

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA E ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA. Relato de Caso*

Laís Cristine Santiago Silva¹, Larissa Maria Figueiredo Teixeira², Maírla Marina Ferreira Dias³, Laerte Silva Targino⁴, Ezymar G. Cayana⁵

¹ Discente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); email: llaiscsantiago@gmail.com

² Discente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); email: larissamft2@gmail.com

³ Discente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); email: mairlaferreira123@gmail.com

⁴ Discente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); email: laerte_targino.15@hotmail.com

⁵ Professor orientador da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); email: egcayana@gmail.com

RESUMO

O presente relato trata de um caso de uma paciente do sexo feminino, 1 ano e 2 meses, internada no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) em Campina Grande para investigação de quadro de febre intermitente e perda de peso, sendo diagnosticada com Síndrome Hemofagocítica. A Síndrome Hemofagocítica (SHF) caracteriza-se por inflamação generalizada, associada à secreção exagerada de citocinas pró-inflamatórias e ativação descontrolada de macrófagos e linfócitos T. Ela pode ser primária ou secundária a infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas. No contexto de doenças reumatológicas, a síndrome de ativação macrofágica é particularmente comum em doentes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), causando dificuldade em distinguir a SHF e agudização de AIJS, dado que têm uma apresentação clínica semelhante. Este caso permitirá uma discussão que auxiliará no diagnóstico diferencial através de uma revisão dos achados clínicos, laboratórios e histopatológicos da SHF, possibilitando, assim, uma estratégia terapêutica adequada para um melhor prognóstico.

Palavras-Chaves: Linfo-Histiocitose Hemofagocítica, Artrite Juvenil, Diagnóstico Diferencial.

INTRODUÇÃO

Síndrome hemofagocítica (SHF), também chamada de hemofagocitose linfo-histiocitária ou síndrome de ativação de macrófagos, compreende um grupo heterogêneo de doenças com características clínico-patológicas semelhantes à sepse, caracterizadas por uma ativação sistêmica de macrófagos benignos que fagocitam células hematopoiéticas e se manifestam clinicamente

com febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia. (JÚNIOR et al., 2011) Ela pode ser primária, também conhecida como linfocitose hemofagocítica familiar (hemofagocitose hereditária linfo-histiocitária) - grupo de doenças genéticas – ou secundária, também chamada de reativa, a qual advém de infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas. (OLIVEIRA; FRARI, 2015)

No contexto de doenças reumatológicas, a síndrome de ativação macrofágica é particularmente comum em doentes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), ocorrendo em pelo menos 7-13% dos doentes e podendo ser subclínica ou assumir uma forma mais ligeira em outros 30-40%. (OLIVEIRA; FRARI, 2015).

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos, com duração maior que seis semanas e de causa desconhecida. O diagnóstico baseia-se em presença de artrite em 1 ou mais articulações, acompanhada ou precedida de febre diária por no mínimo duas semanas (por pelo menos três dias seguidos) e mais um dos seguintes critérios: 1) Exantema evanescente eritematoso não fixo, principalmente durante a febre; 2) Hepato e/ou esplenomegalia; 3) Linfonomegalia generalizada ; 4) Serosite (pericardite, pleurite, peritonite). (MALIKI; SZTAJNBOK, 2016)

A SHF é uma síndrome pouco comum e suas manifestações clínicas e laboratoriais são bastante semelhantes as da AIJ. A discussão do caso abaixo trará informações importantes acerca do diagnóstico da Síndrome Hematofagocítica, auxiliando a diferenciá-la dos casos de agudização da AIJ, por meio de uma revisão dos achados clínicos, laboratórios e histopatológicos daquela, possibilitando, assim, uma estratégia terapêutica adequada para um melhor prognóstico.

