

Síndrome de Ativação Macrofágica associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico: relato de caso e breve revisão de literatura

Macrophage Activation Syndrome associated with Systemic Lupus Erythematosus: case report and brief literature review

Ihan Bruno Lopes Rabelo¹, Mariana de Fátima Rodrigues da Silva¹, Pedro César Morato Filho¹

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) é uma entidade rara e subnotificada, potencialmente fatal, que tem como característica a hiperativação imunopatológica que resulta em aumento de citocinas e danos imunomediados em múltiplos órgãos. Essa síndrome se desenvolve a partir da Linfo-histiocitose Hemofagocítica (LHH) que pode ser tanto primária — associada a anormalidades genéticas — quanto secundária — correlacionada a distúrbios subjacentes, como: infecções, quadros autoimunes/reumatológicos, metabólicos ou neoplasias. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente diagnosticada com LHH secundária a Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) durante hospitalização, que cursou com a Síndrome de Ativação Macrofágica. **Método:** Trata-se de um relato de caso de uma paciente diagnosticada com LES, durante a internação em um hospital do Centro-Oeste de Minas Gerais, que apresentou SAM. Este estudo foi realizado evidenciando as alterações histopatológicas, laboratoriais e clínicas apresentadas, bem como sua resposta à terapia empregada. **Relato de Caso:** Paciente do sexo feminino, 58 anos, iniciou com quadro de febre intermitente, sudorese noturna, poliartralgia de ritmo inflamatório, e presença de úlceras orais, durante 3 semanas previamente à internação hospitalar. Paciente previamente diabética e com diagnóstico questionável de Artrite Reumatoide soronegativa há três anos, em tratamento irregular. Apresentou pancitopenia em exames admissionais, além de níveis elevados de provas inflamatórias (incluindo a ferritina), provas de hemólise positiva, sorologias virais negativas e autoanticorpos positivos. Foi aplicado o HScore com pontuação inicial de 206 e evolução para 241 após realização do estudo medular. Além disso, paciente com 29 pontos nos critérios de classificação do EULAR/ACR possibilitando o diagnóstico de LES. O manejo realizado se deu através da pulsoterapia com metilprednisolona, seguido da manutenção com corticosteroides, associado à hidroxicloroquina e azatioprina, com boa resposta clínica e laboratorial, além de prevenção de complicações. **Conclusões:** Devido à gravidade e letalidade da SAM, torna-se importante o seu reconhecimento precoce. A suspeita deve ser sempre levantada em pacientes que apresentam doenças reumatológicas, associadas a citopenias, febre e aumento de ferritina. O HScore pode ser útil como ferramenta de estratificação de risco. Por fim, apesar de não haver terapia padrão para manejo dos casos, o uso de corticosteroides e imunossuppressores é rotineiro e apresenta bons resultados em relatos de casos anteriores.

Palavras-chave: Linfo-histiocitose hemofagocítica; Lúpus eritematoso sistêmico; Síndrome de ativação macrofágica.

¹ Complexo de Saúde São João de Deus, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Enio Roberto Pietra Pedroso
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais.
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor correspondente:

Pedro César Morato Filho
Hospital São João de Deus,
Departamento de Clínica Médica,
Minas Gerais.
E-mail: pmorato99@gmail.com

Fontes apoiadoras:

Não há.

Conflito de Interesses:

Não há.

Comitê de Ética:

Número do Parecer: 7.791.908

Recebido em: 8 Setembro 2025.

Aprovado em: 22 Março 2026.

Data de Publicação: 29 Junho 2026.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025e36408

ABSTRACT

Introduction: Macrophage Activation Syndrome (MAS) is a rare and underreported, potentially fatal entity characterized by immunopathological hyperactivation resulting in increased cytokines and immune-mediated damage in multiple organs. This syndrome develops from Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), which can be either primary: associated with genetic abnormalities, or secondary: correlated with underlying disorders such as infections, autoimmune/rheumatological conditions, metabolic disorders, or neoplasms. **Objective:** To report the case of a patient diagnosed with HLH secondary to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) during hospitalization, who developed Macrophage Activation Syndrome. **Method:** This is a case report of a patient diagnosed with SLE, during hospitalization in a hospital in the Central-West region of Minas Gerais, who presented with MAS. This study highlighted the histopathological, laboratory, and clinical changes presented, as well as their response to the therapy employed. **Case Report:** A 58-year-old female patient presented with intermittent fever, night sweats, inflammatory polyarthralgia, and oral ulcers for three weeks prior to hospital admission. The patient had a history of diabetes and a questionable diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis three years prior, with irregular treatment. She presented with pancytopenia on admission exams, in addition to elevated levels of inflammatory markers (including ferritin), positive hemolysis tests, negative viral serologies, and positive autoantibodies. An HScore was applied, with an initial score of 206, evolving to 241 after a bone marrow study. Furthermore, the patient had 29 points on the EULAR/ACR classification criteria, allowing for a diagnosis of SLE (Systemic Lupus Erythematosus). The management involved pulse therapy with methylprednisolone, followed by maintenance with corticosteroids, combined with hydroxychloroquine and azathioprine, with good clinical and laboratory response, as well as prevention of complications. **Conclusions:** Due to the severity and lethality of MAS, early recognition is important. Suspicion should always be raised in patients presenting with rheumatological diseases, associated with cytopenias, fever, and increased ferritin. The HScore can be useful as a risk stratification tool. Finally, although there is no standard therapy for managing cases, the use of corticosteroids and immunosuppressants is routine and shows good results in previous case reports.

