



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Síndrome de ativação macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica



Anna Carolina Faria Moreira Gomes Tavares^{a,*}, Gilda Aparecida Ferreira^b, Luciano Junqueira Guimarães^c, Raquel Rosa Guimarães^a e Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos^a

^a Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 25 de outubro de 2012

Aceito em 10 de fevereiro de 2014

On-line em 27 de agosto de 2014

Palavras-chave:

Síndrome hematofagocítica

Vírus Epstein-Barr

Artrite idiopática juvenil forma sistêmica

Protocolo de tratamento HLH-04

R E S U M O

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma doença rara e potencialmente fatal, normalmente associada às doenças reumáticas crônicas, em especial a artrite idiopática juvenil. É incluída no grupo das formas secundárias de síndrome hemofagocítica, cujas outras causas podem ser as doenças linfoproliferativas e infecções. As manifestações clínicas e laboratoriais mais importantes são a febre não remitente, esplenomegalia, hemorragias, disfunção hepática, citopenias, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. O tratamento deve ser iniciado rapidamente, e a maioria dos casos responde bem aos corticosteroides e à ciclosporina (CSA). O vírus Epstein-Barr (EBV) é descrito como possível gatilho para muitos casos de SAM, especialmente naqueles em tratamento com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). Nos casos refratários ao tratamento convencional, etoposide (VP16) deve ser administrado, em associação com corticosteroides e CSA. Nosso objetivo foi descrever um caso raro de síndrome hematofagocítica provavelmente secundária à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica, confirmada pelas manifestações clínicas e laboratoriais típicas, mielograma e sorologia positiva contra o EBV, que atingiu remissão completa após inclusão no protocolo de tratamento HLH-04.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Macrophage activation syndrome in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis

A B S T R A C T

Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare and potentially fatal disease, commonly associated with chronic rheumatic diseases, mainly juvenile idiopathic arthritis. It is included in the group of secondary forms of haemophagocytic syndrome, and other

Keywords:

Hemophagocytic

lymphohistiocytosis

* Autor para correspondência.

E-mail: annafmgomes@hotmail.com (A.C.F.M.G. Tavares).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.02.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Epstein-Barr virus
Systemic-onset juvenile
idiopathic arthritis
HLH-04 Treatment protocol

causes are lymphoproliferative diseases and infections. Its most important clinical and laboratorial manifestations are non-remitting fever, splenomegaly, bleeding, impairment of liver function, cytopenias, hypoalbuminemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia and hyperferritinemia. The treatment needs to be started quickly, and the majority of cases have a good response with corticosteroids and cyclosporine. The Epstein-Barr virus is described as a possible trigger for many cases of MAS, especially in these patients in treatment with tumor necrosis factor (TNF) blockers. In these refractory cases, etoposide (VP16) should be administered, associated with corticosteroids and cyclosporine. Our objective is to describe a rare case of MAS probably due to EBV infection in a subject with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, which achieved complete remission of the disease after therapy guided by 2004-HLH protocol.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A hemofagocitose linfo-histiocitária (HLH) é uma doença rara e frequentemente fatal. A incidência anual é 1:50.000 nascidos vivos. Pode ser dividida em dois grupos: primárias e secundárias.

A síndrome de ativação macrófagica (SAM) é uma complicação grave, que, entre as doenças reumáticas, acomete mais comumente paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs). É caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, disfunção hepática, diátese hemorrágica e sintomas neurológicos, revelando-se uma síndrome heterogênea, o que dificulta sua detecção. A presença de macrófagos fagocitando células hematopoiéticas no fígado, no baço, na medula óssea ou no linfonodo confirma o diagnóstico.^{1,2} Os critérios formulados para diagnóstico de HLH (tabela 1) podem não ser úteis para definir SAM.² O grande desafio é diferenciá-la da exacerbação da doença de base.^{1,3,4} Encontrou-se similaridade de 40% entre as manifestações clínicas de ambas.⁵

Sua patogênese consiste na hipercitocinemia e na inflamação exuberante, levando à fagocitose macrófagica descontrolada, apresentação antigênica e ativação persistente de linfócitos T.^{6,7} A prevalência é mais estudada em pacientes com AIJs, em que se estima ser entre 7% e 13%.³

A SAM está incluída no grupo das formas secundárias de HLH, cujas causas são doenças linfoproliferativas, infecções (virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas) e doenças reumáticas. Mutações genéticas, que comprometem a secreção de perforinas, são o principal gatilho da forma primária.

Nosso objetivo foi descrever um caso de SAM provavelmente secundária à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e mostrar como o tratamento adequado foi fundamental para o desfecho favorável.