METODOLOGIA

O estudo do caso relatado ocorreu no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) na enfermaria pediátrica. Esse hospital está localizado em Campina Grande, município localizado a 120 Km capital do estado da Paraíba, João Pessoa. As informações foram retiradas do prontuário da paciente, a qual foi admitida no HUAC em Outubro de 2017. Foram utilizados para análise exames laboratoriais e de imagem. Juntamente a essas informações, para a discussão, foram utilizados artigos das bases de dados SCIELO, LILACS e PUBMED, utilizando para a busca de estudos a plataforma digital Biblioteca Virtual em Saúde. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram Linfo-Histiocitose Hemofagocítica, Artrite Juvenil, Diagnóstico

Diferencial. Com isso, foram utilizados, após pesquisa refinada, 15 estudos com base nos critérios de inclusão: artigos publicados nos anos 2008 a 2018; idiomas inglês, espanhol e português; aspecto clínico focado na etiologia, no prognóstico e na terapia; literaturas, coorte, ensaios clínicos controlados, relatos de caso, revisões e revisões sistemáticas, os quais puderam uma correlação deste relato de caso com o que é encontrado na literatura atualmente. O estudo cumpre as diretrizes éticas da pesquisa com seres humanos, recomendadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução 466, de dezembro de 2012, Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso relatado refere-se a uma Lactente do sexo feminino, 1 ano e 2 meses, nascida de parto eutócico, tendo como intercorrência um distúrbio respiratório (Apgar 1 e 2 no 1º e 5º min, respectivamente), necessitando de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e Intubação Orotraqueal (IOT) nos primeiros 14 dias de vida.

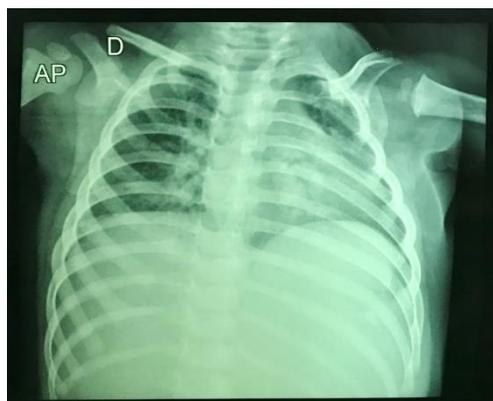
Admitida em 26 de Outubro de 2017 no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) com queixa de febre intermitente (39 a 39,5°C) mais comum no período da tarde (15h), perda de peso e inapetência há 1 mês, associados a dor abdominal. Não foram observados outros sinais e sintomas e não tinha comorbidades prévias. Ao exame físico inicial, mostrou-se ativa, estado geral regular, pálida, taquicárdica (147bpm), taquipneica (54 irpm), normohidratada, peso 10kg e 600g e temperatura de 36°C. Além disso, não apresentou alterações nas ausculta cardíaca e respiratória e abdome apresentava-se plano, indolor à palpação, ruídos hidroaéreos presentes e normoativos com hepatoesplenomegalia (fígado palpável à duas poupas digitais do rebordo costal direito e baço palpável à três poupas do rebordo costal esquerdo). Mostrou irritabilidade e sonolência constantes.

O hemograma inicial apresentou anemia (Hemoglobina = 6,4g/dl) e plaquetopenia (plaquetas = 93.000/mm³). Antes da internação, paciente fez uso de azitromicina, dexametasona, prednisolona e sulfato ferroso, contudo, genitora não observou melhora das queixas supracitadas.

Após essa avaliação inicial, foi iniciado tratamento empírico com antibiótico de amplo espectro (Ampicilina com Sulbactam) 1,9ml de 6 em 6h, juntamente, a ácido fólico 5mg, vitamina B12 (1000mcg/2ml) 0,2ml e concentrado de hemácias 100ml (sangue B negativo). Foram também solicitados exames complementares: hemograma completo, PCR, VSH, AST, ALT, DHL, bilirrubina, proteínas totais e frações,

colesterol, triglicerídeos, sumário de urina, urocultura, ultrassonografia abdominal, radiografia de tórax, sorologia para TORCHS e cinética do ferro. Dos exames solicitados, mostraram-se alterados PCR (89,9mg/l), DHL (1822 U/l), Hemoglobina (5,7 g/dl), plaquetas (51.000/mm³), triglicerídeos (253mg/dl), AST (79U/l), Albumina (2,2g/dl), VSH (45mm), reticulócitos (8,4%), ferro sérico (21 ug/dl), ferritina (superior a 1500 ng/ml).

A Radiografia de Tórax em AP (Imagem 1) mostrou um processo infeccioso perihilar à direita e retrocardíaco à esquerda.



(Imagem 1: Radiografia de Tórax em AP da paciente do caso em questão)

No estudo hematológico, foram visualizados macrófagos, linfócitos atípicos e hematófagocitose na lâmina. Exames laboratoriais subsequentes apresentaram pancitopenia e neutropenia (1244/mm³). Além disso, posterior exame físico mostrou presença de linfonodos cervicais a direita e a esquerda – fibroelásticos, móveis e indolores, todos medindo menos de 2cm. Foram solicitadas também sorologias para Citomegalovírus e Epstein-Barr vírus, as quais mostraram contato prévio existente, contudo, ambos os IgM mostraram-se não reagentes.

