

## Doença de Still com Síndrome de Ativação Macrofágica: um relato de caso

### Still's disease with Macrophage Activation Syndrome: a case report

DOI:10.34119/bjhrv7n1-163

Recebimento dos originais: 08/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

#### **Ana Paula Camargos Araújo**

Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)

Endereço: SMHS, Área Especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: anaraujocamargos@gmail.com

#### **Jamille Nascimento Carneiro**

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)

Endereço: SMHS, Área Especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: Jamillecarneiro@yahoo.com.br

#### **Lucas de Oliveira Silva Santana**

Residente em Reumatologia

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)

Endereço: SMHS, Área Especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: Lucasantana@gmail.com

#### **Andressa Gabrielle Moreira**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SMHS, Área Especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: agmandressa@gmail.com

#### **Julia Dourado Paiva**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)

Endereço: SMHS, Área Especial, Q. 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: judouradopaiva\_01@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A Doença de Still é uma condição inflamatória sistêmica rara, de etiologia desconhecida, que atinge principalmente jovens. Cursa com a tríade: febre, erupção cutânea maculopapular e artrite ou artralgia. Seu diagnóstico é clínico, geralmente de exclusão durante a investigação de febre de causa não conhecida. O tratamento consiste no controle da atividade inflamatória, tendo os corticoides como primeira linha. **Objetivo:** Apresentar os elementos envolvidos na Doença de Still, com enfoque nos marcadores biológicos para o diagnóstico precoce e, além disso, analisar os desafios do tratamento e do manejo das complicações. **Métodos:** O relato foi feito com autorização do paciente por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, bem como em conformidade com regras do comitê de ética do hospital. Realizado a coleta de dados do prontuário eletrônico, e analisado os fatores de risco,

investigações propostas e tratamento realizado. Resultados: Paciente de 17 anos, feminina, com quadro de febre alta, poliartralgia e rash cutâneo. Exames laboratoriais evidenciaram elevada atividade inflamatória e tomografia computadorizada de tórax mostrou alterações pulmonares. Após exclusão de outras causas, estabeleceu-se o diagnóstico de Doença de Still com Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM). Foi realizado manejo inicial com corticosteróides, com resposta parcial, necessitando do uso de imunobiológico para resposta satisfatória. Conclusão: A Doença de Still é uma condição rara com difícil diagnóstico. A análise de marcadores biológicos pode auxiliar na identificação da doença, prevenindo evoluções de mau prognóstico, como a SAM. Ainda, vale ressaltar o desafio do manejo devido a falta de protocolos terapêuticos.

**Palavras-chave:** doença de Still, Síndrome de Ativação Macrofágica, Síndrome Febril.

### Abstract

Introduction: Still's Disease is a rare systemic inflammatory condition, of unknown etiology, which mainly affects young people. Triad course: fever, maculopapular rash, and arthritis or arthralgia. Its diagnosis is clinical, usually of exclusion during investigation of fever of unknown cause. Treatment consists of controlling inflammatory activity, with corticosteroids as the first line. Objective: To present the elements involved in Still's Disease, focusing on biological markers for early diagnosis and, in addition, to analyze the challenges of treatment and management of complications. Methods: The report was made with the patient's authorization through the Free and Informed Consent Term, as well as in accordance with the rules of the ethics committee of the hospital. Data collection from the digital medical record was carried out, and risk factors were analyzed, investigations proposed and treatment carried out. Results: A 17-year-old female patient with high fever, polyarthralgia and skin rash. Laboratory tests showed high inflammatory activity and computed tomography of the chest showed pulmonary changes. After excluding other causes, the diagnosis of Still's disease with Macrophage Activation Syndrome (MAS) has been established. Initial management with corticosteroids was performed, with partial response, requiring the use of immunobiologic therapy for satisfactory response. Conclusion: Still's disease is a rare condition with difficult diagnosis. The analysis of biological markers can help in the identification of the disease, preventing poor prognostic evolutions, such as SAM. Also, it is worth highlighting the challenge of handling due to the lack of therapeutic protocols.

