

Síndrome de Felty e Calazar: Um desafio para o reumatologista

Rafaela Bicalho Viana¹, Cláudia Lopes Santoro Neiva², Ana Flávia Madureira de Pádua Dias²,
Eduardo José do Rosário e Souza³, Paulo Madureira de Pádua⁴

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma paciente com artrite reumatoide que evoluiu com grave neutropenia e esplenomegalia, sendo firmado o diagnóstico de Síndrome de Felty, que posteriormente desenvolveu Calazar. Ambas têm apresentação clínica e laboratorial semelhantes, tornando o diagnóstico diferencial difícil. O relato deste caso objetiva chamar a atenção para o reconhecimento da infecção por leishmaniose visceral em pacientes portadores de doenças reumáticas, assim como a possibilidade de um paciente com Calazar mimetizar um quadro de doença reumática sistêmica.

Palavras-chave: artrite reumatoide, síndrome de Felty, leishmaniose visceral, Calazar, leucopenia, neutropenia febril.

INTRODUÇÃO

Apresentamos um caso de Síndrome de Felty internado devido a neutropenia febril e que preencheu critérios clínico, epidemiológico e laboratorial para leishmaniose visceral.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, com diagnóstico de artrite reumatoide há 13 anos, além de Síndrome de Sjögren secundária, hemoglobinopatia C e hipertensão arterial sistêmica essencial. Internou no Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte em dezembro de 2006 para propedêutica de pancitopenia. Recebeu na ocasião o diagnóstico de Síndrome de Felty, pois além da artrite erosiva apresentava febre, esplenomegalia, leucopenia (2000 leucócitos/mm³) às custas de neutropenia (220 neutrófilos/mm³) e plaquetopenia (93000 plaquetas/

mm³). Realizado mielograma com achados inespecíficos e ausência de parasitas. Outras doenças infecciosas e hematológicas foram excluídas, entre as quais a mielodisplasia. Desde então, ocorreram várias internações por neutropenia febril (Tabela 1) com mielogramas sempre sem parasitas.

Em fevereiro de 2009, durante nova internação devido a neutropenia, foram realizados 2 testes de imunofluorescência indireta para leishmaniose visceral devido a existência de paciente e de cães peridomiciliares com a doença, sendo ambos positivos (1/80 e 1/160, respectivamente). Novamente o mielograma não visualizou parasitas e US abdominal com hepatoesplenomegalia leve. Hemoculturas foram negativas. O tratamento para leishmaniose visceral, conforme estabelece o Ministério da Saúde do Brasil para casos graves e com comorbidades, foi estabelecido com anfotericina B lipossomal na dose 3 mg/kg/dia por 10 dias, permanecendo em antibioticoterapia de amplo espectro para neutropênico febril. Paciente apresentou choque distributivo logo após o término

Recebido em 10/09/2009 e aprovado em 04/10/2010. Declaramos a inexistência de conflito de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais.

1. Residente de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

2. Preceptores do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

3. Coordenador da Residência Médica em Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

4. Coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte

Correspondência para: Rafaela Bicalho Viana. Rua Álvares Maciel, 452 / apto 103. Santa Efigênia. Belo Horizonte, MG. CEP: 30150-250.

E-mail: rafaelabicalho@yahoo.com.br

Tabela 1

Internações por neutropenia febril

	Mai/06	Mai/07	Jun/07	Set/07	Out/07	Dez/07	Abr/08	Jun/08	Nov/08	Jan/09	Jan/09
Hb	-	9,5	9,8	10,9	9,0	10,2	9,6	9,7	8,9	10	9
Lt	1.300	1.100	2.800	2.000	2.000	2.500	1.400	1.600	4.500	1.300	1.600
Neut	-	506	-	680	220	600	285	736	3150	194	422
Plaq	143.000	180.000	157.000	159.000	165.000	158.000	168.000	183.000	-	200.000	171.000

Lt: leucócitos; Neut: neutrófilos; Plaq: plaquetas.

da anfotericina, encaminhada ao centro de terapia intensiva evoluiu com falência de múltiplos órgãos e óbito.

DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial entre as várias causas de neutropenia constitui um desafio na prática clínica. Em pacientes com artrite reumatoide, o diagnóstico de neutropenia autoimune, do subtipo síndrome de Felty, somente pode ser afirmado após a exclusão de outras causas de neutropenia (Tabela 2). No caso relatado, a extensa propedêutica realizada durante a internação em 2006 permitiu o diagnóstico de Síndrome de Felty.

Neutropenia autoimune é uma condição imunohematológica rara que pode ser idiopática ou associada a uma variedade de doenças, como a artrite reumatoide. É causada pelo surgimento de autoanticorpos contra neutrófilos maduros ou precursores mielóides.^{2,3} Podem ser classificadas em primárias ou secundárias.⁴ A forma secundária está associada principalmente às doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, nas formas de síndrome de Felty e de leucemia dos grandes linfócitos T granulares, bem como o lúpus eritematoso sistêmico, a cirrose biliar primária, a síndrome de Sjögren e a esclerose sistêmica.

