

## Síndrome hemofagocitária e Doença de Still do Adulto

### *Haemophagocytic syndrome and Still's Disease in the Adult*

Filipa Aragão Carvalho\*, Alice Rodrigues\*\*, Carmen Andujar\*\*, Luís Dutschmann\*\*\*

#### Resumo

A Doença de Still do Adulto é uma patologia rara e de etiologia desconhecida. Não existindo parâmetros laboratoriais ou histológicos patognomónicos, o seu diagnóstico requer a exclusão de doenças infecciosas, auto-imunes ou neoplásicas.

Discute-se o caso clínico de uma doente de 58 anos, internada por queixas de febre, odinofagia, poliartralgias, mialgias e lesões cutâneas máculo-papulares eritematosas dos membros. O laboratório revelou uma ferritina inicial excepcionalmente elevada, de 57.395 ng/ml. Após a exclusão de patologia neoplásica e infecciosa, considerou-se a hipótese clínica de Doença de Still do adulto, razão por que foi medicada com corticoterapia, com boa resposta inicial. A propósito do caso, discute-se a síndrome de activação macrofágica (canibalismo celular) como provável consequência de infecção por Parvovirus e como complicação sistémica das doenças reumáticas crónicas conduzindo à morte da doente.

Palavras chave: Doença de Still do adulto, hiperferritinemia, síndrome hemofagocitária.

#### Abstract

*Adult Still's disease is a rare disease found worldwide. It presents as an acute febrile syndrome that affects multiple organs. Although the diagnosis is one of exclusion, a striking constellation of clinical and laboratory abnormalities is present.*

*The authors report a case of Adult Still's Disease in a 58-year-old woman who presented with fever, arthralgia, sore throat, rash and myalgia and elevated serum ferritin. Although the patient initially responded favourably to corticotherapy, the outcome was fatal. The authors discuss the macrophage activation syndrome as a complication of chronic rheumatic diseases and as a consequence of Parvovirus infection.*

*Key words: Adult Still's disease, hyperferritinaemia, haemophagocytic syndrome*

#### Introdução

A Doença de Still é uma patologia de etiologia ainda desconhecida com predomínio de incidência em adultos jovens<sup>1,2</sup>. O diagnóstico requer a exclusão de doenças infecciosas, auto-imunes ou neoplásicas, baseando-se em critérios propostos por Cush *et al*<sup>1,2,3</sup>. Apesar de considerada como uma patologia com um prognóstico relativamente benigno, são as complicações multissistémicas que com frequência conduzem a um desfecho mortal<sup>3,4</sup>.

A Síndrome de Activação Macrofágica (SAM)

ou canibalismo celular é uma complicação grave, e com elevada mortalidade, das doenças reumáticas crónicas<sup>5,6</sup>. Pode também ser considerada como uma forma secundária de linfocitose hemofagocítica, em que há proliferação e acumulação de macrófagos e células dendríticas, resultando em febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, envolvimento neurológico e hepático, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, coagulação intravascular disseminada e falência multiórgão<sup>5,6,7,8,9,10</sup>. A proliferação dos histiocitos fagócitos pode estar presente em todos os órgãos hematopoiéticos, conduzindo a manifestações sistémicas graves com desfecho clínico fatal<sup>9,10</sup>. Os critérios de diagnóstico foram estabelecidos em 1991 pelos membros da Sociedade de Histiocitose<sup>5,7</sup>.

Os autores ressaltam o diagnóstico da Doença de Still do adulto com Síndrome de Activação Macrofágica e a importância da hiperferritinemia no esclarecimento destas entidades clínicas.

