



ISSN: 2230-9926

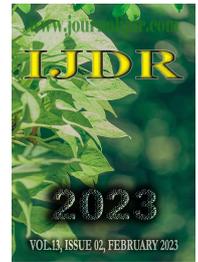
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 02, pp. 61634-61638, February, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.26298.02.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM ATRITE JUVENIL DE ORIGEM IDIOPÁTICA

*¹Lennara Pereira Mota; ²Edina Maria Araújo; ³Antonio Alves de Sousa Filho; ⁴Maria Helena Rezende de Brito Portela; ⁵Francis Aialade Araújo Ferreira; ⁶Eduardo Carvalho Couto; ⁷Nicole Cavalcante dos Santos; ⁸Eudes Rufino da Silveira Filho; ⁹Pedro Luiz Pereira Sales; ¹⁰Ráissila Ribeiro Rodrigues; ¹⁰Denise Layane Reis de Moura; ¹¹João Vitor Messias Esperandio; ¹²Malena Gonçalves Almeida; ¹³Anailda Fontenele Vasconcelos; ¹⁴Andressa Danielly Carneiro Batista; ¹⁵Brenda Steffane Viana Vasconcelos; ¹⁶Monik Cavalcante Damasceno; ¹⁷Jordson Kaique Oliveira Nunes and ¹⁸Maria Pereira de Souza

¹Especialização em Hematologia Clínica e Banco de Sangue pelo Instituto Nacional de Cursos; ²Enfermagem, Centro Universitário INTA – UNINTA; ³Enfermeiro, Universidade Estadual Vale do Acaraú; ⁴Mestre do Departamento Medicina comunitária do Centro de Ciência da Saúde da universidade federal do Piauí; ⁵MEDICINA – UNICEUMA; ⁶Medicina - Centro Universitário UNINOVAFAPI; ⁷Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP/CE) - Enfermeira Residente em Cancerologia; ⁸Centro Universitário - UNINOVAFAPI; ⁹Centro Universitário Christus - Interno de Enfermagem; ¹⁰UNIFACID; ¹¹Instituto Presidente Antônio Carlos Porto Nacional; ¹²Ensp- Fiocruz; ¹³Mestranda em Saúde Pública (UFC); ¹⁴Centro Universitário Unifacid Wyden; ¹⁵Universidade Estadual do Maranhão; Pós-graduada em Cardiologia e Hemodinâmica e em Docência em Ciências da Saúde; ¹⁶Centro Universitário Inta- UNINTA; ¹⁷Curso medicina UNICESUMAR; ¹⁸Novaunesc

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17th January, 2023

Received in revised form

30th January, 2023

Accepted 07th February, 2023

Published online 25th February, 2023

KeyWords:

Sam Syndrome. Rheumatic Disease.

Arthritis. Diagnosis.

*Corresponding author:

Lennara Pereira Mota,

ABSTRACT

MAS is especially described as a secondary complication in children who have certain systemic diseases, and in most cases they are associated with systemic JIA. It is a pathology characterized by several non-specific signs and symptoms, which include: fever, cytopenias, hepatosplenomegaly with hepatic dysfunction and neurological alterations, among others. Due to the difficulty in the diagnosis and treatment of this pathology, it was verified the importance of analyzing through scientific publications the relationship between Macrophage Activation Syndrome and Idiopathic Juvenile Rheumatoid Arthritis. This is a qualitative literature review that is based on scientific production from scientific studies already published between the years 2007 to 2022. MAS is a worrying complication, which, among rheumatic diseases, most commonly affects patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. It is characterized by fever, hepatosplenomegaly, cytopenias, liver dysfunction, hemorrhagic diathesis and neurological symptoms, expressing itself in a heterogeneous syndrome, which unfortunately makes its detection difficult. The presence of macrophages phagocytosing hematopoietic cells in the liver, spleen, bone marrow or lymph node can confirm the diagnosis. It is necessary to seek new ways of diagnosing these patients, since the complication has unspecific signs and symptoms common in other pathologies, the constant search for new treatments through clinical studies is essential in order to increase the quality and life expectancy of these patients.