Posteriormente às medidas acima, paciente evoluiu com febre (máxima de 39°C no período noturno). Não defecava há 3 dias e urina apresentava coloração escurecida e odor fétido e refere dor ao urinar. Mantendo a prescrição mencionada, contudo, Ampicilina com sulbactam foi suspensa e foram introduzidos Cefepime 8/8h, Nutrifan 6 gotas (1x/dia), lactulona 5ml (2x/dia).

Com a clínica e os exames comentados acima, surgiu a hipótese diagnóstica de Síndrome Hematófagocítica, a qual necessitou de uma segunda análise dos aspectos histopatológicos para confirmação do diagnóstico.

A síndrome hemofagocítica (SHF) caracteriza-se por inflamação generalizada, associada à secreção exagerada de citocinas pró-inflamatórias e

ativação descontrolada de macrófagos e linfócitos T. Células citotóxicas e macrófagos causam danos em múltiplos órgãos, hemofagocitose e inflamação sistêmica grave, acredita-se que a produção excessiva de citocinas por macrófagos, células NK e CTL seja um mediador primário de dano tecidual. (LARROCHE, 2012). Outra anormalidade relacionada à fisiopatologia da doença é o número alterado de subconjuntos de linfócitos CD4 e CD8, em que percebe-se melhor sobrevida nos pacientes acometidos pela SHF quando apresentam aumento do número de CD8 e diminuição da razão CD4/CD8. (DALAL et al., 2015) Com isso, pode-se observar que essa síndrome é marcada por sinais e sintomas decorrentes de intensa inflamação sistêmica.

Ela pode ser primária, também conhecida como linfocitose hemofagocítica familiar, um grupo de doenças genéticas raras causadas por alterações da citotoxicidade, exige história familiar positiva ou consanguinidade e possui uma alteração autossômica recessiva, com frequente envolvimento de mutações no gene da perforina - PRF(40%), ocorrendo redução de sua expressão. - perforina é uma proteína expressa em linfócitos, macrófagos e outros precursores de medula óssea, e está envolvida em processos citolíticos, ativação persistente de linfócitos, com aumento de citocinas e conseqüentemente ativação de macrófagos; ou secundária a infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas.(ZHANG et al., 2014) Bem como, naqueles sem uma predisposição conhecida; pacientes com doença linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (XLP) estão particularmente em risco. (JORDAN et al., 2011)

Etiologicamente, a síndrome hemofagocítica secundária associa-se a algumas patologias, tais como infecções, especialmente, virais - os agentes mais comuns são o Epstein-Barr vírus (EBV), citomegalovírus (CMV), os quais foram reagentes no caso supracitado; além de malignidades, doenças reumatológicas e imunodeficiências. No caso das malignidades, destacam-se as de origem linfóide T e NK, como o linfoma anaplásico de grandes células e leucemias. (JÚNIOR et al., 2011)

O quadro clínico-laboratorial engloba função reduzida ou ausente das células NK, febre, esplenomegalia e/ou hepatomegalia, elevação da ferritina (ou do sCD25 - cadeia alfa do receptor de IL-2), citopenias variadas, redução do fibrinogênio, elevação de triglicérides, figuras de hemofagocitose em biópsia de tecido do sistema retículo-endotelial ou de aspirado/biópsia de medula óssea, além de hepatite e acometimento do sistema nervoso central. (REIS; ALMEIDA; BEHRENS, 2016) Dessas manifestações, observou-se presente na paciente pancitopenia, elevação de triglicérides, ferritina, VSH e PCR, além de febre, pancitopenia,

hepatoesplenomegalia e hemofagocitose no estudo hematológico. Pode ocorrer também uma apresentação com sinais de infecção de via aérea superior ou infecção do trato gastrointestinal e febre alta, sendo que a febre frequentemente melhora espontaneamente e volta após dias ou semanas. (OLIVEIRA; FRARI, 2015)

SHF acomete mais comumente pacientes pediátricos, mostrando que o caso em questão está de acordo com a literatura, contudo, apresenta maior incidência naqueles <3 meses. (HENTER et al., 1991) A relação homem-mulher é próxima de 1: 1. Em adultos, pode haver uma leve predisposição masculina Apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 20%-42% em SHF associada à infecção e aproximadamente 100% quando não associada à infecção. (RAMOS-CASALS et al., 2014)

O diagnóstico de síndrome de ativação macrofágica requer a presença simultânea de pelo menos um critério clínico e dois critérios laboratoriais estabelecidos pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica em 2009 (Quadro 1). O aspirado de medula óssea deve ser considerado apenas se o diagnóstico for duvidoso.

