

As diversas faces da linfocitose hemofagocítica em adultos

The many faces of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults

Eliseu Sousa do Amaral Júnior¹; Orivaldo Alves Barbosa¹; Lorena Alves de Souza Leal Araújo¹; José Hicaro Hellano Gonçalves Lima Paiva¹; Germison Silva Lopes²

1 – Serviço de Clínica Médica, Hospital Geral César Cals de Oliveira

2 – Serviço de Hematologia, Hospital Geral César Cals de Oliveira

Artigo submetido em: 19/04/2023

Artigo aceito em: 25/04/2023

Conflitos de interesse: Não há.

RESUMO

A linfocitose hemofagocítica (LHH) é uma doença mal compreendida, rara e pouco reconhecida. É predominantemente uma patologia pediátrica, faixa etária na qual existem protocolos terapêuticos bem determinados para esta entidade, mas sendo cada vez mais descrita e reconhecida na população adulta, na qual carece de dados científicos que possibilitem elaborar e unificar diretrizes de tratamento. Essa escassez de dados é ainda mais acentuada quando se avalia a epidemiologia dos países tropicais, em desenvolvimento e localidades limitadas em recursos. A literatura evidencia que a epidemiologia e a apresentação clínica da LHH podem ser diferentes nestas regiões. Este trabalho objetiva comparar a epidemiologia da literatura internacional com a de localidades em desenvolvimento enquanto contribui com os dados coletados de pacientes adultos com LHH no Hospital Geral Dr. César Cals, internados de 2019 a 2021. Foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários de 6 pacientes institucionalizados neste período, possibilitando a elaboração de uma estatística descritiva e a comparação destes dados com o restante da literatura. Os dados coletados neste trabalho sugerem uma aproximação epidemiológica com os casos da literatura de países em desenvolvimento e importantes detalhes em relação ao diagnóstico e tratamento da LHH nessas localidades que não são tão contemplados pela literatura internacional. É certamente necessário que os profissionais de saúde tenham um alto índice de suspeição para esta patologia, especialmente nos países em desenvolvimento, e que estes casos sejam mais notificados para possibilitar a ampliação do conhecimento desta patologia ainda tão misteriosa.

Palavras-chave: linfocitose hemofagocítica; medicina tropical.

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a poorly understood, rare, and often unrecognized disease. It predominantly affects children, in whom well-established therapeutic protocols exist for this entity, but is increasingly being recognized in the adult population, where there is a lack of scientific data to develop and unify treatment guidelines. This scarcity of data is even more pronounced when evaluating the epidemiology of tropical, developing countries and resource-limited areas. Literature suggests that the epidemiology and clinical presentation of HLH may be different in these regions. This study aims to compare the epidemiology of international literature with that of developing regions while contributing to the data collected from adult patients with HLH at the Hospital Geral Dr. César Cals, who were hospitalized from 2019 to 2021. A retrospective analysis of medical records of 6 institutionalized patients during this period was conducted, allowing for the development of descriptive statistics and comparison of these data with the rest of the literature. The data collected in this study suggest an epidemiological approximation with cases in the literature from developing countries and important details regarding the diagnosis and treatment of HLH in these regions that are not well-covered by international literature. It is certainly necessary for healthcare professionals to have a high index of suspicion for this pathology, especially in developing countries, and for these cases to be more reported to enable the expansion of knowledge of this still-mysterious disease.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis; tropical medicine.