Keywords: Lymphohistiocytosis hemophagocytic; Lupus erythematosus systemic; Macrophage activation syndrome.

INTRODUÇÃO

A Linfo-histiocitose Hemafoagocítica (LHH) é uma entidade rara e subnotificada, potencialmente fatal, que tem como característica a imunidade ineficaz, causada por uma hiperativação imunopatológica que resulta em aumento de citocinas e danos imunomediados em múltiplos órgãos¹⁻³.

A LHH foi descrita pela primeira vez na literatura em 1939, por Scott e Rob-Smith, sendo referenciada como “Doença do sistema retículo-endotelial” e associada à mortalidade inevitável. Posteriormente, em 1952, foi descrita por Farquhar e Claireaux⁵, quando foi reconhecida como uma doença desregulatória imune hereditária da infância,

chamada “reticulose hematófagocítica”. Risdall foi um dos primeiros a descrever a LHH associada a uma infecção viral^{4,5}. Já em 1991, no estudo de Wong et al (1991)⁶ foram relatados casos de hemofagocitose reativa na medula óssea associada à atividade de doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Após novos casos associados a outras doenças autoimunes, além do LES, foi proposta a denominação de “Síndrome Hemofagocítica associada à autoimunidade”⁷.

A LHH abrange uma ampla gama de condições, podendo ser primária ou secundária. A LHH primária associa-se à anormalidade genética, abrange a LHH familiar autossômica recessiva e a LHH eritrofagocítica familiar. A LHH secundária está associada aos distúrbios secundários subjacentes, como infecção, autoimune/reumatológico, metabólico ou neoplásico. A LHH secundária abrange, entre outras, a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), LHH associada às doenças reumáticas imunomediadas. Enquanto a LHH primária tende a se manifestar na infância, a secundária tem incidência progressiva com o avançar da idade^{3,4}. A incidência da LHH primária é estimada em aproximadamente 1 caso a cada 50.000 nascidos vivos em países como Suécia, com dados escassos em países latino-americanos. No que tange aos casos secundários, a incidência é de aproximadamente 4,2 casos por 1 milhão de habitantes por ano².

A apresentação clínica da LHH ocorre de forma aguda, com rápida evolução para falência de múltiplos órgãos. A principal manifestação clínica é a febre, sendo frequentemente acompanhada da hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, encefalopatia e manifestações hemorrágicas. Em casos graves pode haver envolvimento cardíaco, pulmonar e renal. Laboratorialmente, as alterações mais comumente encontradas são: pancitopenia, aumento de enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e níveis de ferritina muito elevados. A característica patológica é a hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos, porém ela é observada em aproximadamente 60% dos pacientes, logo sua ausência não exclui o diagnóstico^{8,9}.

A SAM, considerada uma forma secundária de LHH, é uma complicação rara e potencialmente fatal associada majoritariamente às doenças reumatológicas. É predominantemente observada na Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS) e na Doença de Still do adulto, porém pode ocorrer em outras doenças reumatológicas como no LES e na Doença de Kawasaki. O termo SAM é empregado no contexto em que o estado hiperinflamatório surge associado a doenças autoimunes. A SAM difere de outras LHH devido a valores esperados de fibrinogênio, plaquetas e hiperferritinemia geralmente mais altos, bem como possível disfunção hepática de maior importância. Sua patogênese envolve a ativação excessiva de macrófagos e linfócitos T, com destaque para o papel do interferon gama e interleucina 18. Em adultos, a síndrome é bastante incomum, estima-se que a prevalência de SAM no LES varia de 0,9 a 4,6%^{8,9,11,12}.

MÉTODO

O presente estudo foi realizado após a paciente consentir a participação do relato de caso através da assinatura do Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do aceite pelo Comitê de Ética e Pesquisa para o desenvolvimento deste trabalho sob o Parecer nº 7.791.908. Foi incluída uma paciente portadora de LES que apresentou LHH confirmada durante internação em um hospital do estado de Minas Gerais. Para o diagnóstico da enfermidade em questão, foi utilizada a ferramenta HScore (Anexo 1), a qual estima a probabilidade de LHH secundária. Com base na revisão dos prontuários médicos da paciente durante seu período de internação hospitalar e análise dos exames complementares realizados, foram avaliadas as variáveis que compõem o HScore, sendo elas: presença de imunossupressão, histórico de temperaturas, presença de organomegalias, número de citopenias, valor de ferritina, triglicérides, fibrinogênio, transaminase glutâmica oxalacética e presença de hemofagocitose em aspirado da medula.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 58 anos, apresentou, ao longo de três semanas antecedentes à internação, quadro de febre intermitente, elevada (38-39 °C), sudorese noturna, astenia, hiporexia, perda ponderal não quantificada e poliartralgia em mãos, punhos, pés e tornozelos, de ritmo inflamatório, com rigidez matinal maior que 30 minutos, diariamente, associado a aumento do volume articular. Havia, também, relato de presença de úlceras orais e xerostomia.