Relato de caso

Paciente, nove anos, sexo feminino, com AIJs desde 2007, em tratamento com prednisolona 9 mg/dia (0,3 mg/kg/dia), metotrexato (MTX) 20 mg/semana (0,6 mg/kg/semana) e etanercepte (ETN) 25 mg/semana (0,8 mg/kg/semana), com doença parcialmente controlada. Iniciou, em dezembro de 2011, quadro de febre, vômitos, dor abdominal, diarreia e icterícia, evoluindo com disfunção hepática, hemorragia cutâneo-mucosa, bicitopenia e hepatoesplenomegalia. À admissão hospitalar apresentava anemia (Hb 8,1 g/dL), plaquetopenia ($57 \times 10^3/\text{microL}$), alterações de transaminases (aspartato aminotransferase - TGO - 518 U/L e alanino aminotransferase - TGP - 121 U/L), hypoalbuminemia (2,8 g/dL), alteração de coagulograma (RNI 1,29), redução dos níveis séricos do fibrinogênio (94 mg/dL), aumento de triglicérides (353 mg/dL) e ferritina ($> 1.000 \text{ ng/mL}$). As sorologias para hepatites virais e autoimunes foram negativas. Foi admitida já sem hemorragias, controladas após transfusões de plasma fresco congelado. Realizado mielograma, que confirmou a principal hipótese diagnóstica, SAM, pela demonstração de figuras de hemofagocitose (fig. 1).

Iniciada metilprednisolona 30 mg/kg/dia, por três dias, seguida de CSA 2 mg/kg/dia e prednisona (PDN) 2 mg/kg/dia. MTX e ETN foram suspensos. Evoluiu sem melhora do quadro clínico-laboratorial: bicitopenia (Hb 7,8 g/dL e plaquetas $94 \times 10^3/\text{microL}$), aumento dos níveis séricos de ferritina ($> 1.000 \text{ ng/mL}$) e triglicérides (445 mg/dL), redução de fibrinogênio (96 mg/mL); manteve febre diária e

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de hemofagocitose linfo-histiocitária (HLH)

- A. Diagnóstico molecular compatível com HLH: mutações patológicas de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, ou BIRC 4
- OU
- B. 5 dos oito critérios abaixo listados:
1. Febre (temperatura maior que $38,3^\circ\text{C}$);
 2. Esplenomegalia;
 3. Citopenias (acometimento de pelo menos duas linhagens)
 - 3.1. Hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$ ou $< 10 \text{ g/dL}$ em recém-nascidos
 - 3.2. Plaquetas $< 100.000 \text{ mL}$
 - 3.3. Neutrófilos $< 1.000 \text{ mL}$;
 4. Hipertrigliceridemia ($> 265 \text{ mg/dL}$) ou hipofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg/dL}$);
 5. Hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado – sem evidência de malignidade;
 6. Atividade diminuída ou ausente de células NK;
 7. Ferritina sérica $> 500 \text{ ng/dL}$;
 8. CD25 solúvel aumentado ($> 2.400 \text{ U/mL}$)

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

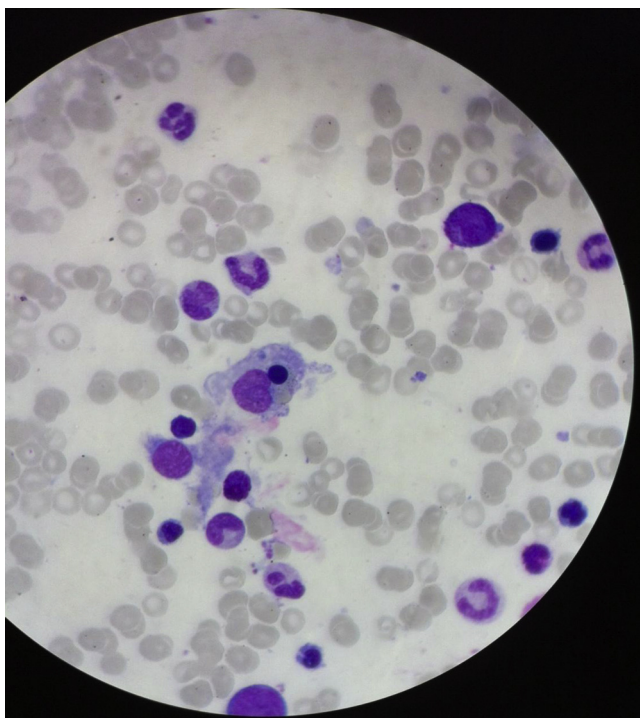


Figura 1 – Figura de Hemofagocitose na medula óssea.
Crédito: Dr. Paulo do Val Rezende (Setor de Hematologia
Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal
de Minas Gerais).

hepatoesplenomegalia, apesar dos aumentos da dose de CSA, até 6 mg/kg/dia.

Após o tratamento inicial, evoluiu com sepse, piorando quadro clínico-laboratorial. Além do antimicrobiano, foi administrada imunoglobulina humana endovenosa (IGIV) 2 g/kg, sem resposta.

Após resultados da sorologia para citomegalovírus (CMV) e EBV, esta última positiva IgM e IgG, e realização de punção lombar, afastando acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), discutimos o caso com equipe de Hematologia do nosso Serviço e optamos por iniciar protocolo de tratamento HLH-04: dexametasona, etoposide (VP 16), além da CSA, o qual foi mantido por oito semanas. Após a quarta semana de protocolo, houve neutropenia afebril fugaz (global de leucócitos $0,87 \times 10^3/\text{microL}$), e rarefação da densidade capilar, ambas complicações previstas para o tratamento.

