

# Síndrome de Ativação Macrofágica após Uso de Leflunomida em Paciente com Doença de Still do Adulto: Relato de Caso

## *Macrophage Activation Syndrome Following the Use of Leflunomide in a Patient with Adult-onset Still Disease: Case Report*

Dario Júnior de Freitas Rosa<sup>(1)</sup>, Cristianne Medeiros Nogueira<sup>(1)</sup>, Herval de Lacerda Bonfante<sup>(2)</sup>, Luana Gerheim Machado<sup>(3)</sup>, Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues<sup>(4)</sup>, Guilherme Côrtes Fernandes<sup>(5)</sup>, Ricardo Baesso de Oliveira<sup>(6)</sup>

### RESUMO

Paciente do sexo feminino, 32 anos de idade, com doença de Still do adulto, após 15 dias da introdução de leflunomida é admitida com quadro de febre persistente e crise convulsiva tônico-clônica generalizada, rapidamente evoluindo com hepatosplenomegalia, distúrbio da função hepática, trombocitopenia, elevação da lactato-desidrogenase, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e insuficiência renal, levando ao diagnóstico de síndrome de ativação macrofágica, uma complicação rara das doenças reumatológicas que resulta de ativação e proliferação incontrolada de linfócitos T e de excessiva ativação de macrófagos. Pode evoluir com coagulação intravascular disseminada, sendo o envolvimento renal raro. A terapêutica deve ser por meio de pulsoterapia com metilprednisolona e ciclosporina.

**Palavras-chave:** síndrome de ativação macrofágica, doença de Still, leflunomida.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação rara, porém grave e potencialmente fatal, das doenças inflamatórias sistêmicas, especialmente da artrite idiopática juvenil (AIJ). A incidência e prevalência da SAM são desconhecidas e, embora seja considerada rara, é provavelmente mais freqüente do que se acredita<sup>(1,2)</sup>. É um distúrbio do sistema fagocitário mononuclear caracterizado

### ABSTRACT

A 32-year-old white female, with adult-onset Still disease, was admitted following a 15-day course of leflunomide, with persistent fever and a generalized tonic-clonic seizure. She quickly developed liver and spleen enlargement, impairment of liver function, thrombocytopenia, elevation of lactate-dehydrogenase, trylycerides and ferritin, and renal failure, being diagnosed with the macrophage activation syndrome, a rare complication of rheumatic diseases due to activation and uncontrolled proliferation of T lymphocytes and excessive macrophage activation. The syndrome may lead to disseminated intravascular coagulation, renal impairment being a rare event. Pulse therapy with methylprednisolone and cyclosporine are the therapeutic options.

**Keywords:** macrophage activation syndrome, Still disease, leflunomide.

por proliferação generalizada de histiócitos com marcada hemofagocitose e que, clinicamente, se manifesta por disfunções hepática, hematológica (citopenia e distúrbio da coagulação) e neurológica (irritabilidade e coma)<sup>(1,3)</sup>.

A SAM está descrita principalmente como uma entidade secundária em crianças que apresentam certas enfermidades sistêmicas, e a maioria dos casos informados estão associados à AIJ sistêmica. Raramente ocorre na doença de Still do adulto<sup>(3,4)</sup>. A Tabela 1 apresenta a classificação da SAM.

Recebido em 08/11/06. Aprovado, após revisão, em 21/03/07.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF).

1. Residente do Serviço de Clínica Médica da SCMJF.

2. Chefe do Serviço de Reumatologia da SCMJF.

3. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4. Médica do Serviço de Hematologia da SCMJF.

5. Médico do Serviço de Infectologia da SCMJF. Coordenador da Residência em Clínica Médica da SCMJF.

6. Médico do Serviço de Reumatologia da SCMJF. Coordenador do Internato em Medicina da SCMJF.

Endereço para correspondência: Herval de Lacerda Bonfante, Rua Capitão Arnaldo de Carvalho, 693/301, Jardim Glória, CEP 36036-180, Juiz de Fora, MG, Brasil, e-mail: hervalbonfante@terra.com.br.

