

Síndrome de ativação macrofágica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico – relato de caso

Marco Antonio Cuellar Arnez¹, Mario Newton Leitão de Azevedo², Blanca Elena Rios Gomes Bica³

RESUMO

A síndrome hemofagocítica, ou síndrome de ativação macrofágica (SAM), é uma complicação das doenças inflamatórias sistêmicas, podendo também estar relacionada a neoplasias, imunodeficiências e a uma variedade de infecções por agentes virais, bacterianos e fúngicos. Caracteriza-se pela excessiva ativação dos macrófagos e histiócitos com intensa hemofagocitose na medula óssea e no sistema retículo-endotelial, acarretando a fagocitose de eritrócitos, leucócitos, plaquetas e de seus precursores. As manifestações clínicas apresentam-se como febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, envolvimento neurológico, graus variáveis de citopenias, hiperferritinemia, distúrbio hepático, coagulação intravascular e falência de múltiplos órgãos. Relatamos um caso raro de SAM em homem com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico que teve recorrência dessa complicação após dois anos, e que evoluiu com melhora após tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida.

Palavras-chave: síndrome de ativação macrofágica, linfo-histiocitose hemofagocítica, lúpus eritematoso sistêmico.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A síndrome de ativação macrofágica (SAM), também conhecida como linfo-histiocitose hemofagocítica, é uma condição clínico-patológica rara, potencialmente fatal, caracterizada pela produção maciça de citocinas pró-inflamatórias que determinam as manifestações clínicas e que resulta frequentemente em falência de múltiplos órgãos. O quadro clínico manifesta-se por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, linfadenopatia, envolvimento neurológico e coagulopatia de consumo.^{1,2} Pode associar-se a infecções sistêmicas, imunodeficiências, doenças linfoproliferativas e autoimunes. Entre as doenças inflamatórias, a artrite idiopática juvenil de início sistêmico é a mais frequentemente descrita.³⁻⁵ Sua apresentação no lúpus eritematoso sistêmico (LES) juvenil⁶ e na dermatomiosite juvenil⁷ é esporádica.

Descrevemos o caso de um paciente com diagnóstico de LES que apresentou dois episódios de SAM. O quadro foi

controlado com reconhecimento da complicação e tratamento adequado com corticoterapia, pulsos de ciclofosfamida (CFM) e ciclosporina.

RELATO DE CASO

Homem de 49 anos, apresentou poliartralgia, emagrecimento de 15 kg em um ano, febre vespertina, sudorese noturna, fator antinuclear positivo, padrão pontilhado (1:200), anticorpos anti-RNP (1:500), anti-Ro e anti-Sm positivos, hipergamaglobulinemia policlonal, anemia hemolítica e proteinúria de 1 g/24 horas. Foi diagnosticado com LES e tratado com pulsoterapia com metilprednisolona (três pulsos) e CFM (12 pulsos mensais), seguidos de prednisona e azatioprina, obtendo controle da doença.

Após quatro anos o paciente retornou referindo febre diária (39°C–40°C) há um mês, fraqueza generalizada, dorsalgia, sudorese e discreta perda ponderal, quando foi reinternado para

Recebido em 14/04/2011. Aprovado, após revisão, em 27/06/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF-UFRJ.

1. Pós-Graduado em Reumatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Mestrando em Clínica Médica, Serviço de Reumatologia, UFRJ

2. Doutor em Clínica Médica, UFRJ; Professor-Associado de Reumatologia, Faculdade de Medicina, UFRJ

3. Professora-Adjunta de Reumatologia, Faculdade de Medicina, UFRJ; Chefe do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – HUCFF-UFRJ

Correspondência para: Marco Antonio Cuellar Arnez. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Cidade Universitária – Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 21941-913. E-mail: marcoarnez@hotmail.com

Tabela 1

Achados laboratoriais na admissão durante a internação

Data	HCTO	HB	PLQ	LC	VHS	TGO/TGP	LDH	Hiperferritina
20/10/2005	39,1	12,1	120.000	3.990	74	104/60		
26/10/2005	32,4		102.000	3.650		287/156	808	
31/10/2005					85	96/93		15.900
01/11/2005								9.314
03/11/2005	26,8	8,58	91.000	3.480	65	118/82		
08/11/2005	22,8		116.000	3.700	104	100/77		
10/11/2005	26,7		171.000	5.510	100	63/77		7.590
16/12/2005	39,2	12,1	207.000	6.700	37			422

HCTO: hematócrito; HB: hemoglobina; PLQ: plaquetas; LC: leucócitos; VHS: velocidade de hemossedimentação; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; LDH: lactato desidrogenase.

investigação. Exames laboratoriais evidenciaram aumento das transaminases, leucopenia, trombocitopenia, Coombs direto positivo, velocidade de hemossedimentação elevada, hiperferritinemia, além de proteinúria de 1240 mg em urina de 24 horas e hemocultura e urinocultura negativas (Tabela 1).

O ecocardiograma revelou disfunção diastólica grau I, com leve aumento das câmaras direitas com incompetência tricúspide leve e pressão estimada da artéria pulmonar de 37 mmHg. Evidenciou-se hepatomegalia. O exame de sangue periférico mostrou anisopoiquilocitose, hemácias em lágrima, acantócitos, neutrófilos com anomalia de Pelger-Huet e plaquetopenia leve. O aspirado de medula óssea revelou hipoplasia eritroide, parada da maturação com discreta anemia diseritropoiética, presença de histiócitos fagocitando células de linhagem eritroide e mieloide, setor mieloide hipogranular e megacariócitos normais. O paciente melhorou após tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona.