Possuía histórico de Diabetes Mellitus (DM), com uso de gliclazida. Além disso, referiu diagnóstico questionável de Artrite Reumatoide soronegativa há três anos, com tratamento e acompanhamento irregular, fez uso de metotrexato e prednisona, interrompidos dois meses antes do início dos sintomas atuais, devido à intolerância gastrointestinal.

Pregressamente, paciente com uma gestação prévia, com parto cesariano, sem histórico de abortos, menopausa há aproximadamente 10 anos. Negou outras cirurgias. Sem histórico de tabagismo, etilismo ou drogadição. Bem como histórico de internações progressivas devido a quadros infectocontagiosos, ou relato de evento tromboembólico previamente.

À admissão, paciente estava em estado geral ruim, hipocorada, apresentava dor articular em punhos, tornozelos e joelhos, com sinal de artrite em tornozelo direito e úlceras orais, sem outras lesões em região de mucosa ou pele. Sem alterações em aparelho cardiorrespiratório. Ausência de visceromegalias e linfonodomegalias palpáveis no exame físico. No exame neurológico, a paciente não apresentou alterações comportamentais e alteração no nível de consciência, porém notou-se redução global da força muscular, grau 4, simétrico. No primeiro dia de internação, apresentou episódio único de convulsão tônico-clônica, a qual foi prontamente revertida. Não apresentava sinais de irritação meníngea.

Em exames admissionais, apresentava pancitopenia, valores apresentados na Tabela 1. Diante do quadro, foi inicialmente aventada a hipótese de quadro infeccioso e iniciado uso empírico de antimicrobiano, cefalosporina de

4ª geração, durante 7 dias, e realizado rastreio infeccioso (elementos anormais e sedimento urinário, urocultura, hemocultura e radiografia de tórax), o qual se mostrou negativo posteriormente.

Além da pancitopenia, conforme Tabela 1, a paciente apresentou aumento importante da ferritina (>2.000), elevação da Proteína C-Reativa (PCR) e provas de hemólise positivas, sendo elas: elevação do Lactato Desidrogenase (LDH), Coombs direto reagente e queda de haptoglobina. Além disso, apresentou hipertrigliceridemia, aumento de enzimas canaliculares hepáticas (Fosfatase Alcalina e Gama GT) e transaminases (Aspartato Aminotransferase e Alanina Aminotransferase). Não havia alterações de escórias renais e da função hepática, e não foram identificados distúrbios hidroeletrólíticos.

Complementarmente, foram solicitadas sorologias virais, as quais vieram negativas para HIV, Hepatites A, B e C. Apresentava anticorpos de fase crônica (IgG) para os vírus Epstein-Barr e Citomegalovírus. Encontrou-se reatividade para sífilis com a presença do teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) positivo na titulação 1:8, porém, ao realizar o teste *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS), observou-se que se tratava possivelmente de um falso positivo do teste não treponêmico, visto que o teste treponêmico mostrou-se não reator. Outrossim, também foi constatada a presença de Fator Antinuclear (FAN) positivo na titulação 1:640 padrão Nuclear-Homogêneo (NH).

Foram solicitados exames de imagem. Na tomografia de crânio não foram observadas alterações isquêmicas agudas ou focos hemorrágicos. Na tomografia de abdome observou-se esplenomegalia homogênea (volume de 740 cm³, valor referência 340 cm³).

Diante do exposto, foram inicialmente aventadas hipóteses de SAM, uma vez que paciente somava 206 pontos no HScore (Anexo 1), o que corresponde a uma probabilidade de 88-93%, de atividade hemofagocítica em paciente com doença reumatológica, como LES, e em menor possibilidade, quadro de doença hematológica ou infecciosa.

Em decorrência desses achados, anticorpos com maior especificidade para LES foram solicitados, bem como marcadores do sistema complemento. Desses, apresentou-se positivo: Anti-DNA, na titulação: 1:20. Bem como o consumo dos componentes C3 e C4 complemento. Não se positivaram os marcadores: Anti-RO, Anti-La, Anti-ribonucleoproteína (RNP) e Anticorpo anti-Smith (SM), assim como: Anticoagulante lúpico e Anticardiolipina. Aplicaram-se os critérios de classificação do *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* 2019 (EULAR/ACR 2019), Anexo 2, no qual a paciente apresentou 29 pontos, o que confere maior probabilidade do diagnóstico de LES. A paciente pontuava em: Febre (2 pontos), Hemólise autoimune (4), Convulsão (5), Úlceras orais (2), Envolvimento articular (6) consumo de C3 e C4 (4), Anti-DSDNA (6).