TABELA 1  
CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA

1. Primária
Familiar
2. Secundária
a) Estados infecciosos
- vírus (varicela zoster, hepatite A, parvovírus, Epstein-Barr, coxsackie B)
- bactérias
- parasitoses
- fungos
b) Neoplasias/doenças linfoproliferativas
- linfoma, mieloma múltiplo, leucemia aguda
c) Doenças auto-imunes
- artrite idiopática juvenil
- lúpus eritematoso sistêmico
- doença de Kawasaki
- doença de Still do adulto (raro)
d) Drogas
- antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), metotrexato, sais de ouro, penicilamina, etanercepte

Em alguns casos, pode ocorrer espontaneamente, sem fator precipitante detectável<sup>(5)</sup>.

A forma sistêmica da AIJ, anteriormente conhecida por ARJ sistêmica pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR) e por artrite crônica juvenil sistêmica pelos critérios da Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR), é definida pela presença de artrite em uma ou mais articulações associada à febre diária acima de 39°C por um período mínimo de 15 dias, e pela presença de pelo menos uma dessas manifestações: exantema reumatóide, adenomegalia generalizada, pericardite, pleurite, hepatomegalia e/ou esplenomegalia<sup>(3)</sup>.

Por definição, a AIJ começa antes dos 16 anos de idade, mas um quadro semelhante ao da AIJ sistêmica é observado em adultos (predominando dos 16 aos 35 anos) e foi denominado de doença de Still por Bywaters em 1971<sup>(2)</sup>.

Descrevemos um caso de SAM com acometimento renal de evolução desfavorável associada ao uso de leflunomida em paciente com doença de Still do adulto.

## RELATO DE CASO

Uma paciente do sexo feminino, branca, 32 anos, com diagnóstico de doença de Still do adulto há um ano foi admitida no hospital com quadro de febre persistente variando

de 38,5°C a 40°C desde o dia anterior e um episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada. No último ano, evoluía com doença em atividade de difícil controle, apesar do uso de antiinflamatórios não-esteroidais, prednisolona e metotrexato. Na internação, estava utilizando prednisolona 20 mg/dia e leflunomida 20 mg/dia, este último havia duas semanas. No exame físico admissional, mostrava-se vígil, sem sinais de irritação meníngea, febril (38,5°C), artrite em punhos, taquicardia (120 batimentos por minuto) e hipotensão (70 x 40 mmHg), sendo prontamente iniciados ceftriaxona 1 g intravenoso de 12 h/12 h e oxacilina 1 g intravenoso de 4/4h, suspeitando-se de quadro infeccioso de etiologia indeterminada. Exames laboratoriais são mostrados na Tabela 2, sedimento urinário e tomografia computadorizada de crânio normais. Resultados posteriores de urinocultura e hemocultura negativos.

A paciente foi transferida para a unidade de terapia intensiva, houve inicialmente melhora do quadro, mas após 72 horas voltou a apresentar crise convulsiva tônico-clônica generalizada e iniciou com queixa de dor abdominal à palpação, predominando em hipocôndrio direito, com hepatosplenomegalia palpável, discreta distensão abdominal e surgimento de petéquias em membros inferiores.

Novos exames laboratoriais realizados após 48 horas da internação (Tabela 2) mostraram persistência da anemia, queda da leucocitose (diferencial normal), trombocitopenia, normalização da VHS, elevação de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gamaglutamil transferase (GGT) e triglicérides, com alteração da função renal e fosfatase alcalina normal. A Tabela 2 mostra os resultados dos exames laboratoriais e valores de referência. Feita a hipótese de SAM, foram suspensas as medicações usadas previamente para tratamento da AIJ e iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia, durante cinco dias, e ciclosporina 2 mg/kg/dia IV fracionada em duas aplicações. Exames posteriores evidenciaram persistência da trombocitopenia, distúrbio de coagulação, hipofibrinogenemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia. Houve elevação da desidrogenase láctica e ferritina, sem hiperbilirrubinemia.