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Director de Serviço

Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Recebido para publicação a 11.01.03

Aceite para publicação a 15.01.05

**Caso clínico**

Sexo feminino, 58 anos, raça caucasóide, reformada, natural de Vouzela e residente na Amadora. Foi admitida, no serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca, por febre elevada de predomínio vespertino, odinofagia, artralguas das metacarpofalângicas e tibiotársica esquerda, mialgias generalizadas e eritema maculo-papular fugaz durante os acessos febris, predominantemente nos membros. As queixas iniciaram-se uma semana antes do internamento, tendo sido medicada com antibiótico cujo nome não especificou, mas sem melhoria clínica. A doente negava sintomas do foro cardio-respiratório (nomeadamente tosse, expectoração, dispneia, toracalgia, precordialgia, ortopneia, síncope ou lipotimia). Não tinha queixas gastrointestinais ou urinárias. Negava consumo de álcool, hábitos tabágicos, toxicod dependência, transfusões sanguíneas ou promiscuidade sexual. Hipertensa desde os 40 anos, medicada e controlada. Antecedentes familiares irrelevantes.

Ao exame físico tratava-se duma doente obesa, febril, polipneica, com hiperemia dos pilares amigdalinos e com dor à palpação e mobilização das articulações acima mencionadas.

Do estudo analítico inicial destacava-se anemia de 11g/dL, normocrómica, normocítica, leucocitose de 32.000 com 81% de neutrófilos. A velocidade de sedimentação (VS) era de 130 mm na 1ª hora, a proteína C reactiva de 24,1 mg/dL, a LDH de 1414UI/L, D-Dímeros de 3500µg/L, INR e APTT normais e ferritina de 57395ng/ml. Restante bioquímica de rotina sem alterações (*Quadro I*).

O Electrocardiograma revelou uma fibrilhação auricular com resposta ventricular controlada e a telerradiografia do tórax uma cardiomegalia, infiltrados parenquimatosos bilaterais difusos e pequeno derrame pleural à direita.

As hemoculturas, uroculturas, mielocultura e exame microbiológico da expectoração foram negativos. As serologias para Legionella, Chlamidia, Mycoplasma, Rickettsias, Salmonella, Brucella, Coxiella e Borrelia foram igualmente negativas, assim como as serologias para Parvovirus, EBV, CMV, VDRL, VIH I e II, Hepatite B e C. Verificou-se contacto antigo com Vírus Sincicial respiratório e adenovírus, com IgG positivas. O enzima de conversão da angiotensina era normal.

Tinha triglicérideos de 200 mg/100ml, sideremia 142 mcg/100ml, transferrina 108mg/dL e valores de

**QUADRO I****Evolução parâmetros laboratoriais**

Exames/data	14-03-01	20-04-01
Hemoglobina	11	10
Hematócrito	34,5	33
VGM	90,3	89
HGM	28,5	28
Leucócitos	32.000	14.000
Neutrófilos	81,2%	79%
Eosinófilos	0,1%	0,0
Basófilos	0,0%	0,0
Linfócitos	6,4%	10%
Monócitos	12%	11%
Plaquetas	291.000	320.000
VS	130	35
INR	1,05	1
APTT	30	32
Ureia	20	17
Creatinina	0,8	1,1
PCR	24,1	5,8
D-Dímeros	3500	403
Ferritina	57,395	5900
Fibrinogénio	722	250
Proteínas	6,7	6,4
Albuminas	2,8	2,6
AST	41	24
ALT	21	21
γ GT	100	110
LDH	1414	1912
F. alcalina	80	100
Bilirrubina total	1,05	1
Colesterol	189	206
Triglicérideos	200	209
Na	135	140

ferritina que variaram entre 25.000 e 57.395 ng/ml durante o internamento. Na pesquisa de doenças

auto-ímmunes detectou-se ANA positivo, apenas numa determinação, que não se confirmou posteriormente. Os anticorpos antifosfolípidos, anti  $\beta 2$  glicoproteína I e anticardiolipina foram muito discretamente positivos apenas numa determinação. O estudo citogenético para pesquisa de cromossoma de Filadélfia foi negativo.

A Ecografia abdominal mostrou esplenomegalia homogénea e o Ecocardiograma foi normal. O mielograma e biopsia de medula óssea revelaram medula hiperclular reactiva. A TC torácica revelou gânglios mediastínicos pretraqueais infracentimétricos.

Iniciou terapêutica sequencial com antibioterapia empírica, anti-inflamatórios não esteróides e prednisona na dose de 50mg 12/12h.