INTRODUÇÃO

A Linfocitose Hemofagocítica (LHH) é uma doença rara, de difícil diagnóstico e pouco compreendida em sua fisiopatologia, estando associada a altos índices de mortalidade(1). Ela é caracterizada por disfunções na imunidade celular T/NK, que impedem a depuração adequada de patógenos e células neoplásicas, levando a uma resposta inflamatória sistêmica sem modulação, com liberação constante de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento maciço de células do sistema macrofágico (2-5). A LHH engloba formas primárias, de caráter genético e familiar, e formas secundárias, que podem estar associadas a diversos gatilhos infecciosos, neoplásicos, autoimunes e farmacológicos. Seu diagnóstico é especialmente difícil em adultos, em que há menos critérios diagnósticos validados para esta faixa populacional, além da heterogeneidade de apresentação clínica e gatilhos que dificultam o emprego de protocolos com drogas imunossupressoras. A falha do reconhecimento, o subdiagnóstico, a ausência de dados que possibilitem uma estratificação prognóstica e a falta de consenso quanto ao tratamento dificultam o manejo desses pacientes, levando a piores desfechos. A escassez da literatura em relação a LHH de adultos nos países em desenvolvimento e regiões tropicais também contribui para o contraste entre a literatura internacional e a prática clínica desses locais.

Nos adultos, apesar de menos frequente, é descrito que a LHH ocorre numa ampla faixa etária e secundária a diversas patologias (2). O manejo dessa condição em adultos é extremamente desafiador, tanto pela ausência de critérios diagnósticos validados para esta faixa populacional (1, 5), quanto pela heterogeneidade de apresentação clínica e gatilhos, inclusive infecciosos, que tornam bem mais difícil o emprego de protocolos com drogas imunossupressoras, terapêuticas que já são utilizados em pacientes pediátricos com formas primárias (1-3, 5, 6). Assim, a falha do reconhecimento, o subdiagnóstico, a ausência de dados que possibilitem uma estratificação prognóstica e a falta de consenso quanto ao tratamento dificultam o manejo destes pacientes e, invariavelmente, conduzem a piores desfechos (1, 5).

Assim, esta série de casos busca contribuir com a literatura através da exposição de dados clínicos e epidemiológicos sobre LHH que possam ser relevantes, compartilhando a experiência do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), um centro terciário localizado em Fortaleza, capital do estado do Ceará no Brasil, nos anos de 2019-2021, além de fazer uma análise descritiva e comparativa destes achados com os da literatura internacional, focando no estudo que analisou a maior quantidade de pacientes adultos com LHH no mundo até então, de Ramos-Casals (2014), e no estudo que agrupou a maior quantidade de pacientes originários de países limitados em recursos ou em desenvolvimento, de Rajagopala (2012). Evitou-se incluir pacientes com COVID-19, buscando avaliar as causas tradicionais de LHH. Até o momento, esta é a única série de casos de LHH em adultos no Brasil, o que a torna extremamente relevante, sobretudo quando se observa que o estudo de Ramos-Casals (2014) não agrupou casos brasileiros.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de seis adultos diagnosticados com LHH no Hospital Geral de Cuidados Complexos (HGCC), um hospital de alta complexidade localizado em Fortaleza/CE, com enfermarias especializadas em clínica médica, reumatologia e hematologia, durante o período de 2019 a 2021. Os pacientes foram selecionados com base no diagnóstico feito pela equipe assistente, utilizando o critério HLH-04 (ver ANEXO 1) e/ou o escore H (ver ANEXO 2) > 211 pontos, que corresponde a uma probabilidade de diagnóstico superior a 93% (7, 8). Foram excluídos os pacientes cuja apresentação clínica inicial foi uma infecção por germes piogênicos (como pneumonia bacteriana, infecção do trato urinário, infecção de pele ou partes moles), hepatite fulminante, sepse e/ou CIVD sem evidência de LHH, assim como os casos de COVID-19 (que é conhecida como uma causa de síndromes hiperinflamatórias).

Os dados utilizados foram sexo, idade, comorbidades, apresentação clínica inicial, tempo do início do quadro clínico para o diagnóstico, diagnóstico etiológico, contagem de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, valor de ferritina, triglicerídeos, fibrinogênio,

bilirrubina direta, TGO, critérios de HLH-04, H-score, evidência citológica ou histológica de hemofagocitose, tipo de tratamento empregado ou desfecho. Finalmente, foi realizada uma análise comparativa da casuística deste estudo e de locais limitados em recursos com a internacional.

A análise realizada a partir da avaliação destes casos associados aos demais estudos possibilitou uma avaliação estatística descritiva. A partir disto, são levantadas hipóteses para justificar os achados e elaboram-se pontos iniciais para futuros estudos de LHH em adultos de regiões limitadas em recursos.