Copyright©2023, Lennara Pereira Mota et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Lennara Pereira Mota; Edina Maria Araújo; Antonio Alves de Sousa Filho; Maria Helena Rezende de Brito Portela; Francis Aialade Araújo Ferreira et al. 2023. "Síndrome de ativação macrofágica e sua associação com artrite juvenil de origem idiopática", *International Journal of Development Research*, 13, (02), 61634-61638.

INTRODUCTION

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é um termo que engloba todos os tipos de artrite que possui início antes dos 16 anos, com duração maior que seis semanas e de causa não conhecida (Maliki; Sztajnbock, 2016). As principais manifestações extra articulares das AIJ incluem febre que apresenta-se de forma persistente, comprometimento nutricional, rash cutâneo, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia,

psoríase, uveíte, serosite, pericardite, retardo do crescimento e puberdade tardia, dentre outras. Tais achados ampliam as possibilidades de diagnóstico diferencial (Leal et al., 2020). A hemofagocitose reativa ou síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma complicação rara em doenças inflamatórias sistêmicas, sendo potencialmente fatal através da produção maciça de citocinas pró-inflamatórias que levam as manifestações clínicas, resultando frequentemente em falência de múltiplos órgãos. O quadro clínico

baseia-se principalmente em febre, aumento do fígado e baço, pancitopenia, linfadenopatia, envolvimento neurológico e coagulopatias (Carvalho *et al.*, 2008). A Síndrome de ativação macrofágica (SAM) é conhecida como um tipo de Hemofagocitose Linfohistiocítica (HLH), que pode apresentar-se de forma primária ou secundária. Na forma primária, ocorre falha no controle da ativação de células T e células NK, levando a produção de forma descontrolada de citocinas que leva a uma excessiva ativação e invasão de tecidos por linfócitos T e macrófagos. Nos casos secundários, como ocorre na AIJ sistêmica, à tempestade de citocinas e hemofagocitose de células sanguíneas causadas pelos macrófagos CD163 são os causadores das manifestações clínicas e laboratoriais da HLH (Maliki; Sztajnbock, 2016). O HLH secundário (SAM) encontra-se relacionado à pacientes com doença subjacente, que pode ser de natureza infecciosa, reumatológica, maligna, metabólica ou imunológica (imunodeficiências hereditárias e adquiridas) (Correia, 2019). A SAM é descrita especialmente como uma complicação secundária em crianças que apresentam certas doenças sistêmicas, e na maioria dos casos são associados à AIJ sistêmica.