Realizou-se aspirado de medula óssea e imunofenotipagem da paciente, no qual foi constatada a presença de displasia leve, possivelmente reacional, e ausência de sinais de doença primária da medula. Já a biópsia medular revelou a presença de: medula óssea hiper celular, com hiperplasia de elementos das três linhagens mieloides e focos de atividade hemofagocítica (Figura 1). Dessa forma, foi reaplicado o HScore para SAM com um total de 241 pontos, o que configurou uma probabilidade maior que 95% de chance da presença de SAM em um contexto de paciente com LES provável.

Quanto ao manejo, foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona 500mg por 3 dias consecutivos (no 14º dia - D14 - de internação), associada à prescrição de antiparasitário para profilaxia de *estrongiloidíase* disseminada. Após a pulsoterapia, a paciente recebeu prednisona na dose de 0,5mg/kg, diariamente, associada à hidroxicloroquina 5mg/kg/dia e azatioprina 2mg/kg/dia. Após a realização das medidas, a enferma evoluiu com melhora gradual do estado geral, além de redução da artralgia e sem novos picos febris. E, além disso, observou-se melhora progressiva dos parâmetros hematimétricos, conforme a Tabela 1.

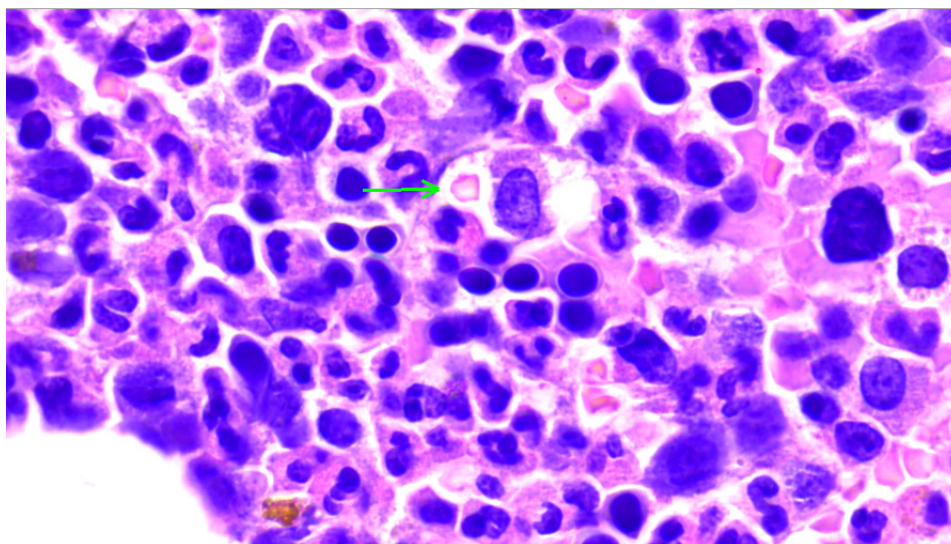


Figura 1. Hemofagocitose.

Fonte: Elaboração própria.

Após controle dos sintomas, a paciente recebeu alta hospitalar com referenciamento para acompanhamento com especialista, para possível desmame da corticoterapia e ajuste do imunossupressor.

Por conseguinte, a paciente foi reavaliada com 3 e 7 semanas após a alta. Na primeira avaliação, já apresentava melhora completa do quadro articular e redução da fraqueza muscular. Não recorreu com episódios febris. Estava em uso de prednisona 0,5mg/kg/dia (dose da alta hospitalar), associada à azatioprina 2mg/kg/dia e hidroxicloroquina 5mg/kg/dia. Do ponto de vista laboratorial, apresentava apenas monocitopenia devido à anemia (Hb 11,6), normalização de C3, mas ainda com C4 consumido, transaminases dentro dos valores de referência e melhora parcial do padrão

colestático com Gama GT (412 U/L) e Fosfatase Alcalina (112 U/L).

No que tange à segunda avaliação, com 7 semanas após a alta hospitalar, houve resolução do quadro da monocitopenia (anemia) ainda presente na avaliação pregressa. Manteve a queda do padrão colestático com normalização da Fosfatase Alcalina e queda da Gama GT (280 U/L). Além disso, manutenção da melhora do quadro articular e de fraqueza muscular. Já em desmame da corticoterapia com 0,3mg/kg/dia de prednisona e proposta para 0,2mg/kg/dia nos próximos 15 dias. Azatioprina e hidroxicloroquina foram mantidas nas doses já mencionadas. Dessa forma, foi objetivada manutenção do acompanhamento regular com especialista em busca do desmame da corticoterapia enquanto se realizava vigilância ativa de atividade de doença.

Tabela 1. Exames realizados pela paciente durante a internação.

