

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca



Serviço Medicina 3 – Director de Serviço: Dr. Nuno Bragança

O RARO É RARO, MAS EXISTE...

Sara Vilas-Bôas
Inês Mota
Pedro Lopes

25 de Setembro de 2014

Caso Clínico

27A, ♀

Antecedentes Pessoais:

- **Fenómeno de Raynaud** (com 1 ano de diagnóstico não investigado)
- IO: 0000; sem alterações menstruais
- Sem medicação crónica, hábitos tabágicos ou alcoólicos

História da Doença Actual:

- Febre (9d) + **poliartralgias** (tipo inflamatório)
- **perda ponderal** (30Kg/8M) e **anorexia**
- Medicada em ambulatório sequencialmente com fosfomicina, cefradina e ciprofloxacina por queixas urinárias, com persistência da febre.

Exame objectivo

- Tendencialmente hipotensa
- **Febril (T: 39.4°C)**
- Restante sem alterações

Hb 11,5g/dL NN
L 7900/ μ L(N:82%)
PCR 14mg/dL
Ull: 75 Leuc, Hb+
EcoR: microlitíase renal esq

PNA

↑ PI

CK **547**UI/L
VS **110**

ANA 1/640
(padrão mosqueado)
Anti-RNP +

ORL: **hipoacusia** NS
bilateral provável
etiologia AI/vascular

Capilaroscopia
compatível com
Raynaud secundário
de longa evolução
(conectivite mista?)

D1

Febre

Em D3 de
ciprofloxacina

Ceftriaxone (7d)
com boa resposta
clínica e analítica

24h
Ø
AB

D10

Febre

Culturas sucessivas negativas

Serologias bacterianas e virais negativas

T. Mantoux anérgico (D9)

ETT + ETE + Eco abdominal sem alterações

TC-CTAP: Múltiplas adenomegalias cervicais bilaterais (>17mm)
densificação difusa padrão vidro despolido LSE
2 micronódulos pulmonares
esplenomegália

Biópsia Medula Óssea:
Hemofagócitos

↑ PI

D18

D10

Febre

AGRAVAMENTO CLÍNICO

Bicitopenia
(Hb 8.9g/dL, L 2100/ μ L)
CK 1515UI/L
Ferritina 2686 ng/mL
Triglicéridos 343mg/dL