**Keywords:** Still's disease, Macrophage Activation Syndrome, Febrile Syndrome.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Still é uma condição inflamatória sistêmica rara de etiologia desconhecida (2, 10). Possui incidência e prevalência estimada entre 0,16-0,62 e 0,73-6,7 casos a cada 100.000 indivíduos, respectivamente. Afeta principalmente adultos jovens com idade entre 30 e 45 anos, tendo uma distribuição bimodal com primeiro pico entre 16 e 25 anos e segundo pico entre 36 e 46 anos. (3). A doença cursa com a tríade: febre alta maior que 39°C, erupções cutânea maculopapular cor de salmão e artrite ou artralgia e possui três padrões de evolução: monocíclico, policíclico e articular crônico (6, 7).

A febre é o sintoma mais predominante e normalmente precede as demais manifestações, cursa com 2 picos diários, tendo resolução dentro de algumas horas. É comum o relato de faringite coincidente com esse período, diminuindo à medida que a febre regride. O rash cutâneo é transitório e não pruriginoso, localizado no tronco e extremidades proximais, frequentemente observado durante os episódios febris (3). O envolvimento articular normalmente inicia-se leve e localizado, podendo piorar com a evolução da doença, passando a ser grave e poliarticular (4). Esses pacientes normalmente podem ser divididos em dois padrões de manifestação: Subtipo semelhante à Artrite Reumatoide (AR), no qual o envolvimento articular é predominante e semelhante ao padrão clássico da AR e o Subtipo Não-AR, em que há um predomínio de manifestações de inflamação sistêmica como a febre e a erupção cutânea (5).

O diagnóstico é clínico e de exclusão, usualmente durante a investigação de um paciente com febre de origem desconhecida (3). Diante disso faz necessário descartar causas infecciosas, neoplásicas e outras doenças inflamatórias, realizando o rastreio infeccioso por sorologias, descartando infecções e neoplasias por exames de imagem, afastando doenças linfoproliferativas pelo mielograma e solicitando as provas reumatológicas. O uso dos Critérios de Yamaguchi é usual na prática clínica, em que há seleção desses pacientes ao considerar achados clínicos e laboratoriais, alcançando uma sensibilidade de 96,2% e uma especificidade de 92,1% (11). Cabe dizer que o laboratório da Doença de Still não apresenta achados específicos, mas sim um conjunto de alterações típicas de condições inflamatórias como a elevação dos reagentes de fase aguda e elevação da ferritina sérica. (1). A presença de artralgia, hiperferritinemia, dor de garganta e neutrofilia favorece a suspeita de Doença de Still em paciente com febre de origem indeterminada (3).

O tratamento consiste no controle da atividade inflamatória, tendo os corticosteróides como primeira linha, porém Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DMARDs) podem ser associadas como poupadoras de corticoide. A falta de resposta a essa terapia conjunta configura em um estado refratário, fazendo necessário a utilização de imunobiológicos. (1).

Pacientes com Doença de Still podem apresentar complicações graves como a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), caracterizada por uma tempestade de citocinas e uma ativação incontrolável de macrófagos (8). Essa condição cursa com uma alteração no padrão da febre, passando de intermitente para contínua, associada a hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, disfunção hepática e aumento dos níveis de ferritina (3, 4). Possui uma prevalência estimada de 10-19% em paciente com Doença de Still e taxa de mortalidade de 10-20%, o que alerta para necessidade de identificação precoce e uma intervenção imediata. Atualmente há uma ausência

de protocolos de tratamento eficazes para SAM, mas sugere-se eliminação de possíveis gatilhos associada a terapias de suporte e supressão da resposta inflamatória com medicação como DMARDs e biológicos. (12)

Dessa forma, tem-se como objetivo, ao relatar este caso, identificar e analisar os elementos envolvidos na Doença de Still, com enfoque nos marcadores biológicos para o diagnóstico precoce. E, além disso, evidenciar os desafios do tratamento e do manejo das complicações pela falta de protocolos instituídos.