	D1	D3	D5	D14	D17	D27	Valores de referência
Hemoglobina	9,0	8,4	7,9	8,1	9,2	10,2	12-16 g/dl
Leucócitos Global	1100	1800	2200	2330	3030	3800	4000-11000/mm ³
Neutrófilos	718	1269	1734	1790	1333	1876	1500-8000 /μL
Plaquetas	84000	90000	130000	186000	225000	272000	150-450.000/L
PCR	24	22		29			<10mg/L
Ferro		48		44			50-150 mcg/dL
Haptoglobina		60		10			30-200 mg/dL
Vitamina B12		404		318			200-900 pg/mL
Índice de Saturação de transferrina		48		19			20-50%
Ferritina		2000		3390			10-200 ng/mL
Reticulócitos		0,9%		0,5%			0,5-2,5%
LDH		488		449			100-280 U/L
Coombs direto		Reagente					Não reagente
Coombs indireto		1:32					Não reagente
Fosfatase Alcalina					225	200	30-120 U/L
Gama GT		722			884	889	5-43 U/L
AST		72		93	38	55	5-40 U/L
ALT		148		44	27	39	7-56 U/L
VHS		25					20 mm/h
Bilirrubina total			0,53	0,5	0,36		0,2-1,2 mg/dL
Ureia			13				10-50 mg/dL
Creatinina			0,63	0,37	0,37		0,6-1,2 mg/dL
Fibrinogênio				314	362		200-400 mg/dL
Triglicérides			255	336			< 150 mg/dL
Ácido Fólico				5,81			3-20 ng/mL
VDRL				1:8			Não reator
FTA ABS IgM/IgG					NR		Não reator

Legenda: D = dia de internação; PCR = Proteína C-Reativa; LDH = Lactato Desidrogenase; AST = Aspartato Aminotransferase; ALT = Alanina Aminotransferase; VHS = Velocidade de Hemossedimentação; VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*; FTA ABS = *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*.

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

A SAM secundária ao LES é uma complicação grave e potencialmente fatal. Nos pacientes com LES, a SAM tem uma rápida progressão, sendo estes mais propensos a apresentar disfunção orgânica grave de forma mais precoce. Em estágios avançados, o tratamento pode ser desafiador, o que eleva o risco de mortalidade, estimado em cerca de 4%–19%^{15,16}.

Alguns conjuntos de critérios diagnósticos e de classificação são usados para identificar a LHH. O HScore (Anexo 1) é uma ferramenta validada utilizada para estimar a probabilidade de LHH secundária. Nele é pontuado se houver a presença de imunossupressão, temperatura corporal, organomegalias, número de citopenias, ferritina, triglicérides, fibrinogênio, transaminase glutâmica oxalacética e presença de hemofagocitose em aspirado da medula. A probabilidade de diagnóstico de LHH varia conforme a pontuação, sendo que ≤ 90 pontos representa menos de 1% de probabilidade e ≥ 250 pontos indica mais de 99% de probabilidade de diagnóstico¹⁰.

O diagnóstico precoce da SAM é particularmente desafiador, uma vez que não há uma manifestação clínica característica ou achados laboratoriais específicos. Além disso, a sobreposição com outras doenças torna o diagnóstico ainda mais tardio, o que aumenta sua letalidade². O LES é uma doença autoimune que afeta múltiplos sistemas, incluindo a pele, superfícies serosas, articulações, rins e sistema nervoso central. No LES, a SAM pode estar associada ou mimetizar a exacerbação aguda da doença, uma vez que ambas as patologias compartilham algumas características comuns, como febre, esplenomegalia, linfadenopatia e citopenias sanguíneas. Em geral, a SAM pode ocorrer em associação com o primeiro surto de LES¹³, como observado por Ammouri Wafa et al. (2022)¹⁷, em que 35% dos pacientes que apresentaram SAM estavam em contexto de primeiro surto de LES e também por Pierre-Edouard Gavand et al. (2017)¹⁸, em que 45% se apresentavam como primodiagnóstico da doença reumatológica em associação com o estado hiperinflamatório.

Sinais clínicos e laboratoriais podem se sobrepor entre LES e SAM. O estudo de Wenxun Lin et al. (2024)¹⁵ comparou características entre pacientes com SAM secundária ao LES e com LES isolado. Observou-se que pacientes com SAM apresentaram idade de início mais precoce, no entanto não houve diferença significativa na distribuição de gênero. A incidência de hepatomegalia e esplenomegalia foi significativamente maior no grupo SAM secundário ao LES. Além disso, pacientes com SAM apresentaram maior proporção de envolvimento neurológico e psiquiátrico em comparação aos pacientes com LES isolado. Ademais, houve aumento significativo na taxa de mortalidade no grupo SAM secundário ao LES¹⁵.

A febre é um sintoma extremamente comum entre pacientes com SAM secundária ao LES, podendo ser atribuída à tempestade de citocinas inflamatórias. Embora possa ser observada em quase todos os pacientes com SAM,

não pode ser considerada um sintoma específico dessa condição, uma vez que pode ser associada à crise do LES ou infecções concomitantes^{15,17}.

O envolvimento hematológico no LES é muito comum, mas pancitopenia ou envolvimento de duas linhagens celulares, principalmente anemia e trombocitopenia, são mais frequentes na SAM associada ao LES¹⁷. No que diz respeito ao aumento da ferritina, esta é menos frequente nos casos de LES isolado do que na SAM²⁰. Já no que diz respeito à anemia, a hemofagocitose não é o único mecanismo para sua ocorrência, a tempestade de citocinas secretadas também causa inibição da hematopoiese. Nos pacientes com SAM, pode ocorrer coagulopatia, prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) e do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), o fibrinogênio tende a encontrar-se reduzido e o dímero-D pode estar elevado. Além disso, danos hepáticos, com aumento de transaminases tendem a estar presentes¹⁷.