D29

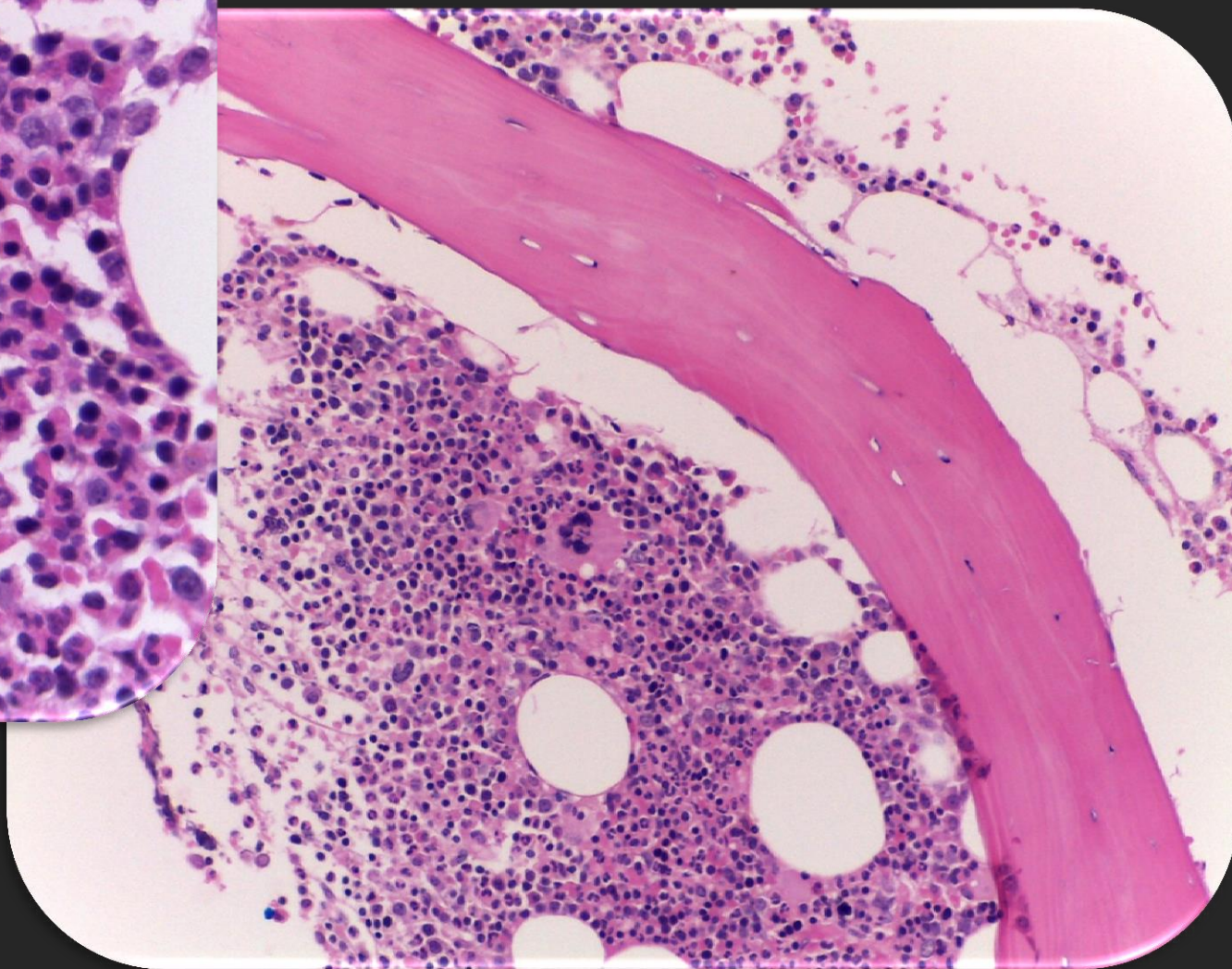
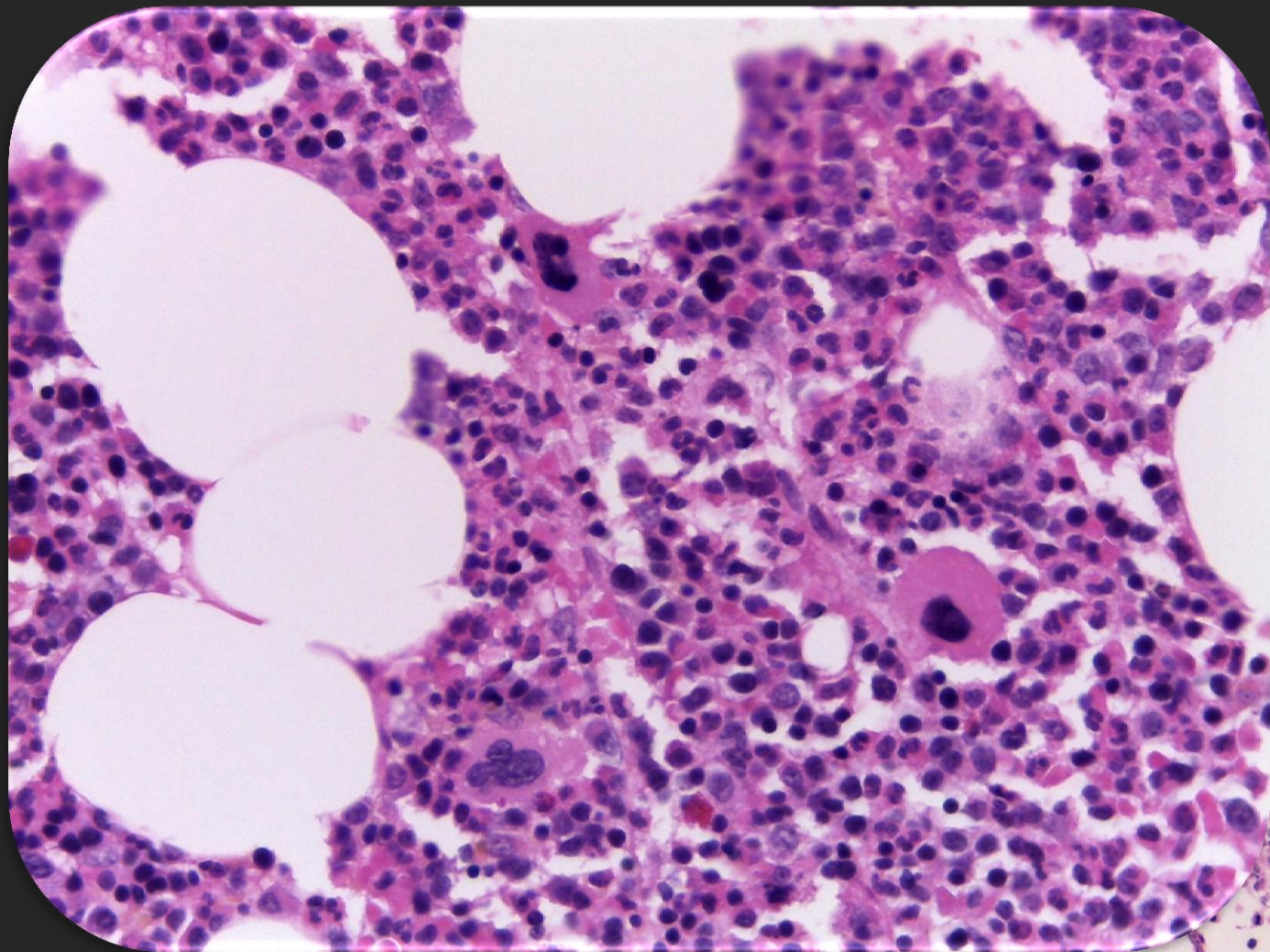
Ø