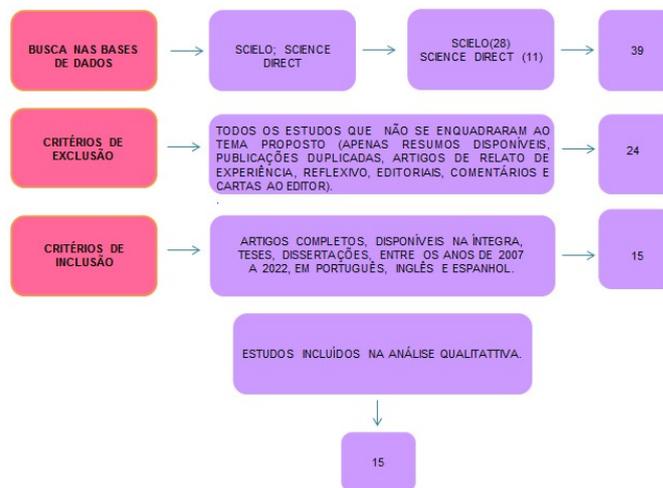
A forma sistêmica da AIJ, conhecida anteriormente como ARJ sistêmica pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR) e por artrite crônica juvenil sistêmica pelos critérios da Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR), é caracterizada pela presença de artrite em uma ou mais articulações que está associada à febre diária acima de 39°C por um período mínimo de 15 dias, e apresenta pelo menos uma dessas manifestações: exantema reumatóide, adenomegalia generalizada, pericardite, pleurite, hepatomegalia e/ou esplenomegalia (Rosa *et al.*, 2007). Trata-se de uma patologia caracterizada por diversos sinais e sintomas pouco específicos, que englobam: febre, citopenias, hepatoesplenomegalia com disfunção hepática e alterações neurológicas, entre outras. A evidência de hemofagocitose, que são macrófagos ativados que fagocitam eritrócitos, leucócitos, plaquetas e as suas células precursoras, podem ser visualizados no aspirado de medula óssea, gânglios linfáticos ou baço é um achado pouco sensível, estando ausentes muitas vezes nas fases iniciais da complicação; e também é pouco específico, pois pode ser encontrado igualmente em doenças infecciosas e autoimunes, pós-transfusões sanguíneas e na falência de medula óssea (Correia, 2019). A síndrome de ativação macrofágica é uma complicação comum na artrite idiopática juvenil, é grave e fatal, onde apresenta produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias. É uma doença com sinais e sintomas inespecíficos, e conseqüentemente possui difícil diagnóstico. Devido à dificuldade no diagnóstico e tratamento dessa patologia, verificou-se a importância de analisar através de publicações científicas a relação entre a Síndrome de ativação macrofágica e a Artrite Reumatóide Juvenil idiopática.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo que se baseia na produção científica a partir de estudos científicos já publicados. A busca pelos textos foi realizada a partir das seguintes palavras-chaves: “Síndrome de Sam”; “Doença Reumática”; “Artrite” e “Diagnóstico” na plataforma Scientific Electronic Library Online, Science Direct e dissertações e teses. Os critérios de inclusão foram pesquisas científicas publicadas de 2007 a 2022, publicados no idioma português, inglês e espanhol, que atendiam ao problema da pesquisa: Qual a relação entre a Síndrome de Sam e a Artrite Reumatóide Juvenil de origem idiopática? Os critérios de exclusão foram trabalhos científicos com apenas resumos disponíveis, publicações duplicadas, artigos de relato de experiência, reflexivo, editoriais, comentários e cartas ao editor. A partir do problema de pesquisa foram selecionados artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais escolhidos a partir de levantamento realizado por meios dos descritores na biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online, Science Direct e dissertações e teses. Os artigos foram selecionados para leitura e foram incluídos na análise quantitativa artigos que se enquadravam no tema proposto do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 ilustra os resultados deste trabalho que foram obtidos através da análise qualitativa de publicações sobre a associação entre a síndrome de ativação macrofágica e a artrite reumatóide juvenil idiopática nas bases de dados Scientific Electronic Library Online e Science Direct.



Fonte: (Mota *et al.*, 2022).

Figura 1. Fluxograma que apresenta o processo de seleção das publicações sobre a relação entre síndrome de sam e artrite reumatóide juvenil idiopática, Teresina, Brasil, 2022

Os resultados deste trabalho foram obtidos através da análise qualitativa de publicações sobre a associação entre a síndrome de ativação macrofágica e a artrite reumatóide juvenil idiopática encontrados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online e Science Direct obtendo 28 artigos na Scielo e 11 artigos no Science Direct. Foram excluídos 19 artigos da Scielo e 05 do Science Direct por não se enquadrarem no tema proposto. Foram incluídos na análise qualitativa 09 artigos da Scielo e 06 artigos do Science Direct entre os anos de 2007 a 2022. De acordo com a pesquisa realizada nas bases de dados, foi possível listar os principais títulos, objetivos e conclusões dos estudos publicados na literatura, utilizados neste trabalho conforme o Quadro 1. A AIJ trata-se de um problema crônico que apresenta variadas formas, que pode ter uma remissão de forma espontânea ou até mesmo ser refratária ao tratamento. O termo AIJ refere-se a um grupo de patologias com diferentes sinais e sintomas, em que a causa acredita-se ser genética associada a fatores ambientais, e provenientes de doenças autoimunes entre outras) o que colabora para a apresentação heterogênea de tais doenças. A Liga Internacional de Associações para a Reumatologia (ILAR) dispõe de uma classificação aceita de forma mundial, segundo a qual a AIJ pode apresentar-se em sete diferentes categorias, que variam de acordo com os sintomas clínicos articulares e extra articulares, história clínica e alterações laboratoriais, considerando sobretudo os seis primeiros meses da doença (Leal *et al.*, 2020). Geralmente, a AIJ causa alteração na função motora e psicológica do paciente. Os principais objetivos no tratamento desta doença são o alívio da dor, a remissão da atividade da doença, a correção da função motora, além de possibilitar o crescimento e desenvolvimento normais e o aumento da qualidade de vida do paciente. Se não houver tratamento, a doença pode persistir até a idade adulta e causar morbidade significativa em longo prazo. Os principais biomarcadores aplicados no diagnóstico e prognóstico são os anticorpos anti-nucleares (FAN) e o Fator Reumatóide (FR), sendo o primeiro marcador de desenvolvimento de uveíte crônica, e o segundo, quando positivo, marcador de pior prognóstico e envolvimento articular grave, com granderisco para o desenvolvimento de deformações (Maliki; Sztajnbock, 2016; Marsh *et al.*, 2017).

