

NATALI WENIGER SPELLING GORMEZANO

**Síndrome de ativação macrofágica: diferenças
clínicas e laboratoriais entre pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico juvenil versus adulto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2017

NATALI WENIGER SPELLING GORMEZANO

**Síndrome de ativação macrofágica: diferenças
clínicas e laboratoriais entre pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico juvenil versus adulto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gormezano, Natali Weniger Spelling

Síndrome de ativação macrofágica: diferenças clínicas e laboratoriais entre
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil versus adulto / Natali Weniger
Spelling Gormezano -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Pancreatite 2.Síndrome de ativação macrofágica 3.Lúpus
eritematoso sistêmico 4.Criança 5.Adulto 6.Corticosteroides 7.Glucocorticoides
8.Imunossuppressores

USP/FM/DBD-220/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Paulo Fernando Spelling e Florise Weniger Spelling, que são os meus maiores exemplos, meus melhores amigos, sempre apoiaram minhas escolhas e nunca mediram esforços para oferecer o que fosse necessário à minha formação pessoal e profissional. Nada seria possível sem o seu apoio.

Ao meu marido, Rafael Gormezano, meu companheiro de todas as horas, meu porto seguro, que sempre esteve presente me apoiando e incentivando minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

À minha família, minha prioridade sempre. Nossa união e carinho são meus maiores incentivos para seguir em busca dos meus sonhos.

Ao meu pai, Paulo Fernando Spelling, meu reumatologista pediátrico preferido, seu carinho com os pacientes, sua dedicação constante à todas as crianças e à medicina foram sempre minhas maiores inspirações para seguir este caminho. Agradeço sempre por ter esse exemplo maravilhoso ao meu lado.

À minha mãe, Florise Weniger Spelling, não tenho palavras para agradecer tudo o que faz por mim e toda a admiração que tenho por você.

Ao meu marido, Rafael Gormezano, por todo o seu carinho e paciência durante toda esta jornada. Ter você sempre ao meu lado foi essencial para a conquista dos meus objetivos.

Aos meus irmãos, Eduardo e Germano, por mesmo longe estarem sempre perto incentivando a busca dos meus sonhos.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, obrigada por me receber tão bem na “família reumato”, seu entusiasmo pela pesquisa e pela reumatologia me incentivaram sempre a crescer e aprender ainda mais. Agradeço o estímulo constante aos estudos e a realização deste grande projeto.

Aos meus avós, José e Pérola Weniger, que são exemplos de incentivo ao estudo numa época em que muitos não cursavam a faculdade. À esta avó tão inteligente e querida que me ensinou a ser forte e determinada. E ao meu querido avô, grande pediatra, como não se fazem mais, lembranças e ensinamentos que vão ficar para sempre comigo. Meu muito obrigada eterno.

À minha madrinha Maria Thereza Chacon por sempre me dar forças para seguir em frente e não medir esforços para me ajudar sempre que precisei.

Aos meus sogros Daisy e Lucien Gormezano pelo eterno apoio. Aos meus cunhados Carolina, Daniel, Ricardo e Sabrina, e meus sobrinhos Andre, Anne, Isabela e Sophia pelo carinho de sempre.

À Professora Dra. Eloisa Bonfá, inteligência indescritível, um grande exemplo de pessoa, pesquisadora e médica. Agradeço ao imenso privilégio de ter suas orientações e ensinamentos durante toda a minha jornada neste projeto.

À Professora Rosa Maria Rodrigues Pereira, orientadora oficial da família Spelling, muito obrigada pelos ensinamentos e pelo exemplo.

Às assistentes Dra. Adriana Maluf, Dra Kátia Kozu, Dra. Lúcia Campos e Dra. Nádia Aikawa, pelos ensinamentos diários e pela amizade. Pelo carinho não somente no ambulatório, mas no dia a dia. Pelos abraços e conselhos em momentos difíceis e pelos sorrisos trocados que vão ficar para sempre na memória.

Às assistentes na minha residência de reumatologia pediátrica Dra Eunice Okuda, Dra Maria Carolina Santos e Dra Silvana Sacchetti grandes exemplos de médicas, sempre ao meu lado me ensinando, o que aprendi vou levar para a vida toda. E agradeço em especial a Dra Wanda Bastos, que é um grande exemplo de médica e pessoa para mim e também para o meu pai.

Aos meus grandes amigos, Benito e Daniela Lourenço, pela amizade, apoio, companhia em jantares e cinemas e pelas risadas juntos. Uma amizade que começou na pós graduação e vai durar para a vida inteira.