Durante o internamento, a doente manteve febre elevada (38-39°C) com predomínio vespertino e eritema cutâneo evanescente nos membros inferiores, relacionados com a febre. Houve melhoria das artralguas mas manutenção dos parâmetros inflamatórios. Surgiu um quadro asmatiforme de agravamento progressivo, que motivou a sua transferência para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP), com necessidade de conexão a prótese ventilatória, desenvolvendo, entretanto, uma insuficiência renal e uma anemia hemolítica Coombs positiva. Após estabilização clínica, voltou a ser transferida para o serviço de medicina, onde se verificou melhoria discreta dos parâmetros inflamatórios sob corticoterapia. A doente teve alta do internamento, clinicamente melhorada, mantendo terapêutica com corticóide, com o diagnóstico de Doença de Still do Adulto.

Foi reinternada, 2 meses depois, por recidiva das queixas, com febre, rash cutâneo e artralguas no punho, joelhos e ombro direito. Suspendeu corticoterapia para se reiniciar investigação, verificando-se resultados laboratoriais e imagiológicos idênticos aos do internamento anterior (*Quadro II*).

Realizou uma colonoscopia total que mostrou diverticulose do cólon ascendente e sigmoideia. As biopsias relevaram mucosa normal.

O Ecocardiograma revelou a presença de trombo apical, iniciando anticoagulação oral. Voltou a apresentar agravamento do quadro respiratório com broncoespasmo acentuado e insuficiência respiratória global, o que levou novamente à sua transferência para a UCIP, sob ventilação mecânica.

Os anticorpos anti Parvovirus B19 foram positivos (IgG e IgM).

## QUADRO II

### Evolução laboratorial no último internamento

Exames/data	14-09-01	15-10-01	31-10-01
Hemoglobina	9,8	10	8,8
Hematócrito	37,9	33,5	27,4
VGM	80,7	80	78
HGM	25,9	23,9	22,8
Leucócitos	43.000	24.700	2800
Neutrófilos	92,6%	88%	35%
Eosinófilos	0,4	0,3	2,2
Basófilos	0,0	–	1,5
Linfócitos	4	5,1	25,8
Monócitos	2,9	3,1	34,5
Plaquetas	249.000	439.000	69.000
VS	35	100	63
INR	1,27	3,84	1,95
APTT	32,5	30	40
Ureia	21	18	32
Creatinina	0,8	1,0	1,8
PCR	29,7	10,7	44
D-Dímeros	7000	403	5226
Ferritina	29928	6000	240.000
Fibrinogénio	700	558	<100
Proteínas	6	6,1	5,9
Albuminas	2,3	2,5	2,2
AST	30	81	396
ALT	32	14	200
$\gamma$ GT	–	–	–
LDH	3012	2800	13885
F. alcalina	–	–	–
Billirrubina total	1,1	1,1	1,01
Colesterol	163	–	194
Triglicérideos	220	200	478
Na+	142	132	125

Repetiu mielograma que mostrou medula óssea hiperclular à custa de hiperplasia da série mieloide

e fenómenos de emperopolesis (fagocitose por macrófagos) de neutrófilos que sugeriam fenómeno de hemofagocitose.

Constatou-se laboratorialmente uma diminuição brusca do fibrinogénio, dos glóbulos brancos e plaquetas e agravamento rápido da função renal com elevação da creatinina. Verificou-se simultaneamente hiponatremia, elevação extrema da LDH e ferritina chegando a atingir valores de 14.000 UI/L e 246.000ng/ml, respectivamente. Iniciou subitamente confusão mental, agitação e dores intensas nos membros inferiores acompanhadas de cianose, realizando Ecodoppler arterial e venoso que foi normal. Faleceu em falência multiorgânica, mantendo valores inflamatórios elevados. A família recusou autópsia.