Quadro 1. Principais títulos, objetivos e conclusões dos artigos utilizados na pesquisa, Teresina, Brasil, 2022

AUTORES /ANO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Maliki; Sztajn bok, 2016.	Artrite Idiopática Juvenil: Atualização.	O objetivo deste artigo é abordar os conceitos mais atuais acerca do diagnóstico e terapêutica da doença.	A AIJ é uma doença ainda não totalmente conhecida, e critérios diagnósticos provavelmente serão modificados com a aquisição de novos conhecimentos, principalmente no que se refere ao subtipo sistêmico.
Leal <i>et al.</i> , 2020.	Manifestações Extra-Articulares Da Artrite Idiopática Juvenil: Relato De Caso.	O presente trabalho é um estudo descritivo do tipo Relato de Caso, utilizando-se de informações obtidas através da análise do prontuário médico da paciente e o decorrer da história clínica que contribuíram para o diagnóstico desta doença.	Considerando os principais sinais e sintomas da AIJ, pode-se dizer que a paciente apresentou um quadro clássico da doença, com um padrão febril e lesões cutâneas correspondentes com a literatura. O padrão laboratorial também mostrou-se condizente, com provas inflamatórias e sistema complemento aumentados, tendo sido descartadas pelos demais exames as principais patologias que fazem diagnóstico diferencial com a AIJ, como a febre reumática.
Rosa <i>et al.</i> , 2007.	Síndrome de ativação macrofágica após uso de Leflunomida em paciente com doença de Still do adulto: relato de caso.	Descrevemos um caso de SAM com acometimento renal de evolução desfavorável associada ao uso de leflunomida em paciente com doença de Still do adulto.	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.
Carvalho <i>et al.</i> , 2008.	Síndrome de Ativação Macrofágica em Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.	Relatar um caso de LESJ que evoluiu com SAM precipitada por infecção e infarto esplênico, com desfecho fatal.	A revisão do desfecho sugere a SAM precipitada por infecção e sobreposta a atividade inflamatória do lúpus com febre persistente, citopenias, disfunção hepática, hepatomegalia e esplenomegalia, como efeitos do excesso de produção de citocinas. Os anticorpos anticardiolipina podem ter tido papel precipitante na coagulopatia, que resultou infarto esplênico e choque hemorrágico.
Tavares <i>et al.</i> , 2015.	Síndrome de ativação macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica.	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.	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.
Magalhães, 2019.	Síndrome de ativação macrofágica.	Neste trabalho apresenta-se o caso de um adolescente de 16 anos com um quadro de febre prolongada e alterações laboratoriais compatíveis com MAS, no contexto de uma primeira manifestação de sJIA que surge na sequência de infecção respiratória sob antibioticoterapia.	Identificou-se um quadro de hipersensibilidade à vancomicina que, embora não se possa considerar como fator desencadeante isolado, poderá ter contribuído para o desenvolvimento de MAS.
De Oliveira <i>et al.</i> , 2015.	Síndrome hemofagocítica como diagnóstico diferencial na unidade de emergência.	No presente relato discutiremos detalhes de um caso de um paciente masculino de 74 anos, previamente hígido, admitido no pronto socorro do HC/FMUSP com queixa de febre diária de 39o C há 2 meses, associada a emagrecimento de aproximadamente 15kg, sudorese noturna, astenia e fraqueza.	O reconhecimento precoce dessa rara patologia é muito importante, uma vez que está associada a condições de base de alta gravidade, nas quais intervenções terapêuticas precoces são fundamentais para um desfecho clínico favorável.
Júnior <i>et al.</i> , 2011.	Síndrome hemofagocítica. Relato de caso.	O objetivo deste estudo foi discutir um caso desta síndrome, revisando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.	A SHF reativa é uma condição pouco comum, nas quais as principais associações que devem ser lembradas e pesquisadas são os vírus e neoplasias hematológicas malignas. Está relacionada com uma alteração do sistema imunológico, envolvendo uma ativação de linfócitos e macrófagos.
Correia, 2019.	Síndrome Hemofagocítica em idade pediátrica: novas perspectivas no diagnóstico e terapêutica.	Esta revisão tem como principal objetivo alertar para o reconhecimento desta doença, ainda subdiagnosticada, cujo prognóstico depende da instituição precoce do tratamento, uma vez que na ausência dele, tem um curso rapidamente fatal.	O HLH constitui um desafio de diagnóstico e o seu reconhecimento está provavelmente aquém da sua verdadeira incidência. Deste modo, este trabalho foi desenvolvido como forma de sensibilização para esta patologia, das suas nefastas consequências e possíveis alternativas terapêuticas.
Jordan <i>et al.</i> , 2011.	Como eu trato a linfocitose hemofagocítica.	Aqui, revisamos as manifestações clínicas e os padrões de HLH e descrevemos nossa abordagem para o diagnóstico e terapia para esta condição indescritível e potencialmente letal.	O início imediato da imunoterapia é essencial para a sobrevivência, mas o diagnóstico oportuno pode ser um desafio devido à raridade da LHH, sua apresentação variável e o tempo necessário para realizar testes diagnósticos. A terapia é complicada pelo curso clínico dinâmico, alto risco de morbidade relacionada ao tratamento e recorrência da doença.
Nandhakumaret <i>et al.</i> , 2020.	Linfocitose hemofagocítica em crianças	Estudar o perfil de crianças com Linfocitose Hemofagocítica (LHH) em um hospital terciário infantil.	Identificar HLH precocemente e gerenciá-lo representa um desafio significativo. O reconhecimento imediato e o início da terapia imunossupressora são extremamente importantes para o melhor resultado; daí a necessidade de alta suspeição clínica e investigação estruturada, incluindo estudos imunológicos e genéticos.