A ferritina é um teste sensível para SAM e deve ser verificado em todos os pacientes com suspeita nova, contínua ou intensificada de SAM. O limite inferior de corte tende a ser de 500µg/L, porém, segundo Liu et al. (2017)²¹, valores de corte otimizados para ferritina a partir de 662,5ng/ml potencializam seu valor preditivo positivo para a patologia. Ainda assim, o nível de ferritina na SAM pode atingir valores superiores a 5.000µg/L, o que reforça a hipótese diagnóstica da Síndrome de Ativação Macrofágica^{19,21}.

Além da ferritina, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) são fatores preditivos para SAM secundária ao LES, além de ser fator independente de influência sobre o prognóstico. Um nível elevado de triglicérides não é específico para SAM, mas é frequentemente utilizado nos critérios diagnósticos. Nos pacientes com SAM secundário ao LES, a ocorrência de baixos níveis de HDL é maior em comparação com hipertrigliceridemia^{15,18,19}.

Pacientes com SAM secundário ao LES têm níveis mais altos de proteína C-reativa (PCR), e um valor de corte de 90mg/L foi identificado para diferenciar entre essas duas condições. Altos níveis de PCR podem estar associados à atividade da doença primária e a infecções secundárias. O monitoramento das mudanças dinâmicas nos níveis de PCR pode ajudar a diferenciar entre SAM e atividade da doença¹⁵. Porém, no contexto da Síndrome de Ativação Macrofágica, níveis elevados de PCR, quando presentes, foram associados a um risco independente para admissão em UTI¹⁸.

A diminuição da velocidade de hemossedimentação (VHS) também é característica da SAM. A queda do VHS pode refletir hipofibrinogenemia secundária ao consumo de fibrinogênio e disfunção hepática. Uma diminuição na VHS pode diferenciar a SAM de uma piora do LES. A suspeita de SAM pode surgir quando a VHS é baixa e a ferritina está elevada¹⁹.

A evidência histopatológica de hemofagocitose não pode ser um critério diagnóstico único para SAM, mas é útil para diagnóstico diferencial. A hemofagocitose presente no aspirado de medula óssea pode não estar presente no início dos sintomas e sua ausência não descarta o diagnóstico¹⁹. Importante ressaltar que a presença de hemofagocitose pode ser observada em outros contextos como na histiocitose de

células de Langerhans, dessa forma torna-se importante a análise de demais parâmetros clínicos/laboratoriais²³.

Apesar da gravidade e da potencial letalidade da SAM, não há na literatura diretrizes específicas para seu tratamento, e o nível de evidências sobre os resultados disponíveis ainda é baixo. Embora não seja embasado por uma evidência forte, o uso de glicocorticoides em altas doses é a base do tratamento de SAM desencadeada por doenças reumatológicas^{14,21}.

Em sua revisão de literatura, Baldo et al. (2025)¹⁴ observou que o uso de glicocorticoides foi recorrente no tratamento da SAM, dentre as opções disponíveis, a metilprednisolona ou a prednisolona foram usadas em 90% dos casos. Os glicocorticoides foram usados principalmente em associação com outras medicações, e apenas 14% dos casos de SAM foram tratados como monoterapia.

Não há, até o momento, um ensaio clínico para embasar uma diretriz para o tratamento da SAM, sendo o tratamento baseado principalmente na experiência clínica ou na referência a métodos de tratamento utilizados em outros tipos de LHH. A metilprednisolona na dose de 10–30mg/kg/dia, máximo de 1g/dia por 1 a 3 dias, seguido de 1mg/kg/dia por via intravenosa ou oral é relatada em quase 60% dos estudos. A ciclosporina (2–7mg/kg/dia) foi o medicamento mais frequentemente utilizado, além dos glicocorticoides, com um perfil global positivo de eficácia e segurança. Já a Anakinra é o tratamento biológico mais usado para SAM, em especial na AIJS. Outras opções terapêuticas relatadas em estudos foram o etoposídeo (50–150mg/m²/dose, 1–2 doses/semana), a imunoglobulina intravenosa (IVIG) (0,4–1g/kg/dia por 2 a 5 dias) e a plasmáfereze^{14,21,24}.

Anakinra é um antagonista recombinante do receptor de interleucina-1 (IL-1) que possui como mecanismo de ação o bloqueio competitivo à ligação das citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 α e interleucina-1 β ao receptor tipo I de interleucina-1, que está presente em diversos tecidos. Nesse cenário, a Anakinra atua como agente imunomodulador com ação na IL1, uma citocina central na fisiopatologia da SAM. A anakinra é utilizada principalmente em casos associados à artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) e doença de Still do adulto, especialmente quando há falha ou resposta insuficiente aos corticosteroides e à ciclosporina^{25–27}.