### Discussão

O diagnóstico diferencial das situações que cursam com hiperferritinemia, inclui patologias com e sem sobrecarga de ferro<sup>11,12</sup>. No caso específico das situações que não apresentam sobrecarga de ferro, várias patologias se incluem neste grupo, nomeadamente as síndromes inflamatórias, de etiologia infecciosa, tumoral ou auto-imune, podendo a ferritina alcançar valores entre 500 e 1000 ng/ml, raramente superiores a 5000 ng/ml. As doenças sistémicas consideradas no diagnóstico diferencial desta doente incluíram a Poliarterite Nodosa, a Síndrome de Churg Strauss e a Sarcoidose, excluídas por motivos clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

No que se refere às hepatopatias agudas/crónicas, de etiologia viral, tumoral ou medicamentosa, os valores de ferritina estão muitas vezes elevados, podendo ascender a 5000<sup>5</sup> ng/ml. Também tumores sólidos (ovário, pulmão, mama e melanoma) e não sólidos (linfoma e leucemia mieloide crónica) podem ter hiperferritinemia, com valores entre 500 e 5000 ng/ml, ou superior a 5000 ng/ml quando metastizados<sup>10</sup>. Outras patologias que cursam com valores elevados de ferritina e sem sobrecarga de ferro incluem a Síndrome hiperferritinemia-cataratas hereditário, a Diabetes Mellitus de instalação recente, a Doença de Gaucher e a Doença de Still do Adulto<sup>11</sup>.

A Doença de Still do Adulto é uma patologia rara, de etiologia ainda desconhecida, descrita pela primeira vez em 1971 por Bywaters<sup>1,2,4</sup>. Predomina em adultos jovens, afectando de igual modo os dois sexos<sup>1</sup>. A sua prevalência e incidência são ainda desconhecidas<sup>1</sup>. O diagnóstico é de exclusão, cursando

### QUADRO III

#### Critérios de diagnóstico da Doença de Still do Adulto<sup>1</sup>

##### Implica a presença de todos os itens seguintes

Febre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Artralgia ou artrite

Factor Reumatoide  $< 1:80$

ANA  $< 1:100$

##### Em adição a dois dos seguintes

Leucocitose  $\geq 15.000$  células/mm<sup>3</sup>

Rash

Pleurite ou pericardite

Hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada

com uma tríade clínica de febre, artralgias e eritema cutâneo evanescente; parâmetros inflamatórios elevados e valores de ferritina superiores a 5000<sup>2,3,4</sup> ng/ml. A terapêutica proposta inclui o uso de anti-inflamatórios não esteróides e corticóides, tendo geralmente um curso benigno<sup>3,4</sup>.

No presente caso clínico o diagnóstico foi feito por exclusão de outras patologias e por preencher os critérios de Cush *et al*, com síndrome febril superior a 39°C, artralgias, FR  $< 1/80$ , ANA  $< 1:100$ , leucócitos  $> 15.000$  e eritema cutâneo<sup>1</sup> (Quadro III).

Apesar da Doença de Still do adulto ser uma patologia com evolução benigna, muitas vezes complica-se com Síndrome de Activação Macrofágica (SAM), com uma taxa de mortalidade variando entre 8 e 22%<sup>5</sup>. Este termo é usado exclusivamente para descrever a patologia em associação com doenças reumáticas<sup>5</sup>. O SAM inclui-se no espectro da Linfoistiocitose hemofagocítica secundária, podendo surgir num grupo heterogéneo de doenças: infecções, neoplasias, doenças hematológicas e auto-imunes. As infecções representam a causa mais comum, incluindo agentes bacterianos, fungos, parasitas e vírus, estando o Parvovírus implicado em alguns casos descritos na literatura<sup>5,9,10,13,14,15</sup>. No segundo internamento da doente, constatou-se uma serologia positiva para Parvovirus B19 (IgG, IgM), sugerindo infecção recente e podendo ser a causa do SAM, que foi responsável pelo desfecho fatal da situação clínica. O SAM é caracterizado por activação excessiva de macrófagos bem

**QUADRO IV****Critérios de diagnóstico para SAM (5 de 8)****A. Critérios Iniciais**

## Critérios Clínicos

- Febre
- Esplenomegalia

## Critérios Laboratoriais

- Hb <9g; plaquetas<100.000; neutrófilos<1000
- Hipertrigliceridemia< 265mg/dl
- Hipofibrinogenemia< 1,5gr/L

## Critérios Histopatológicos

- Hemofagocitose na medula óssea, baço, gânglios

**B. Novos critérios**

- Actividade NK ausente ou diminuída
- Ferritina >500
- CD25

diferenciados, resultando em febre, esplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, envolvimento renal, hepático e neurológico, com encefalopatia e coagulação intravascular disseminada, tal como se verificou nesta doença<sup>5,6,7,8,9,10</sup>.