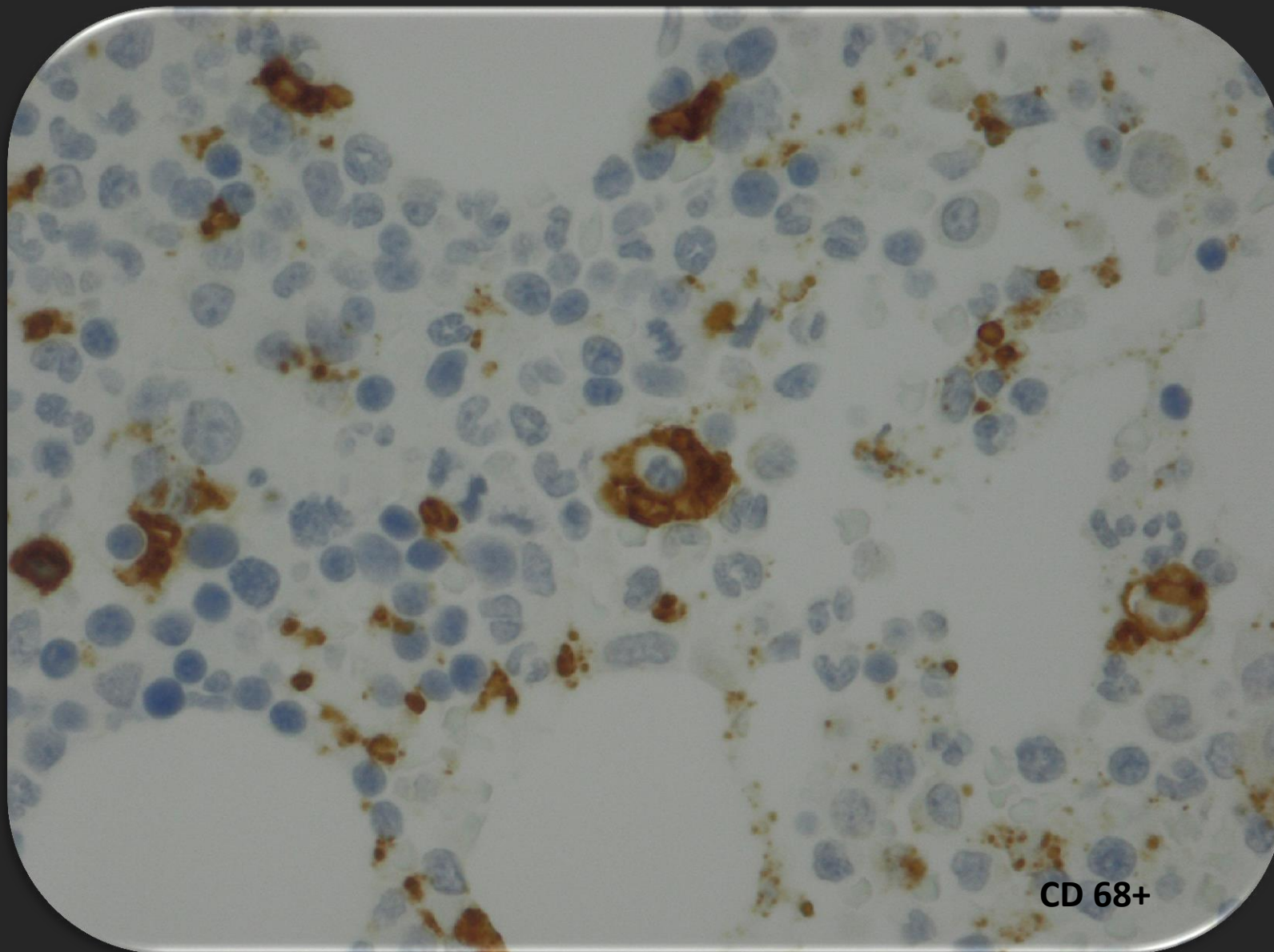
PTZ
+
Claritromicina

S. Hemofagocítico

