucamina antes da interrupção do 1º esquema terapêutico.

## DISCUSSÃO

A literatura internacional considera rara esta associação na infância, divergindo dos dados encontrados no Brasil<sup>6</sup>. O presente estudo, no nosso melhor conhecimento, apresenta o maior número de casos relatados até o momento. Constatou-se uma prevalência de 15,1%, em uma coorte retrospectiva de 258 crianças, coincidente portanto, com os achados de Dahier *et al*<sup>6</sup>. Esse fato chama a atenção para a necessidade de estarmos atentos para o diagnóstico, principalmente diante de pacientes com evolução insatisfatória durante o tratamento específico para LV.

Nos países não endêmicos, o principal gatilho para a HLH secundária na infância são as infecções virais, especialmente o vírus Epstein-Barr<sup>6</sup>, fato não verificado nesse estudo. Tivemos apenas um caso desencadeado por este vírus, apresentando evolução desfavorável, curando com associação de quimioterápicos.

No presente pesquisa, a maioria das crianças tinham menos de 3 anos de idade o que esta de acordo com outros estudos<sup>6,7</sup>.

O teste rápido para LV mostrou melhor desempenho. Positivo em 32/34 (94,1%) pacientes testados, estando de acordo a literatura<sup>8</sup>. Possui alta especificidade e boa sensibilidade, facilidade e rapidez de execução, de grande utilidade em pacientes cujo diagnóstico e tratamento devem ser precoces, evitando assim complicações que tem na maioria das vezes a morte com desfecho final<sup>8</sup>.

Exame direto do aspirado da medula óssea positivo em 70,2%, diferindo da baixa positividade encontrada nos casos de LV/HLH descritos em outro estudo<sup>9</sup>. Febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, anemia e plaquetopenia estiveram presentes em todos os participantes. Dois apresentaram icterícia (5,1%), 15 (38,46%) edema localizado ou anasarca. Petéquias, equimose, sufusões hemorrágicas, gengivorragia, enterorragia, isoladas

ou associadas, estiveram presentes em 25,64%. Ferritina elevada em todos participantes,  $1.235 \pm 381$  (512 – 1.500) e triglicérides  $\leq 265$ mg/dL em 95%. O fígado foi frequentemente acometido, agressão justificada pela hipercitocinemia que podem interromper o metabolismo hepático e produzir a característica lesão mitocondrial, uma das marcas da HLH, além de ativar os sistemas de coagulação e fibrinólise causando um desequilíbrio hemostático, tornando frequentes os sangramentos<sup>4, 10</sup>.

Neste estudo, não observamos alterações neurológicas, coincidindo com relatos de Bode et al<sup>8</sup> que afirmam ser raro esse acometimento. Níveis elevados de proteína C reativa foram encontrados, justificado pelo elevado número de complicações infecciosas presentes. Utilizamos antibioticoterapia em 79,4% dos participantes, específica quando os focos eram identificados ou empírica quando não. Também comprovado por outros autores que responsabilizam a neutropenia como causa predisponente<sup>9, 11</sup>.

No presente estudo a anfotericina B lipossomal foi eficaz, menos efeitos colaterais, curto período tratamento quando comparada com as outras opções. A remissão completa da HLH com a terapia específica para LV foi observada em 24/39 (61,5%) pacientes. Entretanto, 15/39 (38,46%) só responderam após a corticoterapia. Em 9/39 (23%) foi utilizada doses anti-inflamatórias e 6/39 (15,38%) doses imunossupressoras. Dos pacientes submetidos à corticoterapia, 6 tinham menos de 2 anos (sendo dois com dose imunossupressora), nove tinham idades superiores a 2 anos (quatro com doses imunossupressoras).

Utilizamos a dexametasona, 10mg/m<sup>2</sup>/superfície corporal, intravenoso, como imunossupressora<sup>10</sup>. Dois pacientes utilizaram por 8 semanas, três por 6 semanas e um por 4 semanas. A dose anti-inflamatória foi de 0,22 mg/kg/dia, durante 7 dias, foi prescrita para 9 pacientes. Todos tiveram boa resposta.



Outra indicação é a prednisona ou prednisolona 1mg/kg/dia, enquanto persistirem os sinais de gravidade da HLH, especialmente os distúrbios da coagulação<sup>10</sup>.

Melhora significativa do prognóstico tem sido obtida através da incorporação de cuidados intensivos de apoio no início da doença, incluindo o controle da CIVD e infecções oportunistas associadas à neutropenia e pronta introdução de imunossupressão para controlar a tempestade de citocinas<sup>12</sup>.

## **CONCLUSÃO**

No Brasil, HLH não é uma complicação rara da LV, sendo potencialmente fatal na infância, e os pediatras devem estar cientes desta associação. Um diagnóstico de HLH deve ser considerado diante de um paciente com calazar grave, principalmente se apresentar evidências de acometimento hepático. A síndrome pode ser inaparente e curar com a terapia antiparasitária da leishmaniose, entretanto, isto não ocorrendo, devido à alta letalidade, terapia imunossupressora ou anti-inflamatória deve ser instituída imediatamente, procurando evitar desfecho fatal. Em se tratando da corticoterapia, carecemos de estudos que indiquem a melhor opção. Anfotericina B lipossomal foi eficaz e bem tolerada, sendo utilizada em curtos períodos de tempo.

## **Conflito de interesses**

Os autores declaram não haver conflito de interesse

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem aos familiares dos pacientes incluídos neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: Second WHO report on neglected diseases, 2013.
2. Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas. Report Leishmaniasis N #4 ±July 2016
3. Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One*. 2014 Apr 3; 9(4):e93770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093770> PMID: 24699517

---

4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
5. Scalzone M, Ruggiero A, Masttrangelo S, Trombatore G, Ridola V, Maurizi P, Ricardi R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries*.10(1):103-108. Doi: 10.3855/jidc.6385. 2016
6. Daher FE, Lima LLL, Vieira FPA et al. Hemophagocytic Syndrome in Children With Visceral Leishmaniasis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. V 34, N 12, December 2015.
- 7 Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. *J Pediatr*. 2014; 165: 147-153.e1.
8. Maia Z, Lirio M, Mistro S, Cardeal CMM, Mehta SR and Badaro R. Comparative Study of rK39 leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *Plos Neg Trop Dis* 2012 jan. 6(1):e1484.
9. Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children--a series of 12 cases. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):E58. PubMed PMID: 11015553.
10. Baars JW, De Boer JP, Wagstaff et al. Interleukin-2 induced activation of coagulation and fibrinolysis: resemblance to the changes seen during experimental endotoxaemia. *Br. J. Haematol*. 82:295-301.1992
11. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with hemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*.2007.7: 814-822.
12. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A & Hibi S. Recent developments in the

management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin. Pharmacother.* (2001) 2(9):1437-1448