RESULTADOS

Dados clínicos

Para a análise, utilizamos os dados dos 6 pacientes desta série de casos. As características clínicas estão resumidas na tabela presente no apêndice A. A média de idade foi de 37 anos (29-61 anos) e não houve predominância de sexo. A maior parte dos pacientes não apresentava comorbidades previamente diagnosticadas. O caso B havia relatado uso de metotrexato e glicocorticóides pelo diagnóstico de artrite reumatóide, ao passo que o caso F possuía tabagismo e hipertensão arterial sistêmica.

A apresentação clínica de todos os pacientes incluiu febre, sendo o intervalo entre o início desta e o diagnóstico em média de 30 dias (14-180 dias). Além disso, todos os pacientes apresentaram esplenomegalia. Hepatomegalia foi um achado também prevalente, sendo evidenciada em 5 pacientes (83%). Acerca dos diagnósticos etiológicos, as causas infecciosas representaram 4 (66%) dos pacientes, decorrentes de EBV (n=1), leishmaniose visceral (n=1), tuberculose (n=1) e histoplasmose disseminada (n=1). Após as causas infecciosas, predominaram as neoplasias hematológicas, sendo 2 casos (33%). Os diagnósticos específicos foram linfoma T periférico CD8+ (n=1) e linfoma difuso de grandes células B (n=1). Importante salientar que o caso A teve como apresentação clínica inicial a associação do linfoma T periférico CD8+ com tuberculose. Em um dos pacientes não foi possível determinar o diagnóstico etiológico por seu curso clínico fulminante.

Exames complementares e diagnóstico

Todos os pacientes apresentaram quadro clínico compatível com LHH, sendo classificados através dos critérios HLH-04 e H-score. 5 pacientes (83%) preencheram os critérios HLH-04, enquanto todos apresentaram H-score com alta probabilidade de LHH, sendo a média do escore no valor de 243 (219-264). O caso A não preencheu critérios HLH-04, porém foi optado por incluí-lo por ter sido conduzido como LHH pela equipe assistente, seu H-score de alta probabilidade e quadro clínico muito compatível. Este caso em questão apresentava piora laboratorial com citopenias e hipertrigliceridemia em evolução durante o internamento, porém após a terapêutica empregada houve pronta melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais.

Todos os pacientes apresentaram anemia, com uma hemoglobina média de 6,5 g/dL (variando entre 5,1 g/dL e 8,5 g/dL) e 5 (83%) apresentaram contagem plaquetária abaixo de 100.000/mm³, sendo a contagem em média de 52.000/mm³ (33.000/mm³-142.000/mm³). Apenas um dos pacientes apresentou contagem de neutrófilos < 1.000/mm³, correspondendo a 16% do total. A ferritina > 500 ng/mL esteve uniformemente presente na amostra, com apenas um dos casos com ferritina < 1.500 ng/mL. Os valores de triglicerídeos estiveram elevados > 265 mg/dL em 5 pacientes (83%), sendo em média 296 mg/dL (208 mg/dL-721 mg/dL), ao passo que a hipofibrinogenemia < 150 esteve presente em 2 pacientes (33%), com uma média de 255 mg/dL (72 mg/dL-338 mg/dL).

As principais disfunções orgânicas encontradas foram hepatopatia, em 4 pacientes (66%), e coagulopatia, em 3 pacientes (50%). Em apenas 2 pacientes foram evidenciadas figuras de hemofagocitose através de análises histológicas ou citológicas, porém houve nos demais casos falhas pré-analíticas nestes exames, prejudicando a avaliação final. As características laboratoriais estão reunidas no apêndice B.