À minha grande amiga Gabriela Viola, pelas tardes de terapia, pelos conselhos sempre bem dados, pelo carinho de sempre, sem todas essas conversas não seria possível.

Aos amigos e também pós graduandos Andressa Guariento, Camila França, Camila Pugliese, Izabel Buscatti, Marco Felipe Silva, Maria Fernanda Giacomini, Roberta Gomes, Victor Marques, pela amizade, companheirismo e união nesta trilha tão difícil que é a Pós-Graduação.

Às queridas residentes, Clarissa Miranda, Gláucia Novak, Juliana Brunelli, Ana Renata Schmidt, Beatriz Molinari e Verena Balbi pelo grande carinho e apoio. Pela amizade que foi aumentando a cada ambulatório, a cada discussão de caso. Vocês se tornaram grandes amigas ao longo desta jornada e espero poder dar todo o apoio à vocês quando precisarem.

Ao Dr. Ulysses Doria Filho, pela disponibilidade, paciência e análise estatística, pelos ensinamentos constantes a cada nova análise.

À amiga Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pela amizade, apoio constante e especialmente pelas contribuições imediatas na pesquisa bibliográfica.

*“Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha,
porque alta vive”*

Fernando Pessoa

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	3
3 MÉTODO.....	4
3.1. Desenho do Estudo e População.....	4
3.2. Dados Demográficos, Características Clínico-laboratoriais, Atividade da doença, Dano cumulativo e tratamento	5
3.3. Análise Estatística.....	7
4 RESULTADOS.....	8
4.1. LESP com PA versus LESA com PA.....	8
4.2. LES com PA e SAM versus LES com somente PA.....	12
4.3. LES com PA e SAM x LES com somente SAM.....	14
5 DISCUSSÃO.....	16
6 CONCLUSÕES.....	19
7 REFERÊNCIAS.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aCL	Anticorpos anticardiolipina
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AMO	Aspirado de medula óssea
AST	Aspartato aminotransferase
CAR	Colégio Americano de Reumatologia
DHL	Desidrogenase láctica
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESA	Lúpus eritematoso sistêmico de início na idade adulta
LESP	Lúpus eritematoso sistêmico pediátrico
PA	Pancreatite aguda
PCR	Proteína C-reativa
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease</i>
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
SAM	Síndrome de ativação macrofágica
SLEDAI-2K	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC-ACR/DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Dados demográficos, manifestações clínicas, atividade de doença/índice de dano e complicações dos episódios de pancreatite aguda (PA) em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) e lúpus adulto (LESA).....10
- Tabela 2-** Dados laboratoriais e tratamento dos episódios de pancreatite aguda (PA) em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) e lúpus adulto (LESA).....11
- Tabela 3-** Dados demográficos, manifestações clínicas, manifestações laboratoriais, atividade de doença e complicações em 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com pancreatite aguda (PA) com e sem síndrome de ativação macrofágica (SAM).....13
- Tabela 4-** Dados demográficos, manifestações clínicas, manifestações laboratoriais, atividade de doença, complicações e tratamento em 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com síndrome de ativação macrofágica (SAM) com e sem pancreatite aguda (PA).....15