Crítérios Clínicos
Febre (> 38°C)
Hepatomegalia (≥ 3 cm abaixo do rebordo costal)
Esplenomegalia (≥ 3 cm abaixo do rebordo costal)
Manifestações hemorrágicas (púrpura, equimoses, fáceis ou hemorragia das mucosas)
Disfunção do sistema nervosa central (irritabilidade, desorientação, letargia, cefaleia, convulsão ou coma)
Crítérios Laboratoriais
Citopenia afetando duas ou mais linhagens (hemoglobina $\leq 9,0$ g/dl; leucócitos $\leq 4,0 \times 10^9$ /L ou plaquetas $\leq 150 \times 10^9$)
Aspartato aminotransferase (AST) > 40 U/l
Desidrogenase láctica (LDH) > 567 U/L
Fibrinogênio $\leq 1,5$ g/L
Triglicerídeos > 178 mg/ Dl
Ferritina > 500 μ g/L
Crítérios Histopatológicos
Evidências de hemofagocitose no aspirado de medula

(Quadro 1: Pediatric Rheumatology European Society, 2009)

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) comumente coexiste com a Artrite Idiopática Juvenil, como uma complicação grave desta, muitas vezes, oferecendo risco de vida ao paciente. (LARROCHE, 2012) As características clínicas e histopatológicas da SAM são semelhantes às da hemofagocitose hereditária linfo-

histiocitária (HLH). Além disso, evidências sugerem que há um componente genético compartilhado, pois alguns pacientes com AIJ sistêmica e SAM também apresentam variantes que alteram a proteína em genes associados à HLH, causando dificuldade em distingui-las. (A RAVELLI et al., 2012) (KIM; KIM, 2010)

Os critérios da International League of Associations for Rheumatology para o diagnóstico de AIJS incluem febre, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, achados partilhados pela síndrome de ativação macrofágica, contudo, há a necessidade do comprometimento articular para o diagnóstico de AIJS de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Reumatologia. (PETTY et al., 2014)

Apesar de ainda não ter referido comprometimento articular, a paciente do relato pode vir a manifestar AIJS concomitante a SHF, visto que, pelos critérios, o comprometimento articular pode aparecer até os 16 anos de idade para que seja classificada com AIJS nos critérios da ACR-EULAR (Quadro 2):

Comparação entre as classificações do ACR e EULAR (1977)^{1,3}(D).		
	ACR	EULAR
Denominação	ARJ	ACR
Idade de início	<16 anos	<16 anos
Duração mínima da artrite	6 semanas	3 meses
Forma de início (primeiros 6 meses da doença)	Poliarticular: >4 articulações) Oligoarticular: 1-4 articulações Sistêmica: artrite associada a febre (qualquer número de articulações)	Poliarticular: >4 articulações) Oligoarticular: 1-4 articulações Sistêmica: artrite associada a febre (qualquer número de articulações)
Exclusão de outras doenças	Sim	Sim
Exclusão de outras espondiloartropatias	Sim	Não
Fator Reumatoide	+ ou -	Negativo (quando positivo, denomina-se Artrite Reumatoide Juvenil*)
Subtipos	Poliarticular Sistêmica Oligoarticular	Poliarticular artrite reumatoide juvenil* Sistêmica Oligoarticular Artrite juvenil psoriásica Espondilite anquilosante juvenil

ARJ: Artrite Reumatoide Juvenil; ACJ: Artrite Crônica Juvenil; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; EULAR: Liga Europeia Contra o Reumatismo

(Quadro 2: Critérios ACR-EULAR para classificação de AIJ)

Pacientes com AIJS também apresentam níveis elevados de ferritina, D-dímeros e tempo de protrombina e até 53% podem apresentar hemofagocitose no aspirado da medula óssea, o que fortalece a hipótese diagnóstica dessas patologias associadas nesta paciente. Pensa-se que a AIJS e a SHF sejam uma entidade única, em que a síndrome de ativação macrofágica é a forma mais grave do espectro. (JÚNIOR et al., 2011) Além disso, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia também são comumente encontradas na AIJS. Essa combinação frequentemente levanta suspeita de malignidade, mas a biópsia de linfonodos mostra hiperplasia reativa benigna. (BEHRENS et al., 2008)

Para auxiliar no diagnóstico, foram criados novos critérios clínicos e laboratoriais (Quadro 3), os quais associados ao que já foi exposto neste trabalho e que está em concordância com a literatura poderiam confirmar a coexistência dessas patologias.