A Síndrome de Felty compreende a tríade de artrite reumatoide, neutropenia e esplenomegalia. Ocorre em menos de 1% dos pacientes com artrite reumatoide. A causa da neutropenia é multifatorial e inclui deficiência da granulocitopoiese e sequestro periférico de neutrófilos, com aumento de infecções bacterianas e consequente aumento da mortalidade.¹ Mais de 95% dos pacientes apresenta fator reumatoide positivo, o fator antinuclear é positivo em 47%-100% dos casos e 78% dos pacientes são HLA-DR4*0401 positivo.⁷

Em 2009, após 2 anos do diagnóstico da síndrome de Felty, houve evidência sorológica de leishmaniose em dois exames de imunofluorescência indireta, além de importante dado epidemiológico. Segundo o Ministério da Saúde,⁸ são considerados casos confirmados de leishmaniose visceral aqueles indivíduos provenientes de áreas endêmica, com febre, esplenomegalia e títulos de imunofluorescência de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos. Não foram realizados

Tabela 2Causas de neutropenia^{1, 2, 4, 5, 6}

Mielodisplasias
Aplasia medular
Leucemias
Linfomas
Infecções crônicas
Deficiência de vitamina B12
Deficiência de ácido fólico
Hiperesplenismo
Intoxicações por drogas
Doenças infecciosas (<i>Helicobacter pylori</i> , Parvovirus B19, HIV)
Tumor de Wilms
Doença de Hodgkin
Esclerose múltipla
Transplante de medula óssea
Transplante renal
Transplante de células-tronco

Uso de drogas (propiltiouracil, rituximabe, sulfasalazina, D-penicilamina e leflunomida).

exames sorológicos previamente, mas na opinião dos autores o diagnóstico de Calazar desde 2006 é bastante improvável, devido ao longo tempo entre o início do quadro neutropênico e a evolução com instabilidade hemodinâmica, sendo mantida sem tratamento específico para a infecção nestes 3 anos.

Nas duas últimas décadas, a leishmaniose visceral reapareceu no mundo de forma preocupante,⁸ sendo uma infecção potencialmente fatal em imunocomprometidos.⁹ Caso semelhante ao que relatamos foi descrito por Moreau K *et al.*, em um paciente com artrite reumatoide, diagnosticado como tendo síndrome de Felty. Apresentava quadro de febre, hepatoesplenomegalia, leucopenia e hipergamaglobulinemia. Após vários meses, a visualização de formas amastigotas de *Leishmania donovani* em mielograma de controle modifica o diagnóstico deste caso para leishmaniose visceral.¹⁰ Fernández-Guerrero ML *et al.* descreveram uma série de dez pacientes imunodeprimidos com leishmaniose visceral, dois eram LES, três eram transplantados renais, três eram portadores do vírus HIV e outros dois pacientes possuíam neoplasias hematológicas.¹¹

O aspirado esplênico é o método diagnóstico de maior sensibilidade (96,4%) seguido do aspirado de medula óssea (70,2%) para o diagnóstico de leishmaniose visceral. Os testes sorológicos, entretanto, são métodos indiretos de detecção do parasita e, devido à sua praticidade, devem preceder, sempre que possível, aos métodos parasitológicos, podendo até em algumas situações substituí-los. A IFI possui boa sensibilidade, mas pode apresentar reações cruzadas com antígenos de outros organismos, como *Trypanosoma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* e *Schistosoma*.¹¹

Em um estudo retrospectivo com seis pacientes com leishmaniose visceral, Sakkas LI *et al.* observaram inúmeras anormalidades laboratoriais (citopenias, hipergamaglobulinemia, fator reumatoide (IgM), fator antinuclear, coombs direto, antiDNA e anticardiolipina IgM) semelhantes às encontradas

no LES,¹² publicação recente em nosso meio enfatiza estes achados.¹³ Pizzorni C *et al.* orientam que monitorização sorológica para leishmaniose deveria ser realizada em indivíduos moradores de área endêmica durante terapia com anticorpos monoclonais anti-TNF, visto que a ativação macrofágica induzida por citocinas e a formação de granulomas teciduais, atividades ligadas ao controle desta infecção, estão inibidas durante o uso de tal medicação.¹⁴

Esse caso relatado mostra a importância e dificuldade do diagnóstico diferencial entre a leishmaniose visceral e a Síndrome de Felty. Na maioria das vezes, constitui um grande desafio na prática clínica devido à grande semelhança dos sintomas e hemograma das duas patologias, podendo a instituição de drogas imunossupressoras em pacientes com leishmaniose ser fatal.

REFERÊNCIAS*REFERENCES*

1. Souza VER, Bezerra FC, Passos LFS, Ribeiro SLE. Síndrome de Felty: Relato de caso e Revisão da terapêutica. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(4):303-8.
2. Palmblad J, Papadaki A, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias: what is new? *J Intern Med* 2001; 250(6):476-91.
3. Pereira MRMG, Trindade JM, Marques CDL, Duarte ALP. Neutropenia autoimune: revisão da literatura. *Jornal da LIRNNE* 2008; 4(3):270-76.
4. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. [Epub 2005 Aug 31] *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5):208-14.
5. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med* 1975; 293(15):748-53.
6. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39(2):121-7.
7. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(5):631-45.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas, 2006.
9. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Buzón L, Barros C, Montalbán C, Martín T *et al.* Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *AM J Med* 1987; 83(6):1098-102.
10. Moreau K, Villon P, Cottin S, Morin O, Miegerville M. Diagnostic entre Kala-Azar et syndrome de Felty chez un sujet immunodéprimé. *La Semaine des hôpitaux de Paris* 1987; 63(3):143-5.
11. Kar K. Serodiagnosis of leishmaniasis. *Crit Rev Microbiol* 1995; 21:123-52.
12. Sakkas LI, Boulbou M, Kyriakou D, Makri I, Sinani C, Germenis A *et al.* Immunological features of visceral leishmaniasis may mimic systemic lupus erythematosus. [Epub 2007 Oct 25] *Clin Biochem* 2008; 41(1-2):65-8.
13. Horimoto AMC, da Costa IP. Frequência de autoanticorpos e dosagem de complemento sérico em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea ou visceral. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(5):529-46.
14. Pizzorni C, Secchi ME, Cutolo M. Leishmaniasis in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007; 59(3):235-9.