RESUMO

Gormezano NWS. *Síndrome de ativação macrofágica: diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil versus adulto* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivo: Uma série de casos sugerindo uma possível associação de pancreatite aguda (PA) e síndrome de ativação macrofágica (SAM) em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) foi reportada em dez crianças no nosso serviço, no entanto, não existem dados relativos à comparação entre PA e SAM em grandes populações de LESP e LES adulto (LESA). **Métodos:** Este estudo incluiu 362 pacientes LESP e 1.830 pacientes LESA. SAM foi diagnosticada de acordo com os critérios diagnósticos preliminares e PA de acordo com a presença de dor abdominal e/ou vômitos associados a um aumento de enzimas pancreáticas e/ou alterações radiológicas pancreáticas nos exames de ultrassonografia e/ou tomografia abdominal. Dados demográficos, características clínicas, SLEDAI-2K, SLICC/ACR-DI e tratamento foram avaliados. **Resultados:** A frequência de PA foi significativamente aumentada no LESP em comparação ao LESA [12/362 (3,3%) vs. 20/1830 (1,1%), $p=0,003$], com similar duração da PA nos dois grupos [22 (6-60) vs. 15 (4-90), dias, $p=0,534$]. As frequências de SAM (85% vs 30%, $p=0,003$) e óbito (31% vs. 0%; $p=0,017$) foram significativamente elevadas em crianças com PA comparadas com adultos com PA. Na análise dos pacientes com PA e SAM em comparação com os com somente PA sem SAM demonstrou que a idade dos pacientes com PA e SAM foi significativamente menor em comparação com aqueles sem SAM [15 (8,8-55) vs. 33,5 (10,2-45,7) anos, $p=0,007$]. As frequências de febre (94% vs. 37%, $p=0,001$), leucopenia (82% vs. 19%, $p=0,0001$), trombocitopenia (65% vs. 19%, $p=0,013$), hipertrigliceridemia (87% vs. 42%, $p=0,037$) e hiperferritinemia (93% vs. 37%, $p=0,011$) foram significativamente aumentadas nos pacientes com PA e SAM comparados aos pacientes com somente PA. A concomitância de febre e hiperferritinemia foi significativamente mais freqüente no primeiro grupo (86% vs. 12%, $p=0,0015$). **Conclusões:** Este estudo forneceu novos dados que evidenciaram que SAM ocorreu na maioria dos LESP com PA com uma maior mortalidade em comparação com LESA. Além disso, foram identificados em pacientes com PA e SAM, um conjunto de parâmetros clínicos e laboratoriais associado com as duas complicações.

Descritores: pancreatite; síndrome de ativação macrofágica; lúpus eritematoso sistêmico; criança; adulto; corticosteroides; glucocorticoides; imunossupressores.

ABSTRACT

Gormezano NWS. *Macrophage activation syndrome: a severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1,830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Objective: We previously reported a case series of acute pancreatitis (AP) and macrophage activation syndrome (MAS) in childhood (cSLE) patients, however there are no data regarding the comparison of AP and MAS in large populations of cSLE and adult SLE (aSLE). **Methods:** This study included 362 cSLE and 1,830 aSLE patients. MAS was diagnosed according to preliminary diagnostic guidelines and AP according to the presence of abdominal pain or vomiting associated to an increase of pancreatic enzymes and/or pancreatic radiological abnormalities. Demographic data, clinical features, SLEDAI-2K, SLICC/ACR-DI and treatment were assessed. **Results:** Higher and significant frequency of AP in cSLE compared to aSLE patients [12/362(3.3%) vs. 20/1830(1.1%), $p=0.003$], with similar AP duration [22(6-60) vs. 15(4-90) days, $p=0.534$]. MAS (85% vs. 30%, $p=0.003$) and death by MAS complication (31% vs. 0%, $p=0.017$) were significantly higher in children with AP compared with aSLE with AP. Further analysis of patients with AP and MAS compared with AP without MAS demonstrated that age in MAS patients was significantly lower compared with those without this complication [15(8.8-55) vs. 33.5(10.2-45.7) years, $p=0.007$]. The frequencies of fever (94% vs. 37%, $p=0.001$), leucopenia (82% vs. 19%, $p=0.0001$), thrombocytopenia (65% vs. 19%, $p=0.013$), hypertriglyceridemia (87% vs. 42%, $p=0.037$) and hyperferritinemia (93% vs. 37%, $p=0.011$) were also more frequently observed in AP patients with MAS compared in AP patients without MAS. Fever and hyperferritinemia concomitantly were more frequent in the former group (86% vs. 12%, $p=0.0015$). **Conclusions:** This study provides novel data demonstrating that MAS occur in the majority of cSLE with AP with a higher mortality compared to aSLE. In addition, we identified in AP patients, a cluster of MAS clinical and laboratorial parameters more associated with this complication.

Descriptors: pancreatitis; macrophage activation syndrome; lupus erythematosus, systemic; child; adult; adrenal cortex hormones; glucocorticoids; immunosuppressive agents.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica, crônica, de etiologia multifatorial envolvendo herança multigênica e fatores ambientais¹. Esta doença é caracterizada por produção de anticorpos auto reativos e alterações do sistema imunológico^{2,3,4}.

A incidência anual do LES nos Estados Unidos é estimada em 23,2 casos/100.000 adultos e 2,2 casos/100.000 crianças e adolescentes⁵, sendo excepcionalmente diagnosticada antes dos cinco anos de idade⁶. Estima-se que 15 a 20% dos casos de LES têm início durante a infância ou adolescência⁷ sendo considerada esta população como lupus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP). No LESP, há predileção pelo sexo feminino e a proporção varia de 4:3 pacientes durante a primeira década de vida a 9:1 durante segunda década de vida⁸.