## 2 RELATO DE CASO

Paciente, 17 anos, sexo feminino, natural do Maranhão, previamente hígida, com relato de que há 8 meses iniciou quadro de odinofagia, associada à febre alta e adenomegalia cervical, sendo tratada inicialmente com antibioticoterapia na época. Porém, persistiu com febre, e evoluiu com poliartralgia migratória, além de mialgia difusa, náuseas e vômitos recorrentes, astenia, rash cutâneo, alopecia difusa e perda ponderal de 10 Kg. Foi identificado elevação de provas de atividade inflamatórias, leucocitose sem desvio à esquerda e anemia com padrão de doença crônica., mais uma vez foi realizado tratamento com vários antibióticos, dentre eles, clindamicina por 35 dias, por suspeita de psoite (coleção em ileopsoas à direita evidenciada em RNM e corticoterapia em dose imunossupressora (1 mg/kg/ dia) por 3 meses, com melhora efêmera. Além disso foi realizada pesquisa para HIV, hepatite B e C, brucelose, Chikungunya, Epstein-Barr, dengue, tuberculose e malária, todas negativas. Foi então iniciada investigação reumatológica, sem conclusão, com FAN, FR, Anti-LA, Anti-Ro, C3 e C4 normais.

A paciente foi encaminhada para um hospital terciário, devido à persistência de quadro febril e ressurgimento de odinofagia, mialgia e prostração. No exame da orofaringe visualizam-se placas esbranquiçadas, sugestivas de monilíase. Apresentava anemia microcítica e hipocrômica (Hb 7.8 mg/dL), leucocitose importante de 43.400 com desvio até metamielócitos, VHS superior a 140, PCR 47, ferritina 10692,63, coombs direto positivo e discreta elevação de transaminases. Realizado tomografias de tórax e abdome total com contraste para rastrear infeccioso, sendo evidenciado moderado derrame pleural bilateral com leve componente cissural associado à esquerda, determinando leve atelectasia compressiva no parênquima adjacente dos lobos inferiores; pequenas consolidações peribroncovasculares na língua e no lobo inferior esquerdo; espessamento liso dos septos interlobulares por edema nos campos médio e inferior de ambos os pulmões; opacidades com atenuação em vidro fosco no segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo, que também deve estar relacionada à edema; pequena área focal hipertransparente no segmento basal posterior do lobo inferior direito,

provavelmente sem maior significado clínico; baço exibindo leve aumento das dimensões (índice esplênico de 609), com parênquima com densidade e realce pelo contraste preservados e pequena área de esclerose focal algo geográfica no aspecto posteromedial e superior da cabeça de ambos os fêmures (osteonecrose?). Ecocardiograma transtorácico com Fração de ejeção de 66%, sugerindo comunicação interatrial tipo *Ostium Secundum* com repercussão hemodinâmica e *shunt* bidirecional, aumento de câmaras direitas, sugerindo disfunção de VD, função ventricular esquerda preservada, SIV retificado e paradoxal. Função diastólica normal. Insuficiências aórtica e mitral discretas. Insuficiência tricúspide discreta a moderada. Dilatação do tronco e ramos da artéria pulmonar. Presença de derrame pleural.

Análise de esfregaço de sangue periférico: Hipocromia (3+), Microcitose (2+) Anisocitose (2+), Policromasia (2+), Aglutinação ,(2+) Acantócitos (1+), Esquizócitos 1,5%, desvio à esquerda até polimorfonucleares, granulações tóxicas (2+), vacúolos (2+), não vistas figuras de hemofagocitose, linfócitos ativados, sem indícios de doença linfoproliferativa.

Novamente paciente antibioticoterapia de amplo espectro, todavia paciente evoluiu com melhora parcial, ainda persistindo com febre, prostração, mialgia e desconforto respiratório leve, dependente da suplementação de oxigênio. Ao exame físico observa-se hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais com persistência de elevação das provas de atividade inflamatórias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e elevação de desidrogenase láctica. Aventa-se como principal hipótese diagnóstica a doença de Still. Inicia-se a corticoterapia com pulsos de metilprednisolona 500 mg/dia por 5 dias, seguidos de prednisona 1 mg/kg/dia.

Realizado mielograma com presença de células anômalas, não visualizado aumento de blastos, células neoplásicas ou parasitas. Porém, constata-se a presença de raras figuras de hemofagocitose. Imunofenotipagem com displasia das linhagens granulocíticas, monocítica e eritrocítica. Realizado novo mielograma com medula óssea com celularidade global não avaliável, com bloqueio maturativo de série granulocítica, aumento de monócitos e macrófagos, linfócitos ativados e figuras de hemofagocitose. Não foram observados parasitas ou células estranhas ao parênquima medular. Exames adicionais de ANCA, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas e anti-CCP não reagentes. Sorologias para Leishmaniose e parvovírus negativas.