Tratamento e desfechos

Devido às dificuldades inerentes ao diagnóstico numa região carente de recursos, onde os métodos complementares são limitados e com pouca

rapidez, foram empregadas diversas terapias de caráter empírico. Esquemas terapêuticos para tuberculose foram empregados em 3 dos casos (50%), ainda que o diagnóstico tenha sido confirmado em apenas um deles. Anfotericina B lipossomal foi utilizada em 4 casos (66%), sendo em 2 destes evidenciados microorganismos responsivos a esta droga, um dos casos com evidência histopatológica de *Histoplasma* e outro com a presença de rK39 positivo sugerindo diagnóstico de leishmaniose visceral. Em relação a terapêuticas especificamente voltadas para a LHH, foram empregadas imunoglobulina humana e dexametasona 40mg em 5 pacientes (83%). O caso C, que recebeu diagnóstico de LHH por EBV através de PCR sérico em altos títulos, foi o único em que foi empregado o protocolo HLH-94, com o uso de ciclosporina (CSA) e etoposide (VP-16).

O desfecho geral desta série de casos foi bastante negativo, havendo 4 mortes (66%), com todos estes evoluindo de maneira bastante estereotípica, apresentando choque distributivo refratário e coagulopatia. Um dos casos com desfecho negativo, caso F, apresentou também evento cerebrovascular isquêmico extenso em território de artéria cerebral média, evoluindo com hipertensão intracraniana e desvio de linha média. Os dois casos com desfecho positivo apresentavam etiologias infecciosas.

DISCUSSÃO

O conhecimento limitado sobre LHH em adultos é um desafio significativo para o diagnóstico e tratamento adequados da doença em todo o mundo, especialmente em países tropicais e em desenvolvimento, como o Brasil. O estudo de Ramos-Casals publicado no *Lancet* em 2014, que avaliou apenas um pequeno número de casos, destacou a necessidade de mais pesquisas e análises sobre a LHH em diferentes perfis populacionais. É importante entender as características específicas da doença em cada país e região, a fim de conduzir casos de maneira mais adequada. Estudos como o de Rajagopala (2012), que se concentrou em casos indianos e da região ao sul da Ásia, são relevantes para entender as realidades de países tropicais e conduzir casos com perfis semelhantes. A ampliação do conhecimento sobre LHH em todo o mundo

é fundamental para melhorar a detecção precoce, o diagnóstico e o tratamento eficaz da doença.

É interessante notar como a epidemiologia da LHH pode variar em diferentes regiões do mundo, com padrões distintos em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Como mencionado, a prevalência de doenças infecciosas e a menor taxa de doenças autoimunes em regiões tropicais e em desenvolvimento podem influenciar no perfil populacional dos adultos com LHH. Além disso, a dificuldade em realizar diagnósticos precisos em locais com recursos limitados pode contribuir para a subestimação da prevalência de LHH e outras doenças raras nessas regiões. Portanto, é importante continuar estudando a epidemiologia da LHH em diferentes contextos para entender melhor como essa doença afeta a população mundial (6).

Acerca da apresentação clínica e diagnóstico da LHH em adultos, a aplicação de um escore diagnóstico baseado em critérios de inclusão utilizados em um único estudo (HLH-2004) e desenhado especificamente para as formas primárias da doença, bem mais prevalentes em crianças, torna o diagnóstico desafiador e leva ao reconhecimento tardio (2,7,8,9). Desta maneira, surgiram na literatura outras ferramentas para auxiliar o diagnóstico da LHH, destacando-se o H-score. Este escore foi desenvolvido por Farget et al (2014) utilizando uma amostra de 312 pacientes adultos com idade média de 51 anos e estratifica o risco de LHH através de um sistema de pontos, sendo o valor de 169 apontado como apresentando uma sensibilidade de 93% e especificidade de 86%.

Há ainda algum debate acerca do melhor ponto de corte para o diagnóstico de LHH através do H-score e se o mesmo é superior ao HLH-2004. Isto é esperado, pois apesar de o H-score ter sido desenhado para pacientes adultos em contraste com os critérios diagnósticos originais, a LHH ainda é uma doença sem marcador definitivo ou padrão-ouro de diagnóstico (9, 10).