O LES é uma doença autoimune sistêmica de herança poligênica, caracterizada por perda da tolerância imunológica a vários auto-antígenos e conseqüente formação de imunocomplexos que se depositam nos tecidos levando a inflamação em diferentes órgãos e sistemas^{9,10,11,12,13}. A alteração imunológica do lúpus envolve os sistemas imunes adaptativo e inato. Apoptose dos linfócitos B e linfócitos T no sistema imune adaptativo, e envolvimento de elementos do sistema imune inato como células dendríticas, deficiências de proteínas do sistema complemento e polimorfismos das interleucinas, dos receptores Fc das imunoglobulinas além de alterações no processo de apoptose celular^{4,14,15}.

A doença apresenta-se de maneira diferente nas populações de LES do adulto (LESA) e LESP. Os estudos comprovam que os envolvimento de órgãos e sistemas são mais graves nas crianças e adolescentes comparados aos adultos com LES, com maior acometimento de órgãos nobres e atividade de doença no LESP^{5,16,17,18,19}.

De fato, o LES é uma doença que pode cursar com o acometimento de diversos órgãos e sistemas. Destacam-se os envolvimento dos sistemas cutâneo, articular, renal, cardiovascular, além do hematológico que é reportado com uma frequência que varia de 10 a 80% e do envolvimento gastrointestinal que tem uma frequência de 17 a 40%^{20,21,22}.

A pancreatite aguda (PA) é uma manifestação gastrointestinal rara do LES que cursa com grande morbidade e mortalidade. Está presente nos pacientes com doença ativa e um estudo reportou uma maior frequência desta complicação no LESP quando comparado ao LESA^{23,24,25,26,27}.

Uma outra manifestação recentemente estudada no LESP e LESA é a síndrome de ativação macrofágica (SAM). Esta é uma complicação hematológica rara e grave que pode estar presente em pacientes com infecções e doenças reumáticas ativas²⁸. A SAM ocorre frente a um estado de hiperinflamação crônica e aumento da produção de citocinas inflamatórias, desencadeando então um processo que determina liberação de interferon gama e ativação do macrófago^{29,30}. Esta complicação tem sido descrita no LESP e LESA. Entretanto não existem critérios diagnósticos validados para a SAM no lúpus e, desta forma, esta manifestação pode ser subdiagnosticada nestes pacientes^{24,31,32,33}.

A SAM foi relatada no LESP com uma possível associação com PA em um estudo descritivo²⁴. A escassez de dados acerca da associação das duas manifestações em pacientes com LESP e LESA, bem como seu impacto nas características da doença em uma representativa população de lúpus pediátrico e adulto, estimulou a realização deste estudo.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a prevalência de SAM e PA em pacientes com LESP e LESA.
2. Avaliar possíveis associações entre dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade e dano cumulativo da doença, complicações e tratamento de SAM e PA em LESP *versus* LESA.

3. MÉTODO

3.1. Desenho do estudo e população

Este foi um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 362 pacientes com LESP e 1830 pacientes com LESA acompanhados nas Unidades de Reumatologia Pediátrica e Divisão de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Os dados foram coletados dos prontuários entre novembro de 2012 e outubro de 2014. Entre os anos de 1983 e 2014, todos os pacientes frequentaram regularmente os dois serviços. Os pacientes preencheram os critérios de lúpus do Colégio Americano de Reumatologia (CAR)³⁴, os com início da doença antes dos 18 anos de idade foram considerados LESP³⁵ e os com início após os 18 anos de idade como LESA. O trabalho foi aprovado pela CAPPesq e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Critérios de exclusão: os pacientes com prontuários incompletos ou não encontrados, doença indiferenciada do tecido conectivo (com 3 ou menos critérios do CAR) e com outras doenças auto-imunes foram excluídos.

PA foi definida de acordo com a presença de dor abdominal e/ou vômitos associada ao aumento (mais de três vezes o valor de referência) das enzimas séricas pancreáticas (amilase ou lipase) e/ou anormalidades radiológicas pancreáticas (ultrassonografia abdominal ou tomografia abdominal)^{24,27,36}. Foram excluídas outras possíveis causas de PA nestes pacientes, tais como: trauma, uso de álcool e drogas, uso de medicações (como sulfametoxazol-trimetropima) e colelitíase biliar. Complicações da pancreatite como óbito, pancreatite necro-hemorrágica e diabetes mellitus tipo 2 também foram avaliadas.