Critérios para SHF em AIJS
Ferritina > 684 ng/mL
E pelo menos dois dos seguintes:
Plaquetas $\leq 181 \times 10^9/L$
AST > 48 U/L
Triglicerídeos > 156 mg/dl
Fibrinogênio ≤ 360 mg/dl

(Quadro 3: Novos critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos para o diagnóstico de SHF em doentes com AIJS)

Pessoas acometidas por essa patologia também apresentam níveis elevados de ferritina, D-dímeros e tempo de protrombina e até 53% podem apresentar hemofagocitose no aspirado da medula óssea. Pensa-se que a AIJS e a SHF sejam uma entidade única, em que a síndrome de ativação macrofágica é a forma mais grave do espectro. (JÚNIOR et al., 2011)

CONCLUSÃO

É possível concluir que a Síndrome Hematofagocítica pode levar a um quadro de intensa inflamação sistêmica, podendo vir a se manifestar em qualquer idade apesar de mais comum em crianças e adolescentes. A partir disso e dos achados clínicos e laboratoriais supracitados, pode-se constatar sua estreita correlação com a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica, confirmando a dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso. Em se tratando do caso relatado, apesar de já diagnosticada SHF, não se pode

confirmar a presença de AIJS devido ao possível não comprometimento articular. Diante do exposto, confirma-se a necessidade de novos estudos para reavaliar os critérios já existentes a fim de diferenciá-las de forma mais eficaz, possibilitando, assim, uma estratégia terapêutica adequada para um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

OLIVEIRA, F., FRARI, H. Síndrome hemofagocítica como diagnóstico diferencial na unidade de emergência. *Rev Med (São Paulo)*. 2015;94(supl. 1):1-50.

RONCHI, I., PIETROVICZ, J., NOCERA, V. e et al. Síndrome hemofagocítica. Relato de caso* *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2011 set-out;9(5):382-8

REIS, P., ALMEIDA, S., BEHRENS, E. Uma Nova Era no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Hemofagocítica. *Acta Pediatr Port* 2016;47:333-44

Pett y RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012272/>> Acessado em Janeiro/2018.

MALIKI, A., SZTAJNBOK, F. Artigo de revisão Artrite Idiopática Juvenil: Atualização. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. Vol.15; N.2. Abr/Jun-2016

LARROCHE, Claire. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. **Joint Bone Spine**, [s.l.], v. 79, n. 4, p.356-361, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.015>.

DALAL, Bakul I. et al. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Annals Of Hematology**, [s.l.], v. 94, n. 7, p.1111-1117, 25 mar. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2350-y>.

KIM, Ki Hwan; KIM, Dong Soo. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. **Korean Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 53, n. 11, p.931-945, 2010. Korean

Pediatric Society (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2010.53.11.931>.

JORDAN, M. B. et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Blood**, [s.l.], v. 118, n. 15, p.4041-4052, 9 ago. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>.

ZHANG, K. et al. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Blood**, [s.l.], v. 124, n. 8, p.1331-1334, 10 jun. 2014. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-573105>.

HENTER, Jan-inge et al. Incidence in Sweden and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **Acta Paediatr**, Scandinavia, v. 80, p.428-435, 1991.

RAMOS-CASALS, Manuel et al. Adult haemophagocytic syndrome. **The Lancet**, [s.l.], v. 383, n. 9927, p.1503-1516, abr. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61048-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61048-x).

PETTY, Ross e et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **The Journal Of Rheumatology**, Toronto, p.390-392, set. 2014.

BEHRENS, Edward M et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). **The Journal Of Rheumatology**, Toronto, v. 35, p.343-348, 2008.

A RAVELLI, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. **Genes And Immunity - Nature**, Inglaterra, v. 13, p.289-298, 2012.