Após dois anos, o paciente retornou com piora do estado geral, febre de até 40°C e dispneia aos pequenos esforços, com início há 18 dias. Foi internado e iniciado antibioticoterapia, evoluindo com desorientação. Realizou-se tomografia computadorizada de crânio, sem alteração. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrou 101 cel/m³, com 94% de mononucleares, 100 mg/dL de proteínas e 22 mg/dL de glicose. Iniciou-se tratamento com aciclovir.

O paciente apresentava aumento de enzimas hepáticas, pancitopenia, anemia moderada e hiperferritinemia. As culturas do LCR foram negativas para fungos, bacilos álcool-ácido resistentes, bactérias, micobactérias e citomegalovírus. O paciente evoluiu com edema agudo de pulmão e insuficiência respiratória aguda, procedendo-se intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Foi iniciado pulso de metilprednisolona

por três dias sem grande melhora. Introduziu-se ciclosporina, com controle gradual do quadro. O paciente teve alta hospitalar com baixas doses de corticoide e ciclosporina.

DISCUSSÃO

Descrevemos um caso raro de paciente com LES que desenvolveu um episódio comprovado de SAM com recorrência dessa complicação após dois anos. Os fatores desencadeantes são vários, e os processos infecciosos são um importante deflagrador dessa complicação.^{8,9}

As manifestações clínicas são explicadas pela hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1, fator de necrose tumoral, interferon gama, dentre outras), responsáveis por essa grave complicação.¹⁰⁻¹²

A dificuldade diagnóstica deve-se ao fato de os sintomas e sinais serem comuns à atividade da doença, além dos quadros infecciosos associados.^{13,14} A presença de hiperferritinemia, sinal muito sugestivo de ativação macrofágica segundo diversos autores,¹⁵ associada ao aspirado de medula óssea, definiu o quadro que caracteriza a SAM. O paciente apresentou os critérios diagnósticos para síndrome hemofagocítica propostos pela *Histiocyte Society*¹⁶ e por Imashuku,¹⁷ Tsuda¹⁸ e Ishikura,⁸ caracterizados pela presença de febre, citopenia, hiperferritinemia, aumento do lactato desidrogenase e hemofagocitose proeminente no aspirado de medula óssea. Embora o próprio LES possa desencadear essa grave complicação,¹⁹ não podemos descartar a possibilidade de um quadro infeccioso ter sido o agente desencadeante em nosso paciente no segundo episódio, já que as características do LCR eram compatíveis com infecção viral. O quadro de febre, pancitopenia e hiperferritinemia também sugeria a possibilidade de recorrência de SAM, que

melhorou com imunossupressão, porém sem confirmação por falta de exames que caracterizam o quadro como estudo de sangue periférico e mielograma. Em muitos casos não se consegue determinar a causa desencadeante da hemofagocitose.

A boa resposta ao tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona e ciclofosfamida seguida do tratamento com ciclosporina já está descrita na literatura, com resultados satisfatórios em diversos relatos de casos.⁸

A dificuldade de descartar infecção associada retarda o início da terapia imunossupressora, crucial para o tratamento e a boa evolução dessa intercorrência. Deve-se suspeitar de hemofagocitose em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas como o LES e que apresentem manifestações clínicas e/ou laboratoriais sugestivas da SAM.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(5):548–52.
2. Romanou V, Hatzinikolaou P, Mavragani KI, Meletis J, Vaiopoulos G. Lupus erythematosus complicated by hemophagocytic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(6):301–3.
3. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85(5):421–6.
4. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):689–98.
5. Avcin T, Tse SM, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr* 2006; 148(5):683–6.
6. Javier RM, Sibilia J, Offner C, Albert A, Kuntz JL. Macrophage activation in lupus. *Rev Rheum Ed Fr* 1993; 60(11):831–5.
7. Kobayashi I, Yamada M, Kawamura N, Kobayashi R, Okano M, Kobayashi K. Platelet-specific hemophagocytosis in a patient with juvenile dermatomyositis. *Acta Paediatr* 2000; 89(5):617–9.
8. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004; 14(3):205–15.
9. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21(5):245–53.
10. Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, Lotito AP, Mendroni Junior A, Jacob CM *et al*. Síndrome de ativação macrófágica associada com artrite idiopática juvenil sistêmica. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(6):517–22.
11. Rosa DJ, Nogueira CM, Bonfante HL, Machado LG, Rodrigues DO, Fernandes GC *et al*. Síndrome de ativação macrófágica após o uso de Leflunomida em paciente com doença de Still do adulto. Relato de caso. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):219–22.
12. Behrens EM. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: what is the role of the antigen presenting cell? *Autoimmun Rev* 2008; 7(4):305–8.
13. Tanaka Y, Seo R, Nagai Y, Mori M, Togami K, Fujita H *et al*. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008; 31(1):71–5.
14. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(4):359–67.
15. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffè ES, Weiss LM, Arico M *et al*. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatric Oncol* 1997; 29(3):157–66.
16. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemofagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18(1):29–33.
17. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66(2):135–51.
18. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997; 65(3):215–26.
19. Papo T, André MH, Amoura Z, Lortholary O, Tributou B, Guillemin L *et al*. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 927–30.