Define-se então se tratar de Doença de Still com síndrome de ativação macrofágica. Paciente mantendo febre intermitente diária, associada à exantema rubeoliforme, rendilhado durante episódios febris, náuseas e distensão abdominal. Devido a persistência do quadro clínico, manutenção de hiperferritinemia e PCR elevado, optou-se pelo emprego de

imunoglobulina 2 g/Kg fracionada em cinco dias, porém apresentou melhora temporária e não sustentada. Seguiu-se o uso de Dexametasona 15 mg/dia, mantido por 15 dias, com melhora progressiva. Todavia, somente após a introdução de Tocilizumabe, a paciente teve resposta satisfatória, com melhora de marcadores inflamatórios e sintomas.

### 3 CONCLUSÃO

A Doença de Still, por sua raridade, apresentação inespecífica e etiologia indefinida, provoca um desafio diagnóstico, sendo identificada após exclusão de outras causas (1, 3, 9). Por esse motivo, faz-se necessário analisar e definir marcadores para que seja realizado um diagnóstico e um manejo precoces. Assim, prevenindo complicações, como a SAM, apresentada pela paciente do caso relatado, a síndrome do desconforto respiratório agudo, a hemorragia alveolar difusa, a hepatite fulminante e a coagulação intravascular disseminada (12). Além disso, existe também a dificuldade terapêutica, visto que, a prática médica carece de protocolos de tratamento altamente eficazes para a SAM associada à síndrome do desconforto respiratório agudo (12). O principal obstáculo para o tratamento bem sucedido é o diagnóstico tardio, devido à raridade e a variabilidade clínica da doença (13). O objetivo do tratamento consiste no uso de corticosteroides para controle dos sintomas devido a produção excessiva de citocinas (13, 14).

## REFERÊNCIAS

1. BERTUCCI, Fernanda Sanches et al. Doença de Still do adulto. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 18, n. 2, p. 87-90, 2020.
2. CABANELAS, Nuno et al. Avanços no conhecimento da doença de Still do adulto. *Acta Médica Portuguesa*, v. 24, n. 1, p. 183-192, 2011.
3. EFTHIMIOU, Petros et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2021. p. 858-874.
4. GIACOMELLI, Roberto; RUSCITTI, Piero; SHOENFELD, Yehuda. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *Journal of autoimmunity*, v. 93, p. 24-36, 2018.
5. ICHIDA, Hisae et al. Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: association with low levels of ferritin and interleukin-18. 2014.
6. MARIA, Alexandre Thibault Jacques et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmunity Reviews*, v. 13, n. 11, p. 1149-1159, 2014.
7. MITROVIC, Stéphane; FAUTREL, Bruno. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: new insights from pathophysiology and literature findings. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 12, p. 2633, 2021.
8. RUSCITTI, Piero et al. Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients. *Clinical Rheumatology*, v. 36, p. 2839-2845, 2017.
9. SFRISO, Paolo; BINDOLI, Sara; GALOZZI, Paola. Adult-onset Still's disease: molecular pathophysiology and therapeutic advances. *Drugs*, v. 78, p. 1187-1195, 2018.
10. SUGIYAMA, Takahiro et al. Latent class analysis of 216 patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Research & Therapy*, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2022.
11. TOMARAS, Stylianos et al. Adult-onset Still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. *Journal of clinical medicine*, v. 10, n. 4, p. 733, 2021.
12. WANG, Ran et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clinical rheumatology*, v. 39, p. 2379-2386, 2020.
13. VIEIRA, Karoline Araujo; SOUZA, Gustavo Henrique Gandolfo. Síndrome hemofagocítica: um relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 1, p. 248-255, 2023.
14. ALVES, Alanna Ferreira; ALMEIDA, Marne Rodrigues Pereira. Fisiopatologia da síndrome de ativação macrófaga. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 4, p. 14117-14131, 2023.