A paciente evoluiu de forma desfavorável, com rebaiamento do nível de consciência, mantendo febre, cianose de extremidades e anasarca. As petéquias estenderam-se a toda a superfície corporal, com áreas de equimose e episódio de sangramento nasal de pequeno volume. Iniciou com instabilidade hemodinâmica grave (pressão sistólica de 40 mmHg) e complicou com edema agudo de pulmão e óbito após dez dias da internação.

TABELA 2  
ACHADOS LABORATORIAIS NA ADMISSÃO E APÓS 48 HORAS, COM VALORES DE REFERÊNCIA

Achados laboratoriais	Admissão	Após 48h	Valores de referência
Ferritina	5.720 ng/ml	10.250 ng/ml	6,9 a 282,9 ng/ml
Triglicérides	Não dosados	520 mg/dl	30 a 200 mg/dl
TGO	36 U/l	262 U/l	15 a 37 U/l
TGP	27 U/l	75 U/l	30 a 65 U/l
Fibrinogênio	Não dosado	9 mg/dl	200 a 400 mg/dl
GGT	Não dosado	163 U/l	8 a 35 U/l
Plaquetas	351.000/nm <sup>3</sup>	38.000/mm <sup>3</sup>	150.000 a 400.000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	9,1 g/dl	10,1 g/dl	12,0 a 17,0 g/dl
Leucometria	40.700/mcl	13.000/mcl	4.000 a 10.000/mcl
VHS	74 mm/h	12 mm/h	Até 20 mm/h
Desidrogenase láctica	Não dosada	1.457 U/l	100 a 190 U/l
Bilirrubina sérica total	0,6 mg/dl	0,9 mg/dl	0,0 a 1,0 mg/dl
Uréia	34 mg/dl	90 mg/dl	15 a 40 mg/dl
Creatinina	0,7 mg/dl	4,8 mg/dl	0,4 a 1,3 mg/dl
Tempo de protrombina	13,0 segundos	37,5 segundos	11,0 a 13,0 segundos
Atividade de protrombina	92%	18%	70 a 100%
Cálcio sérico	9,2 mg/dl	6,3 mg/dl	8,8 a 11,0 mg/dl
Proteína sérica total	5,4 mg/dl	4,7 g/dl	6,0 a 8,0 g/dl
Albumina	2,4 mg/dl	1,6 g/dl	3,5 a 5,5 g/dl
Globulina	3,0 mg/dl	3,1 g/dl	1,8 a 3,6 g/dl

## DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de uma paciente com doença de Still do adulto que evoluiu com quadro de SAM, após 15 dias de uso de leflunomida. Embora alguns fármacos sejam associados ao desencadeamento dessa síndrome, como aqueles citados na Tabela 1, não temos muitos dados em relação à associação de SAM com leflunomida.

A incidência exata de SAM em doenças inflamatórias sistêmicas na infância é desconhecida, aproximadamente cem casos foram relatados na literatura, embora é provável que seja mais comum do que se pensava anteriormente. O prognóstico é sombrio em lactentes e pré-escolares e pouco melhor em pacientes mais velhos<sup>(5)</sup>.

Dhote *et al.*<sup>(4)</sup> encontraram 26 casos de SAM ocorrendo em doenças inflamatórias em adulto, sendo quatro casos em doença de Still, com dez pacientes evoluindo para o óbito (38,4%). Em estudos citados anteriormente, a mortalidade variou de 22% a 60%.

O diagnóstico de doença de Still nesta paciente foi baseado na presença de febre diária acima de 39,5°C por período superior a 30 dias, artrite de punhos, interfalange-

anas proximais e distais, exantema evanescente em tronco, hepatomegalia, leucocitose mantida, hiperferritinemia e exclusão de outras causas, como infecções e neoplasias.

Acreditamos que a leflunomida possa estar envolvida no desencadeamento da SAM, pelo aspecto de tempo decorrido de duas semanas entre sua introdução e o surgimento de manifestações da SAM, entretanto outras causas, como a própria doença ou infecção, não podem ser descartadas.