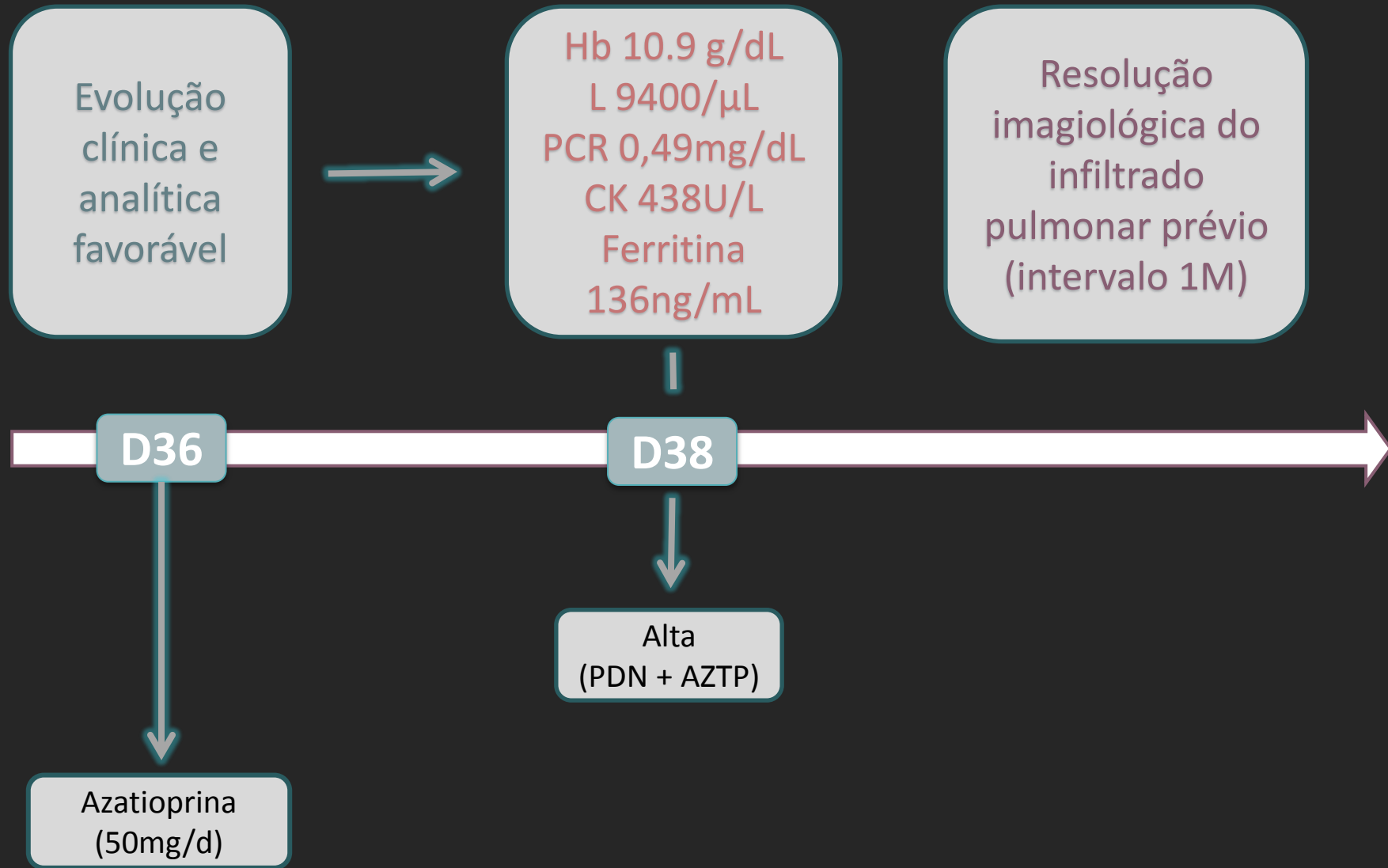
Metilprednisolona
(3d)