.....Continue

Wang; Wang, 2017.	Tratamento da linfocitose hemofagocítica.	Este artigo revisou os avanços recentes no tratamento de HLH.	Os resultados preliminares mostraram que algumas novas abordagens para HLH refratária potencialmente melhorariam o resultado da doença fatal.
Wysocki, 2017.	Comparação da linfocitose hemofagocítica em pacientes pediátricos e adultos.	Procuramos destacar semelhanças e diferenças entre HLH pediátrico e adulto, lacunas de conhecimento e áreas de pesquisa ativa.	A otimização dos critérios de diagnóstico para detecção precoce pode beneficiar crianças e adultos. Padronizar abordagens de tratamento em adultos será mais difícil devido à variabilidade no desencadeamento de doenças, mas uma abordagem mais padronizada ou algorítmica provavelmente será benéfica. Mais pesquisas sobre o papel das mutações unialélicas e hipomórficas em adultos são necessárias para entender o tratamento e as implicações prognósticas.
Marsh <i>et al.</i> , 2017.	Terapia de resgate para linfocitose hemofagocítica refratária: uma revisão da experiência publicada.	Nesta revisão, resumimos a experiência publicada de quatro terapêuticas relatadas para o uso de pelo menos dois pacientes com HLH refratário a dexametasona e etoposídeo ou metilprednisolona e ATG.	Aproximadamente, 25-50% dos pacientes com LHH não atingem a remissão com regimes estabelecidos que incluem dexametasona e etoposídeo, ou metilprednisolona e globulina antitumoral (ATG). Alguns desses pacientes podem necessitar de abordagens terapêuticas de resgate ou alternativas. Há uma escassez de literatura sobre terapias de resgate eficazes para pacientes com LHH refratária.
Yokota <i>et al.</i> , 2015.	Síndrome de Ativação de Macrófagos em Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica em Tratamento com Tocilizumabe.	Identificar a síndrome de ativação macrofágica (MAS) em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em tratamento com tocilizumabe (TCZ) e confirmar alterações de marcadores laboratoriais e respostas ao tratamento em pacientes com MAS recebendo TCZ.	Esses resultados sugerem que as características clínicas/laboratoriais no curso da SAM parecem ser semelhantes entre os pacientes, independentemente de o TCZ ser administrado. Semelhanças no fundo fisiopatológico de MAS e EB-VAHS também foram sugeridas.