Carter et al. (2019)²⁸ sugerem um protocolo de tratamento da SAM com metilprednisolona intravenosa (1g/d por 3 a 5 dias) associada à imunoglobulina G intravenosa (1g/kg/d por 2 dias), como terapia de primeira linha. Em caso de piora clínica, a terapia de segunda linha sugerida pelos autores indica o uso de biológicos como a Anakinra (1 a 8mg/kg/d). Por fim, caso a doença permaneça refratária, recomenda-se a terapia de terceira linha, com etoposídeo (150mg/m² 2 vezes por semana durante 2 semanas, seguido de uma vez por semana durante 6 semanas). Além disso, a ciclosporina (2 a 7mg/kg/d) atua como um tratamento paralelo para SAM precoce ou para prevenir a recorrência²⁴. Essa terapia sugerida vai ao encontro do proposto por outros autores como Liu (2017)²¹ e Gavand (2017)¹⁸.

Entretanto, é importante ressaltar que, no presente caso clínico, a ciclosporina não foi empregada por impossibilidade

de aquisição no serviço hospitalar no momento da hospitalização, impedindo sua utilização mesmo diante de evidências preliminares favoráveis à sua eficácia adjuvante. Por outro lado, a azatioprina, embora não seja considerada primeira linha no manejo específico de SAM, é amplamente indicada no tratamento do LES com atividade sistêmica, principalmente como agente poupador de corticosteroides, o qual foi usado para manejo da SAM na paciente do relato de caso em questão³⁰. Diante da indisponibilidade temporária da ciclosporina, optou-se por instituir tratamento com azatioprina associada ao glicocorticoide, visando não apenas ao controle imunossupressor geral da doença de base (LES), mas também à redução da dependência esteroideal, em consonância com as diretrizes terapêuticas disponíveis para LES e complicações secundárias³¹.

CONCLUSÃO

Em suma, devido à gravidade do quadro de SAM e sua potencial letalidade, torna-se importante o reconhecimento e abordagem precoces. O diagnóstico de SAM pode ser desafiador, uma vez que pode mimetizar ou ser a primeira manifestação do LES. Logo, em pacientes que apresentam doenças reumatológicas, a hipótese diagnóstica de SAM deve ser levantada sempre que houver febre, associada a bicitopenias ou pancitopenias, aumento de marcadores como ferritina e disfunções orgânicas, em especial hepática. O HScore pode ser útil como ferramenta de estratificação de risco para SAM.

Por fim, apesar de não haver terapia padrão para manejo dos casos, o uso de corticosteroides e imunossupressores é rotineiro e apresenta bons resultados conforme relatos de casos previamente citados. Principalmente nos cenários em que o diagnóstico precoce é realizado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceitualização, Investigação, Redação – revisão e edição: IB Lopes. *Investigação, Metodologia, Supervisão, Redação – rascunho original:* M de F Lopes. *Curadoria de dados, Investigação, Administração do projeto, Redação – rascunho original:* PC Morato Filho.

COPYRIGHT

Copyright© 2025 Rabelo et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Narciso Júnior J, Neri B de O, Dantas GL de A, Silveira L de HJ, Sales ML de MBO, Freitas TV de S, et al. Secondary hemophagocytic syndrome after renal transplantation: two case-reports. *J Bras Nefrol*. 2020 Mar 1;42(1):118–23.

2. Henter J-I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2025;392(6):584–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2314005>.
3. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014 Jun;5:69–86.
4. Fernandes LM, Gama P. Linfo-histiocitose hematófagocítica: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2016 Oct-Dec;14(4):225–9.
5. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519–25.
6. Wong KE, Hui PK, Chan JK, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):387–390.
7. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* 2004;14(3):205–15.
8. Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(4):663–9.
9. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Park GS, Kim HY, et al. Macrophage activation syndrome resistant to medical therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and its remission with splenectomy. *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):767–71.
10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Sep;66(9):2613–20.
11. Javier RM, Sibilia J, Offner C, Albert A, Kuntz JL. Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993 Nov;60(11):831–5. French.
12. Sandborg CI, Schulert GS, Kimura Y. Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2025 Jul 10;393(2):162–74. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402073>.
13. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):743–9.
14. Baldo F, Erkens RGA, Mizuta M, Rogani G, Lucioni F, Bracaglia C, et al. Current treatment in macrophage activation syndrome worldwide: a systematic literature review to inform the METAPHOR project. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(1):32–44.
15. Lin W, Xie X, Luo Z, Chen X, Cao H, Fang X, et al. Early identification of macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus with machine learning. *Arthritis Res Ther.* 2024 May 9;26(1).
16. Nam SH, Ahn SM, Oh JS, Hong S, Lee C-K, Yoo B, et al. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: Clinical characteristics and prognosis of 20 adult patients. *PLoS One.* 2022 May 6;17(5):e0267715. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267715>.
17. Ammouri W, Harmouche H, Radi N, Khibri H, Razine R, Benkirane S, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol.* 2022 Jul;41(7):2021–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06055-9>.
18. Gavand P-E, Mathian A, Belot A, Azzaoui M, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):722–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.002>.
19. Bojan A, Parvu A, Zsoldos IA, Torok T, Farcas A. Macrophage activation syndrome: A diagnostic challenge (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):904.
20. Dall'Ara F, Cavazzana I, Frassi M, Taraborelli M, Fredi M, Franceschini F, et al. Macrophage activation syndrome in adult systemic lupus erythematosus: report of seven adult cases from a single Italian rheumatology center. *Reumatismo.* 2018;70(2):100–5.
21. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol.* 2017 Apr 13;37(1):93–100.
22. Shakoory B, Geerlinks AV, Wilejto M, Kernan KF, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul 24;82(10):1271–85.
23. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Nov;66(11):e27929. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>.
24. Dong Y, Wang T, Wu H. Heterogeneity of macrophage activation syndrome and treatment progression. *Front Immunol.* 2024 Apr 26;15.
25. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018 Dec;37(12):3329–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4095-1>.
26. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun;2(6):e358–e367. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30096-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30096-5).
27. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J.* 2012 Dec;42(12):1358–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.12002>.
28. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5–17. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>.