Prednisolona
(1mg/Kg)





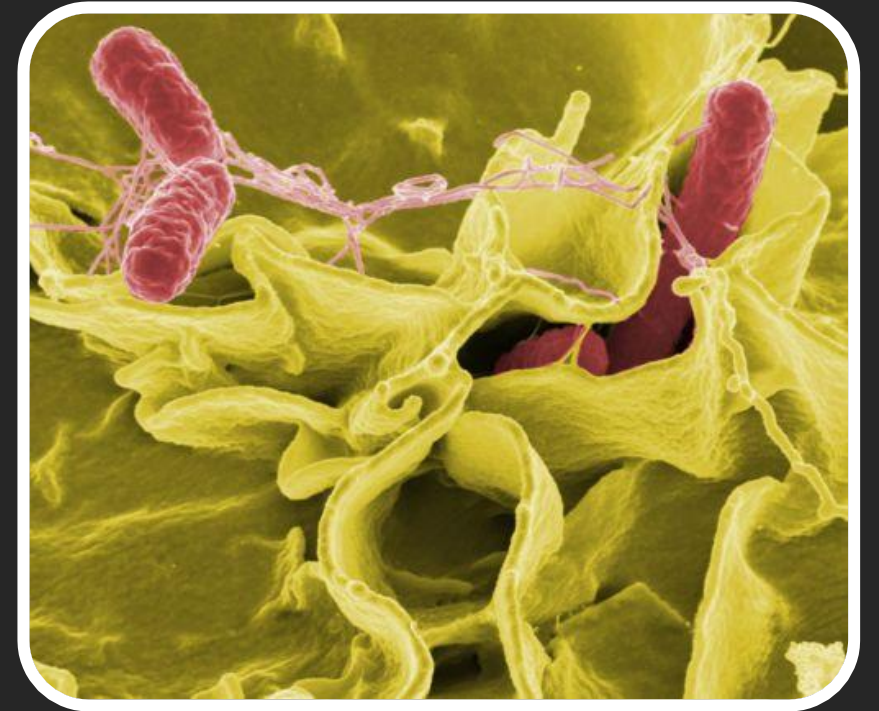
CD 68+



Síndrome Hemofagocítica (SHF)

Síndrome hiperinflamatório

- Raro
- Resposta inflamatória não controlada e disfuncional
- Potencialmente fatal sem terapêutica
- Etiologia primária vs secundária



SHF - Classificação

Genético (Primário)

- SHF familiar 1-5
- Síndromes de imunodeficiência (CHS, GS-2, XLP 1-2)

Adquirido (Secundário)

- Infecções
- Doenças Autoimunes e autoinflamatórias (Síndrome de activação macrofágica – SAM)
- Doenças oncológicas
- Imunosupressão
- Doenças metabólicas