A Síndrome de Ativação Macrofágica tem sido associada ao surgimento da AIJ e ocorre em pelo menos 7 a 13% dos pacientes, podendo ser subclínica ou apresentar-se de forma leve em 30 a 40% dos casos, tendo sua fisiopatologia relacionada à constante ativação de macrófagos e linfócitos T. Sugere-se que a etiopatogenia da SAM está correlacionada a um defeito hereditário da imunorregulação, predispondo a uma resposta acentuada a agentes desencadeantes específicos, como os vírus, doenças autoimunes, imunodeficiências e drogas. Esta síndrome, quando coexistem com a AIJ, apresenta-se como uma complicação grave, onde inúmeras vezes, oferece risco de vida ao paciente (Leal *et al.*, 2020; Yokota *et al.*, 2015). A síndrome hemofagocítica ou síndrome de SAM é uma patologia que tem como característica principal a proliferação não maligna de histiócitos, possuindo atividade hemofagocítica exacerbada. Este transtorno está associado com distúrbio citotoxicidade celular e também com o gene da perforina, uma proteína envolvida na ativação de macrófagos. Sua incidência ainda não é muito conhecida, pois a maioria dos casos são subdiagnosticados (Júnior *et al.*, 2011).

A SAM é uma forma secundária de linfocitose hemofagocítica (HLH) que complica doenças auto inflamatórias e reumatológicas. É caracterizada por hiperestimulação do sistema imune, com ativação e proliferação de linfócitos T e macrófagos e produção de tempestade de citocinas. Pela sua gravidade e probabilidade de progressão para falência multissistêmica, esta complicação exige um reconhecimento e instituição de terapêutica precoce. Encontra-se relacionada com mais frequência à artrite idiopática juvenil sistêmica, podendo acompanhar agudizações, pode surgir também associada à terapêutica da doença de base ou na consequência de intercorrências médicas, entre elas quadros infecciosos e reações medicamentosas (Magalhães, 2019). A SAM é uma complicação rara, contudo grave e potencialmente fatal, que ocorre em doenças inflamatórias sistêmicas, especialmente na AIJ. A prevalência e incidência da SAM ainda são desconhecidas e, apesar de ser considerada rara, é certamente mais frequente do que se acredita. É uma alteração do sistema fagocitário mononuclear