A doença atingiu remissão após oito semanas. A última revisão laboratorial mostrou normalização dos níveis de ferritina (270 ng/mL), triglicérides (78 mg/dL), hemoglobina (13,7 g/dL), fibrinogênio (250 mg/mL), TGO (23 U/L) e TGP (34 U/L). Atualmente a paciente está em tratamento com PDN 5 mg/dia e CSA 6 mg/kg/dia.

Discussão e conclusão

O objetivo da divulgação do caso é motivar reumatologistas a pensar no diagnóstico de SAM quando estiverem diante de pacientes com febre, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática e citopenias, para que o tratamento seja

rapidamente instituído. Importante ressaltar que a grande similaridade entre as manifestações da síndrome e da reativação da doença de base pode ser fator de confusão. Não há critérios validados para diagnóstico de SAM.⁶ Ravelli et al.² propuseram critérios para SAM complicando AIJs, baseados em consenso entre expertises. Selecionaram-se alterações clínicas e laboratoriais mais sensíveis para a diferenciação da SAM ou agudização da doença de base. As alterações mais citadas foram plaquetopenia, hiperferritinemia, elevação de enzimas hepáticas, leucopenia, hemofagocitose na medula óssea, febre persistente, queda da velocidade de hemossedimentação, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia.² Nesse caso, destacavam-se sangramentos, febre diária e não remitente, pancitopenia absoluta e redução dos níveis séricos de fibrinogênio, o que nos fez pensar em um diagnóstico que não ativação da AIJs.

Consideramos que houve um somatório de gatilhos. Imunossupressão com drogas sintética e biológica, atividade persistente da doença de base e infecção pelo vírus EBV contribuíram para uma doença grave e quase fatal. A terapia utilizada no tratamento da AIJs, principalmente MTX,^{5,6} pode ter sido gatilho, bem como o ETN. As drogas biológicas têm sido descritas como tratamento possível para SAM, mas também fatores desencadeantes da síndrome.⁶

Atualmente, o tratamento da síndrome de ativação macrofágica se baseia em corticoides e CSA. A CSA se mostrou efetiva em pacientes com doença grave e não controlada pelo uso isolado de corticoide,^{6,7} por isso foi introduzida no início do quadro. A imunoglobulina endovenosa humana é uma alternativa terapêutica,^{6,8} também ineficaz neste caso. Nem todos os pacientes respondem ao tratamento convencional e há alguns relatos de benefício com antagonistas de interleucina-1, especialmente anakinra,⁹ indisponível em nosso país. Pudemos observar que a doença foi refratária a toda terapia inicial instituída, o que nos motivou a buscar outras causas, levando-nos a pensar na possível associação com infecção pelo EBV, considerado um dos principais agentes etiológicos e responsável pelos casos mais graves.^{8,10,11} Por isso, optamos pelo tratamento guiado pelo protocolo HLH-04. O VP16 é importante, principalmente, nos casos refratários,^{6,8,11-13} e deve ser iniciado prontamente, por conferir prognóstico mais favorável nessas situações.¹¹

O protocolo de tratamento HLH foi proposto em 1994, e revisado em 2004, para tratamento das formas primárias e secundárias a infecções e malignidades. O tratamento infeccioso específico parece ter resultado em casos de leishmaniose visceral, citomegalovirose e infecções bacterianas, mas não há benefício descrito em doença associada à infecção pelo EBV.^{9,10} O tratamento se baseava na associação de dexametasona e VP16, em indução por oito semanas. A CSA era iniciada na fase de manutenção. Após revisão, a CSA passou a ser introduzida na fase inicial, por manter resposta mais sustentada após indução. Caso ocorra remissão, o tratamento deverá ser suspenso após oito semanas.^{1,3,12} Senão, os pacientes devem ser encaminhados ao transplante de células-tronco.^{6,12}

Diante disso tudo, a importância deste relato é, além da ampla discussão sobre possíveis gatilhos, o tratamento bem-sucedido com etoposide, que foi fundamental para a indução de remissão da SAM. Enfatizamos, ainda, a frequência com que a SAM vem sendo diagnosticada nos dias atuais e

questionamos se a terapia imunobiológica tem implicado no aumento do número de casos, uma vez que torna nossos pacientes mais vulneráveis a infecções oportunistas de qualquer etiologia e também é considerado fator predisponente para a doença.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Ravelli A, Magni-Manzoni A, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598-604.
2. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:764-8.
3. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Immunol.* 2010;153:109-20.
4. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:113-8.
5. Filho AXC, Correa FO, Schuman I. Síndrome de ativação macrofágica secundária à infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48:179-83.
6. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology: macrophage activation syndrome*, 45, 6th edition Elsevier Saunders; 2011. p. 674-81.
7. Parodi A, Davi S, Pringé AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthr & Rheumat.* 2009;60:3388-99.
8. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Am Soc Hematol.* 2011;1:178-83.
9. Miettinen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition therapy: case series with 12 patients. *Rheumatol.* 2011;50:417-9.
10. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. Review HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
11. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118:4041-52.
12. Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, et al. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;59:265-70.
13. Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94. *Blood.* 2002;100:2367-71.