SHF – Epidemiologia

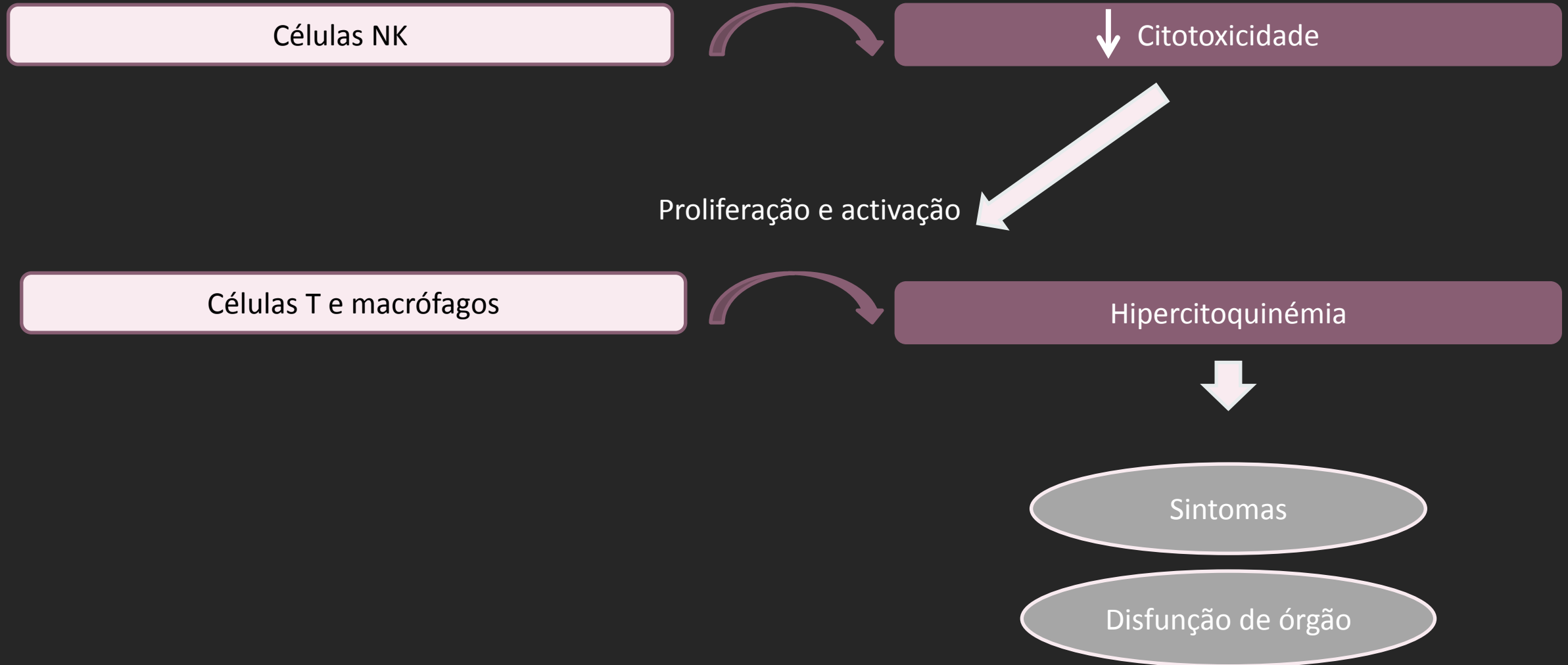
Primário

- Incidência: 1 caso por cada 50.000 nascimentos
- Hereditariedade autossômica recessiva
- ≈70% ocorre no 1º ano de vida

Secundário

- Incidência desconhecida (> primário?)
- Dificuldades diagnósticas

SHF - Etiopatogénese



SHF - Diagnóstico

O diagnóstico atempado é essencial de modo a iniciar a terapêutica antes que o dano provocado pelas citocinas seja irreversível

Febre Prolongada

Hepatoesplenomegália

Citopénias

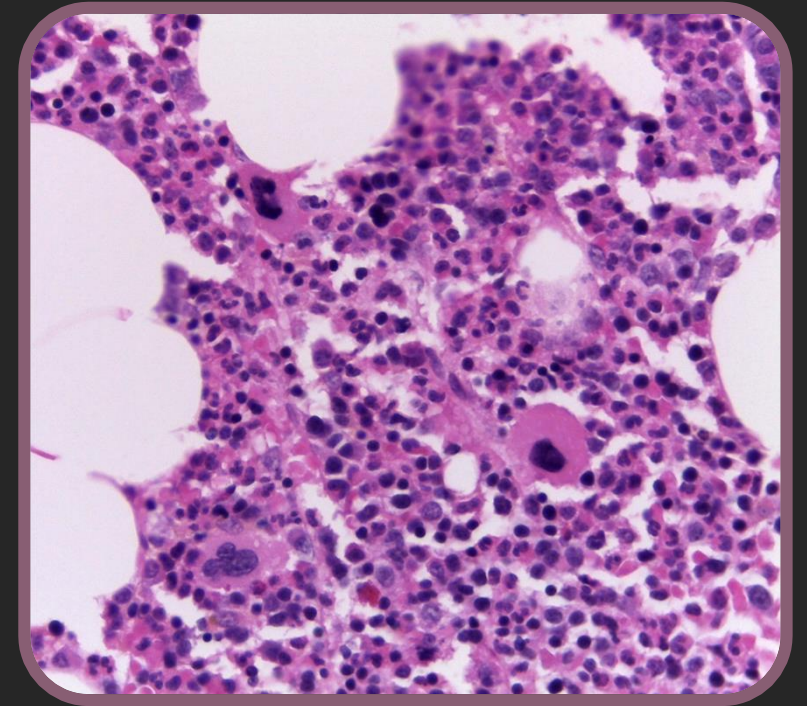
Tríade

SHF – Critérios de Diagnóstico

1 - Doença familiar/defeito genético

2 - Critérios diagnósticos (5/8)