Porém, em virtude de utilizar critérios mais acessíveis e amplamente disponíveis em regiões limitadas em recursos, onde não há disponibilidade de testes genéticos e pesquisas imunológicas, como receptor solúvel de IL-2 e mensuração de atividade de células NK, o H-score torna-se uma opção muito

prática para auxílio diagnóstico da LHH, justificando a escolha de estar incluída nesta série de casos uma paciente que não preenchia critérios pelo HLH-2004 porém com H-score altamente sugestivo da patologia (8, 10, 11). A utilização e elaboração de um escore probabilístico com critérios mais acessíveis à prática de regiões limitadas em recursos pode tornar mais precoce o reconhecimento da patologia e alertar a equipe assistente sobre a necessidade de buscar atenção especializada nestes locais.

Observam-se importantes diferenças entre os casos de HLH nas coortes de Ramos-Casal (2014), Rajagopala (2012) e na nossa avaliação. No estudo de Ramos-Casal (2014), foram analisados 2197 casos de HLH, que apresentavam 2696 patologias diferentes. Metade dessas patologias estavam relacionadas a gatilhos infecciosos, sendo 68% virais, com o EBV sendo o patógeno mais documentado. Das causas bacterianas, 18% foram atribuídas à tuberculose, enquanto que parasitas e fungos contribuíram com 4,7% e 3,3%, respectivamente. Das outras entidades nosológicas, 38% das citações estavam relacionadas a neoplasias, principalmente hematológicas, e uma minoria estava relacionada a doenças autoimunes. A proporção de casos com etiologia desconhecida foi de 3,3%.

Já na avaliação de Rajagopala (2012), realizada com 63 adultos de regiões da Índia e sul da Ásia, 51% dos casos foram atribuídos a infecções tropicais, incluindo leishmaniose visceral, rickettsioses, malária, histoplasmose e tuberculose. Em contraste com o estudo de Ramos-Casal (2014), apenas 30% dos casos foram desencadeados por infecções virais, e apenas 4,8% estavam relacionados a malignidades. O autor documentou casos relacionados à dengue e leptospirose, sugerindo que a pesquisa por esses patógenos deve ser rotineira em casos de HLH em países tropicais. Na nossa série de casos, a proporção de infecções foi semelhante à encontrada no estudo indiano, sugerindo uma aproximação epidemiológica.

No estudo em questão, foi observado o uso de IGIV e glicocorticóides, bem como taxa de desfechos negativos, próximos ao do estudo de Ramos-Casal (2004), com o emprego de outras terapêuticas imunossupressoras numa menor proporção de casos. No entanto, é importante ressaltar que as diferenças entre os dados de tratamento e desfechos são de difícil análise, especialmente nos pacientes adultos, onde

a prevalência de LHH secundária a outras doenças, inclusive infecciosas, é bem superior. Além disso, estão envolvidos fatores relacionados à disponibilidade das terapias, que podem ser de difícil acesso nas regiões em desenvolvimento. O estudo de Rajagopala (2012) explana algumas destas dificuldades com foco especificamente voltado para locais limitados em recursos, onde pode não ser factível afastar causas infecciosas antes do emprego da terapêutica imunossupressora, decisão que se torna difícil quando a literatura aponta que o tratamento do fator desencadeante, especialmente quando infecção, é um dos fatores mais importantes para o desfecho positivo.

CONCLUSÃO

Este estudo apresenta uma importante contribuição para a literatura científica ao trazer informações sobre casos de LHH em adultos em um contexto epidemiológico e social específico. A identificação de diferenças na apresentação clínica e epidemiológica da LHH entre regiões é relevante para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da doença. É importante destacar a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde para a LHH em adultos, especialmente em países em desenvolvimento ou regiões limitadas em recursos, onde a subnotificação e o subdiagnóstico são comuns.

Além disso, a análise comparativa entre os casos descritos na literatura internacional e os casos do estudo reforça a importância de estudos específicos para cada região, visto que fatores como características genéticas, ambientais e socioeconômicas podem influenciar no perfil dos pacientes. No entanto, é preciso considerar as limitações do estudo, como a pequena amostra de pacientes e as dificuldades na coleta de dados. Ainda assim, este trabalho representa um passo importante na compreensão da LHH em adultos em um contexto epidemiológico e social específico.