Os critérios diagnóstico foram estabelecidos em 1991 pela Sociedade de Histiocitose (*Quadro IV*). Apesar dos critérios incluírem a confirmação de hemofagócitos, actualmente é reconhecido que o mielograma e biopsia osteomedular podem não demonstrar aspectos histopatológicos compatíveis. A segunda biopsia osteomedular realizada pela doente revelava fenómenos de emperopolesis que, apesar de não ser um dos aspectos inequívocos para o seu diagnóstico, sugere a presença de SAM.

Outros resultados laboratoriais consistentes com o diagnóstico são as alterações neurológicas, o rash cutâneo, alterações dos enzimas hepáticos, hipoproteinemia, hiponatremia e elevação acentuada da LDH.

Com base nos critérios diagnósticos é feito o diagnóstico de SAM numa doente com Doença de Still do adulto, constatando-se febre, rash cutâneo, esplenomegalia, anemia, diminuição brusca das plaquetas e neutrófilos de 439.000 para 69.000 e 15.000 para 900 neutrófilos, respectivamente, e do fibrinogénio para 100. Simultaneamente, verificaram-se aumento dos

triglicéridos (478mg/dl), da LDH (13885), hiponatremia (125), alterações da AST e ALT, agravamento da função renal, prolongamento do APTT, agitação psicomotora intensa acompanhada por acrocianose e elevação da ferritina para 246.000ng/ml, sugerindo um quadro de coagulação intravascular disseminada associado ao SAM, com a morte da doente. ■

**Bibliografia**

1. Esdaile JM. Adult Still' S Disease. In Rheumatology edited by John H Klippel and Paul A Dieppe. Mosby 2000.
2. Iglesias J, Sathiraju S, Marik PE. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. Chest 1999;115(6):1738-1740.
3. Van Guldener C, Nurmohamed SA, van der Horst-Bruinsma IE. Fever of unknown origin caused by the adult form of Still's disease. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144(29): 1410-1413.
4. Fietta P, Manganelli P. Adult onset Still's disease. Minerva Med 2002; 93 (1):27-39.
5. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage Activation Syndrome – What's in a name. Journal of Rheumatology 2003; 30(12):2513-2516.
6. Ramanan AV, Rosenblum ND, Feldman BM, Laxer RM, Scheider R.. Favorable outcome in patient with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 2004 ; 31(10):2068-2070.
7. Henter J. Diagnostic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Semin Oncol 1991; 18(1):29-33.
8. Farhi DC, Chai CC, Eldman AS, Parveen T, Thin Vo T. Pathology of bone marrow and blood cells. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins. 1<sup>st</sup> Edition. 2004.
9. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical pathology. Mosby. 9<sup>th</sup> Edition. 2004.
10. Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. Baillieres Best Pract Res Clin Hamatol 2000; 13(2):163-178.
11. Damade R, Cacoub P. Diagnostic des hyperferritinémies en médecine interne. In Diagnostics Difficiles en Médecine Interne edited by D. Vital Durand, J. L. Dupond Maloine, 2<sup>ème</sup> édition 1999.
12. Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. Hyperferritinemia. Ann Med Interne 2000; 151 (3):169-177.
13. Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. Still's disease and the virus associated haemophagocytic syndrome. Ann Rheumatol Dis 1985; 44:349-453.
14. Prieur AM, Fischer A, Griselle C. Still's disease and haemophagocytic syndrome. Ann Rheumatol Dis 1985; 44:800.
15. Heaton DC, Muller PW. Still's disease associated with cocksackie infections and haemophagocytic syndromes. Ann Rheumatol Dis 1985; 44:349-453.