Embora o acometimento do sistema nervoso central possa ser visto no início, em muitos casos, esse componente aparece durante a evolução<sup>(6)</sup>.

O envolvimento renal visto nessa paciente é raramente referido e parece estar associado a um pior prognóstico<sup>(7,8)</sup>. No entanto, há casos descritos de crianças com AIJ que tiveram comprometimento renal como complicação da SAM e apresentaram resultado favorável<sup>(1,9)</sup>. Ocasionalmente, comprometimentos pulmonar e cardiovascular têm sido também descritos<sup>(6)</sup>.

A hiperferritinemia é de grande importância nessa entidade, tendo sido associada com positividade em até 100% dos pacientes<sup>(3)</sup>. Dosagem da ferritina sérica parece estar

correlacionada com a presença de hemofagocitose e é um possível marcador para um diagnóstico precoce, devendo ser utilizado como indicador de doença em atividade, resposta terapêutica e prognóstico, estando o seu rápido decréscimo sérico com o tratamento relacionado a um curso favorável<sup>(6)</sup>.

O achado patognomônico é a revelação de numerosos macrófagos bem diferenciados, fagocitando células sanguíneas no mielograma<sup>(1,4)</sup>. No entanto, a sua não-realização ou a ausência de alterações na medula óssea não invalidam o diagnóstico, uma vez que a positividade das alterações depende da época em que o aspirado foi realizado, podendo estar ausente nas fases iniciais<sup>(4,5)</sup>.

As manifestações que ocorrem na SAM são explicadas pela ativação macrofágica que, liberando proteases, ativam o plasminogênio com formação de plasmina e degradação da fibrina, desencadeando fibrinólise e coagulação intravascular disseminada. A hiperprodução de citocinas pode ser responsável pela maioria das alterações hepáticas, cerebrais e hematológicas<sup>(3)</sup>.

A terapêutica inicial para a SAM consiste na suspensão das drogas de base e/ou imunossupressores, assim como medidas para correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e

de coagulação. A base do tratamento está na administração parenteral de altas doses de corticosteróide, especialmente pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia durante três a cinco dias consecutivos, sendo a ciclosporina, na dose de 1 mg/kg/dia a 3 mg/kg/dia, uma droga de segunda linha, especialmente usada nos pacientes que não apresentam resposta adequada à corticoterapia<sup>(5,6)</sup>. Nesse caso, em função da gravidade e do risco iminente de morte, optamos pelo uso combinado.

A despeito da terapêutica instituída, a paciente evoluiu para óbito no décimo dia de internação.

## CONCLUSÃO

Salientamos que a SAM deve ser sempre cogitada em pacientes com doença de Still do adulto que iniciam com quadro agudo de febre persistente, hepatosplenomegalia, insuficiência hepática aguda e pancitopenia, devendo ser prontamente diagnosticada e tratada em virtude do potencial de letalidade dessa condição.

*Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.*

## REFERÊNCIAS

1. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al.: Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 146(5):598-604, 2005.
2. Arlet JB, Le Thi Huong DB, Pouchot J, Piette JC: Current concepts on the pathophysiology of adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* 26(7):549-56, 2005.
3. Silva CAA, Silva CHM, Robazzi TCMV, et al.: Síndrome de ativação macrofágica associada com artrite idiopática juvenil sistêmica. *J Pediatr (Rio J)* 80(6):517-22, 2004.
4. Dhote R, Simon J, Papo T, et al.: Reactive hemofagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis & Rheumatism* 49(5):633-9, 2003.
5. Prado R, Terreri MTRA, Len CA, Braga J, Hilário MOE: Síndrome de ativação macrofágica em pacientes com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol* 44(5):378-82, 2004.
6. Ravelli A: Macrophage activation syndrome. *Cur Opin Rheumatol* 14(5):548-52, 2002.
7. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Barder Meunier B, Prieur AM: Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 40:1285-9, 2001.
8. Sawney S, Woo P, Murray KJ: Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 85:421-6, 2001.
9. Ramanan AV, Rosenblum ND, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R: Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31(10):2068-70, 2004.