REFERÊNCIAS

1. LA ROSÉE, Paul et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, [s. l.], v. 23, n. 133, p. 2465-2477, 6 jun. 2019.

2. RAMOS-CASALS, Manuel et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, [s. l], v. 9927, n. 383, p. 1503-1516, 26 abr. 2014.
3. KLEYNBERG, Roman Leonid; SCHILLER, Gary J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clinical Advanced Hematology Oncology*, [s. l], v. 11, n. 10, p. 726-732, 01 nov. 2012.
4. VOSKOBOINIK, Iliia; SMYTH, Mark J; A TRAPANI, Joseph. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, [s. l], v. 12, n. 6, p. 940-952, 1 dez. 2006.
5. SCHRAM, Alison M; BERLINER, Nancy. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*, [s. l], v. 19, n. 125, p. 2908-2914, 7 maio 2015.
6. RAJAGOPALA, Srinivas; SINGH, Navneet. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Medica Academica*, [s. l], v. 2, n. 41, p. 161-174, out. 2012
7. HENTER, Jan-Inge et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*, [s. l], v. 2, n. 48, p. 124-131, 25 ago. 2006.
8. FARDET, Laurence et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatology*, [s. l], v. 9, n. 66, p. 2613-2620, 29 abr. 2014.
9. NAYMAGON, Leonard. Can we truly diagnose adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)? A critical review of current paradigms. *Pathology Research And Practice*, [s. l], v. 153321, n. 218, p. 1-6, 17 dez. 2021.
10. DEBAUGNIES, France et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *American Journal of Clinical Pathology*, [s. l], v. 6, n. 145, p. 862-870, 12 jun. 2016.
11. CRODEN, Jennifer; GROSSMAN, Jennifer; SUN, Haowei. External Validation of the HLH-2004 Diagnostic Criteria and H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Blood*, [s. l], v. 1, n. 135, p. 44-45, 5 nov. 2020.

*** Autor correspondente:**

Eliseu Sousa do Amaral Júnior

Email:

eliseuamaraljr@gmail.com

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com LHH internados dos anos de 2019 a 2021 no HGCC

Dados Clínicos										
Caso	Idade	Sexo	Comorbididades	Apresentação	Tempo de doença (dias)	Diagnóstico Etiológico	Critérios HLH-2004	H-Score	Tratamento	Desfecho
A	37	M		Hepatoesplenomegalia Linfadenopatia generalizada Febre Síndrome consumptiva	30	Linfoma T periférico CD8+ Tuberculose	4	220	QT para doença de base RIPE	Positivo
B	31	M	AR	Colestase sem dilatação de vias biliares Hepatoesplenomegalia Febre	30	Histoplasmose disseminada	5	237	Anfotericina B lipossomal Imunoglobulina humana Dexametasona 40mg	Óbito por choque refratário e coagulopatia
C	37	H		Hepatoesplenomegalia Dispnéia com infiltrado pulmonar Febre Síndrome consumptiva	30	EBV	6	264	Anfotericina B lipossomal RIPE Imunoglobulina humana Dexametasona 40mg HLH-94	Óbito por choque refratário e coagulopatia
D	29	M		Hepatoesplenomegalia Febre Síndrome consumptiva	14	Leishmaniose visceral	5	249	Anfotericina B lipossomal Imunoglobulina humana Dexametasona 40mg	Positivo
E	43	H		Cefaléia com sinais meníngeos Hepatoesplenomegalia Febre Síndrome consumptiva	90	Desconhecido	5	219	Anfotericina B lipossomal RIPE Imunoglobulina humana Dexametasona 40mg	Óbito por choque refratário e coagulopatia
F	61	H	HAS Tabagismo	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatia generalizada Febre Síndrome consumptiva	180	Linfoma difuso de grandes células B	6	249	Imunoglobulina humana Dexametasona 40mg	Óbito por choque refratário e evento cerebrovascular
Médias	37				30		5	243		