definido por proliferação generalizada de histiócitos com marcada hemofagocitose e que, clinicamente, manifesta-se por alterações hepáticas, hematológicas (citopenia e distúrbio da coagulação) e neurológicas (irritabilidade e coma) (Rosa *et al.*, 2007; Jordan *et al.*, 2011). A SAM é uma complicação preocupante, que, entre as doenças reumáticas, acomete mais comumente pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica. Caracteriza-se por febre, hepatoesplenomegalia, citopenias, disfunção do fígado, diátese hemorrágica e sintomas neurológicos, expressando-se em uma síndrome heterogênea, o que dificulta infelizmente sua detecção. A presença de macrófagos fagocitando células hematopoiéticas no fígado, no baço, na medula óssea ou no linfonodo pode confirmar o seu diagnóstico (Tavares *et al.*, 2015; Wysocki, 2017). Nesta síndrome ocorre disfunção de células NK (natural killer) e células T citotóxicas. Os sistemas envolvidos na proteína perforina estão relacionados com a regulação imunológica, com a quebra osmótica de grânulos de neutrófilos e células NK. As mutações nos genes da perforina determinam alterações imunorregulatórias e resposta anormal de células T aos agentes etiológicos desconhecidos, levando a hemofagocitose Linfocítica. A ativação macrofágica pode acontecer também devido a infecções sistêmicas, imunodeficiências, doenças linfoproliferativas e autoimunes. Entre estas doenças, a artrite idiopática juvenil sistêmica é a mais frequentemente retratada durante a apresentação e no curso da doença. Não existe ainda infelizmente protocolo terapêutico padronizado, mas reconhece-se atualmente que o tratamento precoce com altas doses de metilprednisolona por via parenteral e ciclosporina A influenciam no prognóstico em relação à doenças autoimunes. Entre outros tratamentos compreendem o etoposídeo, a imunoglobulina intravenosa, a ciclofosfamida, a plasmaférese e o etanercepte, bem como os antagonistas anti-IL1-beta, que foram recentemente descritos (Carvalho *et al.*, 2008; Nandhakumar *et al.*, 2020). O achado característico de SAM é a presença de numerosos macrófagos bem diferenciados, fagocitando células sanguíneas no mielograma. Toda via, a sua não realização ou a ausência de alterações na medula óssea não invalida o diagnóstico, uma vez que a positividade depende do tempo em que o aspirado medular foi

realizado, podendo estar ausente nas fases iniciais da doença. As manifestações que acontecem na SAM são explicadas pela ativação macrofágica que, liberando proteases, ativam o plasminogênio, que irão formar plasmina, irá ocorrer à degradação da fibrina, desencadeando fibrinólise e coagulação intravascular disseminada. A grande produção de citocinas pode ser a responsável pela maioria das alterações hepáticas, hematológicas e cerebrais (Rosa *et al.*, 2007). Caracteriza-se de forma clínica por febre elevada persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, disfunção hepática, coagulopatia, exantema e ainda encefalopatia e um quadro sepsis-like, que podem ser explicadas pela grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias em circulação, como o INF-g, IL-1, IL-6 e TNF-a. As alterações laboratoriais comuns incluem pancitopenia, altos níveis de ferritina, enzimas hepáticas, LDH, triglicerídeos, CD25 solúvel, CD163 solúvel, D-dímeros, prolongamento do tempo de protrombina (PT) e do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT), bem como hipofibrinogenemia (Magalhães, 2019). A Síndrome hemofagocítica é uma doença que apresenta hiperativação do sistema imunológico, marcada por sinais e sintomas decorrentes de intensa inflamação sistêmica. Essa síndrome está relacionada a uma predisposição à imunodeficiência, bem como a presença de ativação imune aumentada ou de uma resposta imune anormal. O quadro clínico-laboratorial engloba a função diminuída ou até mesmo ausente das células NK, febre, esplenomegalia e/ou hepatomegalia, elevação da ferritina (ou do sCD25 - cadeia alfa do receptor de IL-2), citopenias variadas, diminuição do fibrinogênio, aumento de triglicérides, imagens de hemofagocitose em biópsia de tecido do sistema reticulo-endotelial ou de aspirado/ biópsia de medula óssea, além de hepatite e comprometimento do sistema nervoso central. Em sua forma primária é uma síndrome predominantemente pediátrica (cuja apresentação congênita é a linfocitose hemofagocítica hereditária), toda via, pode ser diagnosticada em todas as faixas etárias, até os 70 anos, em sua forma secundária, com certo predomínio no sexo masculino (De Oliveira *et al.*, 2015). Por ser um quadro inespecífico, que apresenta grande variabilidade interindividual, pode ser confundido com uma série de outras patologias clínicas que se expressam com um quadro febril arrastado (infecções, neoplasias e outras doenças auto-inflamatórias e autoimunes), levando a demora no diagnóstico, e consequentemente agravamento do estado clínico e aumento da morbidade e mortalidade associadas (Magalhães, 2019). A taxa de mortalidade sem tratamento na doença ainda não encontra-se bem definida, mas estima-se que seja de 50 a 75%. Desta maneira, é de extrema importância o diagnóstico precoce e o rápido início de tratamento, com o objetivo principal de suprimir a hiperinflamação e o controlar a doença subjacente (Correia, 2019; Wang; Wang, 2017).