29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
30. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X).
31. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2326-38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00398-2).

ANEXO 1:Hscore¹⁰

Variáveis		Pontuação
Febre	<38,4°C	0
	38,4°C - 39,4°C	33
	>39,4°C	49
Organomegalias	Ausente	0
	Hepatomegalia ou Esplenomegalia	23
	Hepatomegalia e Esplenomegalia	38
Citopenia*	Uma linhagem celular	0
	Duas linhagens celulares	24
	Três linhagens celulares	34
Triglicérides (mg/dl)	<132.7	0
	132.7-354	44
	>354	64
Fibrinogênio (mg/dl)	>250	0
	<250	30
ASL (UI/L)	<30	0
	>30	19
Ferritina (ng/dl)	<2.000	0
	2.000-6.000	35
	>6.000	50
Hemofagocitose	Ausente (ou não testada)	0
	Presente	35
Imunossupressão**	Ausente	0
	Presente	18

*Definido como um nível de hemoglobina de < 9,2 g/dl e/ou uma contagem de leucócitos de < 5.000 /mm³ e/ou uma contagem de plaquetas de < 110.000 /mm³ **Vírus da imunodeficiência humana positivo ou recebendo terapia imunossupressora de longo prazo (ou seja, glicocorticoides, ciclosporina, azatioprina).

Fonte: Adapted from Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014;66(9):2613-20.

ANEXO 2:

Eular/ACR 2019 - European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; SLE = Lúpus Eritematoso Sistêmico²⁹

Clinical domains			Score
Constitucional	Febre	>38°C	2
	Leucopenia	<4.000 cel/mm ³	3
Hematológico	Trombocitopenia	<100.000 cel/mm ³	4
	Hemólise autoimune	[d]	4
Neuropsiquiátrica	Delirium		2
	Psicose		3
	Convulsão (generalizada ou focal)		5
	Alopécia não cicatrizante		2
Mucocutâneo	Úlceras orais	[e]	2
	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou discóide		4
	Lúpus cutâneo agudo		6
Serosite	Derrame pleural ou pericárdico		5
	Pericardite aguda		6
Musculoesquelético	Envolvimento articular	[f]	6
	Proteinúria (> 0,5 g/24 horas)		4
Renal	Biópsia renal classe II ou nefrite lúpica classe V		8
	Biópsia renal classe III ou nefrite lúpica classe IV		10
Domínios Imunológicos			
Anticorpos antifosfolipídios	Anticorpos anticardiolipina ou		
	Anticorpos anti-β2 glicoproteína 1 ou		2
Proteínas do sistema complemento:	Anticoagulante lúpico		
	C3 baixo ou C4 baixo		3
	C3 baixo e C4 baixo		4
Anticorpos específicos para LES:	Anticorpo anti-dsDNA ou		
	Anticorpo anti-Smith		6

[a] Os pacientes só são elegíveis para esses critérios se têm ANA positivo ≥ 1:80.

[b] Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente. Deve-se utilizar somente o critério de maior ponderação em um único domínio. O LES deve ser a explicação mais provável para cada critério.

[c] Atribui-se a cada critério um peso de 2 a 10. Se a pontuação do paciente for 10 ou mais, e pelo menos 1 critério clínico for preenchido, a doença é classificada como LES.

[d] Evidências de hemólise autoimune (como a presença de reticulocitose, baixa haptoglobina, bilirrubina indireta elevada, lactato desidrogenase elevada) e teste direto de antiglobulina (teste de Coombs direto).

[e] Esse critério pode ser observado durante o exame físico ou ao revisar uma foto.

[f] Define-se envolvimento articular como sinovite em ≥ 2 articulações caracterizadas por edema ou derrame ou sensibilidade em ≥ 2 articulações e pelo menos 30 minutos de rigidez matinal.

ANA = anticorpos antinucleares; anti-dsDNA = anti-DNA de cadeia dupla (ds).

Fonte: Adapted from Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e358-e367. doi:10.1016/S2665-9913(20)30096-5.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.