- **Febre**
- **Esplenomegália**
- **Citopénias:**
 - Hb < 9 g/dL
 - Plaquetas < 100000/ml
 - Neutrófilos < 1000/ml
- **Hipertrigliceridémia** (≥ 265 mg/dL) e/ou **hipofibrinogenémia** (≤ 1.5 g/L)
- **Hemofagocitose** na MO/baço/gânglios linfáticos
- **Ferritina** ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
- **Actividade células NK** diminuída ou ausente
- **CD25 solúvel** ≥ 2400 U/L



SHF – Diagnóstico

Outras alterações laboratoriais

- Alteração das provas de função hepática
- Hiponatrémia
- Elevação da PCR



SAM



SHF – Diagnóstico

Envolvimento de órgão

- Neurológico (30%)
- Pulmonar
- Hipotensão
- Alterações cutâneas



SHF – Prognóstico

- Grau de hiperbilirrubinémia
- Trombocitopénia
- Hiperferritinémia
- Pleiocitose no LCR
- Anemia refractária à terapêutica
- Febre persistente
- Carga viral elevada (associação a EBV)



SHF – Factores desencadeantes

Ativação imunológica

- Infecção
 - Viral (+ comum) → EBV
 - Bactérias
 - Fungos
 - *Leishmania*

Imunodeficiência

- Síndromes hereditários
- Neoplasias (+ linfomas céls. T)
- Doenças auto-imunes
- HIV



SHF – Diagnóstico Diferencial

- Infecções/Sépsis/SIRS
- Febre de origem indeterminada
- Doenças auto-imunes



SHF – Síndrome de Activação Macrofágica

- Raro
- Fisiopatologia pouco conhecida
- Complicação potencialmente fatal de doenças autoimunes - pode ser forma de apresentação!
 - Doença de Still
 - LES
 - Doença de Kawasaki
- Variante da forma secundária do SHF
- Clinicamente indistinguível do SHF em estadios avançados
 - Pode existir neutrofilia e trombocitose na fase inicial

SHF – Síndrome de Ativação Macrofágica

Diagnóstico

- Critérios não validados
- Suspeita clínica elevada se:
 - Descida dos valores de leucócitos e plaquetas
 - Elevação da PCR com queda da VS
 - (Restantes critérios para SHF)