CONCLUSÃO

A síndrome de ativação macrofágica é uma complicação que pode estar presente na artrite idiopática juvenil. É uma complicação grave e que pode ser fatal, apresenta sinais e sintomas inespecíficos, o que infelizmente dificulta no diagnóstico e consequentemente no tratamento desses pacientes. A hiperinflamação causada por esta síndrome através da produção de substâncias pró-inflamatórias podem levar a um quadro de falência multissistêmica, sendo de extrema importância o diagnóstico precoce e tratamento da complicação e da doença subjacente. É necessário buscar novas formas de diagnosticar esses pacientes, visto que a complicação apresenta sinais e sintomas inespecíficos e comuns em outras patologias, a busca constante de novos tratamentos através de estudos clínicos é essencial, a fim de aumentar a qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Carvalho, S. M. D., Silva, J. H. D. A., Sato, J. D. O., Domingues, M. A. C., & Magalhães, C. S. (2008). Síndrome de ativação macrofágica em paciente com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 48, 249-252.
- Correia, M. S. R. (2019). *Síndrome hemofagocítica em idade pediátrica: novas perspectivas no diagnóstico e terapêutica* (Doctoral dissertation).
- De Oliveira, F. R., Del Frari, H. S., Brandão, A. A. G. S., & Lage, L. A. D. P. C. (2015). Síndrome hemofagocítica como diagnóstico diferencial na unidade de emergência. *Revista de Medicina*, 94, 41-41.
- Jordan, M. B., Allen, C. E., Weitzman, S., Filipovich, A. H., & McClain, K. L. (2011). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118(15), 4041-4052.
- Júnior, I. R., Petrovicz, J., Nocera, V. B., de Vasconcelos, C. N., Fouani, M. M., Lopes, G. L., & Pedri, L. E. (2011). Síndrome hemofagocítica. Relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de*, 9(5), 382-8.
- Leal, T. A. R., de Sousa, C. R., Valadão, J. V. F., dos Santos, L. R., Teixeira, L. R. N., Nissan, I. N., & Santos, L. E. C. (2020). Manifestações Extra-Articulares Da Artrite Idiopática Juvenil: Relato De Caso. *Brazilian Journal of Development*, 6(11), 85948-85957.
- Magalhães, R. T. D. F. E. D. (2019). *Síndrome de ativação macrofágica* (Doctoral dissertation).
- Maliki, A. D., & Sztajn bok, F. R. (2016). Artrite idiopática juvenil: atualização. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)*, 15(2), 140-145.
- Marsh, R. A., Jordan, M. B., Talano, J. A., Nichols, K. E., Kumar, A., Naqvi, A., & Histocyte Society Salvage Therapy Working Group. (2017). Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the published experience. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(4), e26308.
- Nandhakumar, D., Loganatha, A., Sivasankaran, M., Sivabalan, S., & Munirathnam, D. (2020). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(7), 526-531.
- Rosa, D. J. D. F., Nogueira, C. M., Bonfante, H. D. L., Machado, L. G., Rodrigues, D. D. O. W., Fernandes, G. C., & Oliveira, R. B. D. (2007). Síndrome de ativação macrofágica após uso de Leflunomida em paciente com doença de Still do adulto: relato de caso. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47, 219-222.
- Tavares, A. C. F. M. G., Ferreira, G. A., Guimarães, L. J., Guimarães, R. R., & Santos, F. P. S. T. (2015). Síndrome de ativação macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55, 79-82.
- Wang, Y., & Wang, Z. (2017). Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Current Opinion in Hematology*, 24(1), 54-58.
- Wysocki, C. A. (2017). Comparing hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric and adult patients. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 17(6), 405-413.
- Yokota, S., Itoh, Y., Morio, T., Sumitomo, N., Daimaru, K., & Minota, S. (2015). Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab. *The Journal of rheumatology*, 42(4), 712-722.