SHF – Tratamento

Medidas de suporte

Eliminação do factor desencadeante

Supressão da resposta inflamatória e
proliferação celular

SHF – Tratamento

SHF primário

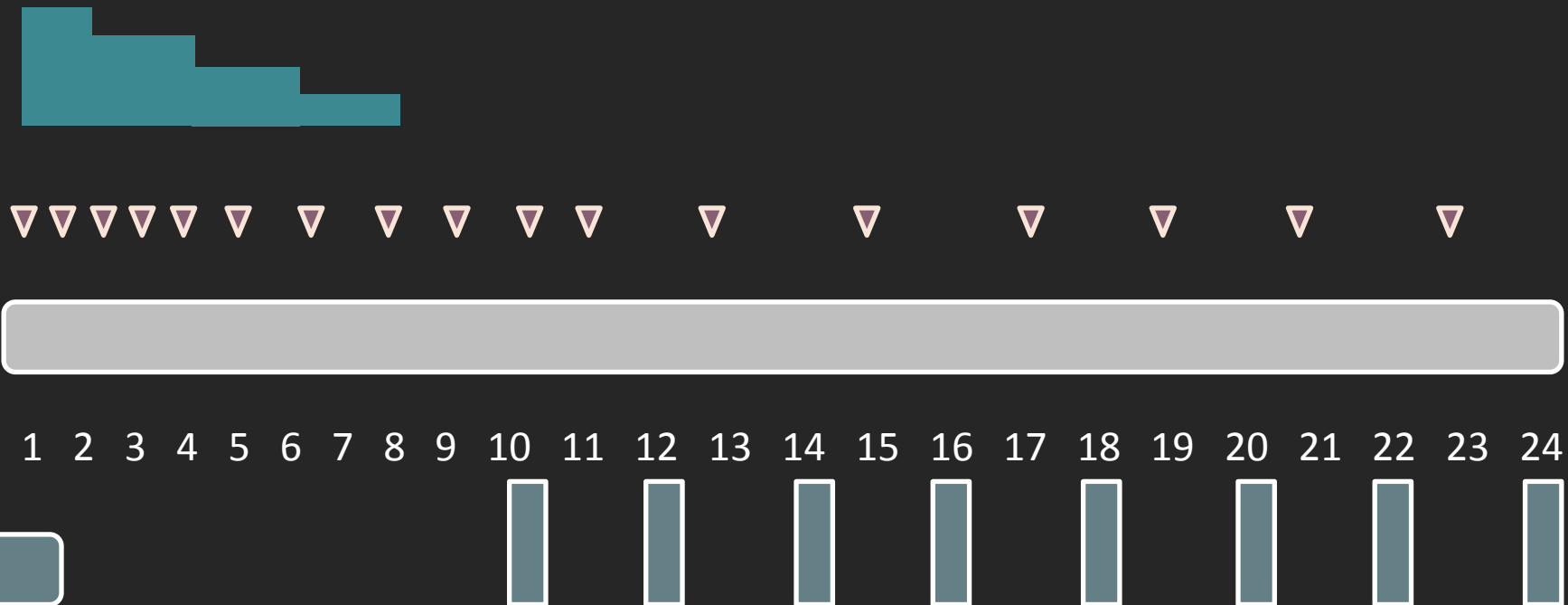
Dexametasona

Etoposido

Ciclosporina

Dias

Dexametasona em pulsos



SHF – Tratamento

SHF Secundário

Corticóides

Ciclosporina

Etoposido

Imunoglobulina EV.

Outros:

- Globulina anti-timócito
- Plasmaferese
- Transplante medula óssea
- Rituximab
- Tratamentos biológicos

SHF – Tratamento

- Medidas de suporte
- Tratamento da infecção
- Tratamento da doença de base
- Doses altas de **corticóides**

Pico de ferritina há menos de 2 dias
Sem neoplasia
Sem infecção activa por EBV

Imunoglobulina EV

(1g/Kg x 2d)

Sem resposta

Ciclosporina A; Etoposido

(ou quimioterapia conforme indicado)

Neoplasia e/ou Infecção por EBV

Ciclosporina A+Etoposido

(ou quimioterapia conforme indicado)

Sem resposta

Considerar:

- Etoposido/poliquimioterapia
- Globulina antitimócito (ATG)
- Plasmaferese
- Transplante MO

SHF – Tratamento

Síndrome de ativação macrofágica

Pulsos metilprednisolona

(30mg/Kg em 3 dias consecutivos) seguidos por 2-3mg/Kg/dia dividido em 4 doses



Ciclosporina
(2-7mg/Kg/dia)



Etopósido vs ATG

Fármacos biológicos

Imunoglobulina EV.

SHF - Mortalidade

SHF familiar

- Sobrevida: 55% vs. 62% (se transplante)
- 92% nos esquemas de baixa intensidade de condicionamento

SHF secundário

- Mortalidade : 8% a 22% nas doenças reumatológicas
- 18-24% se SHF associado a EBV

Caso Clínico

Complicação da
doença de base?

S. Hemofagocítico (SHF)

Infecção?

Febre
Esplenomegalia
Bicitopenia
Hipertrigliceridemia
Hemofagocitose
Ferritina aumentada

Bibliografia

1. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:1414–1424
2. Bode SF, Lehmberg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther.* 2012
3. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA, Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly.* 2005 May 28;135(21-22):299-314
4. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* (2010) 22(5):561–610.1097/01.bor.0000381996.69261.71
5. Garrett JP, Fung I, Rupon J, et al. Presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis due to a novel MUNC 13-4 mutation masked by partial therapeutic immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012 May 3;10(1):13
6. Janka GE, Lehmberg K, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:605-11
7. Janka GE, Lehmberg K., Hemophagocytic syndromes--an update., *Blood Rev.* 2014 Jul 28
8. Parodi A1, Davì S, Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3388-99
9. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Fardet L., Reactive hemophagocytic syndrome in adults: A multicenter retrospective analysis of 162 patients., *Am J Med.* 2014 May 14
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, et al. Adult haemophagocytic syndrome., *Lancet.* 2014 Apr 26
11. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol.* 2013 Jun;139(6):713-27
12. Ravelli A1, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ, Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012 Jun;13(4):289-98
13. Tamizifar B, Samadi G, Rismankarzadeh M., Unusual case of adult hemophagocytic syndrome. *J Res Med Sci.* 2014 Feb;19(2):178-80
14. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011