SAM foi definida de acordo com critérios diagnósticos preliminares³², requerendo a presença de pelo menos uma manifestação clínica: febre, hepatomegalia, esplenomegalia, manifestações hemorrágicas (púrpura,

hematomas e sangramento de mucosa) e disfunção de sistema nervoso central (irritabilidade, desorientação, letargia, cefaléia, convulsão ou coma) e pelo menos dois critérios laboratoriais: citopenia afetando duas ou mais linhagens (contagem de leucócitos $\leq 4.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\leq 9 \text{ g/dL}$, contagem de plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$), aumento de aspartato aminotransferase ($> 40 \text{ U/L}$), aumento de desidrogenase láctica ($> 567 \text{ U/L}$), hipofibrinogenemia ($< 150\text{mg/dL}$), aumento de triglicérides ($> 178 \text{ mg/dL}$) e aumento de ferritina sérica ($> 500\mu\text{g/L}$). Aspirado de medula óssea para evidência de hemofagocitose foi realizado quando disponível.

Os prontuários médicos dos pacientes foram cuidadosamente revistos de acordo com um extenso protocolo padronizado, incluindo dados demográficos, características clínicas, exames laboratoriais e dados terapêuticos, além de características e complicações das manifestações raras associadas (PA e SAM).

3.2. Dados demográficos, características clínico-laboratoriais, atividade/dano cumulativo da doença e tratamento

Os dados demográficos incluíram gênero, idade atual no momento das manifestações, idade de início do LES e duração da doença. Manifestações clínicas do LES foram definidas como: sintomas constitucionais (febre e perda de peso), envolvimento do sistema retículo-endotelial (adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia), lesões mucocutâneas (eritema malar ou lesão discóide, fotossensibilidade, úlcera oral ou nasal, vasculite e alopecia), envolvimento músculo-esquelético (artrite não erosiva e miosite), serosite (pleurite e pericardite), nefrite (proteinúria $\geq 0,5 \text{ g/24h}$, presença de cilindros celulares, hematúria persistente ≥ 5 hemácias por campo e leucocitúria persistente ≥ 5 leucócitos por campo), anormalidades hematológicas [anemia hemolítica auto-imune, leucopenia (contagem de leucócitos $< 4.000/\text{mm}^3$), linfopenia (linfócitos $< 1.500/\text{mm}^3$) e trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) em duas ou mais ocasiões, na ausência de drogas ou infecção]. Lúpus neuropsiquiátrico incluiu 19 síndromes de acordo com os

critérios de classificação do CAR³⁷. Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) foi diagnosticada de acordo com a presença de trombose arterial ou venosa associada à positividade para anticorpos antifosfolípidos³⁸.

Hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica ou diastólica maior ou igual 140 x 90 mmHg. Lesão renal aguda foi determinada pelo aumento súbito na creatinina sérica acima de 2 mg/dl³⁹ ou segundo os critérios modificado do *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease* (RIFLE)⁴⁰.

Retrospectivamente, a avaliação laboratorial incluiu velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR), hemograma completo, uréia e creatinina séricas, urina I e proteinúria de 24 horas. Níveis de complemento (C3, C4 e CH50), anticorpo anti-DNA nativo e anticorpos anticardiolipina (aCL) IgM e IgG foram também realizados. Os valores de corte para cada um dos autoanticorpos foram considerados válidos de acordo aos dados dos fabricantes. Anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia⁴¹.

Atividade da doença e dano cumulativo foram mensurados através do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K)⁴² (que pode variar de 0 a 105), e do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SLICC-ACR/DI)⁴³, respectivamente. Este último é um escore validado no LES e foi realizado nos pacientes com duração da doença acima de seis meses, podendo variar de 0 a 47. O dano cumulativo corresponde à mudança irreversível, relacionada a atividade persistente da doença, medicamentos utilizados ou comorbidades. Episódios repetidos foram pontuados duas vezes somente se a mesma lesão ocorresse com intervalo mínimo de seis meses (por exemplo, dois episódios de acidente vascular cerebral, com intervalos acima de seis meses entre estes receberam pontuação 2 do SLICC/ACR-DI).

Também foram obtidos dados sobre o tratamento atual (prednisona, pulsoterapia com metilprednisolona, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato

mofetil, ciclofosfamida endovenosa, gamaglobulina endovenosa e plasmaférese).

Além disso, no momento das complicações foram avaliadas manifestações clínicas pertinentes a PA e SAM, tais como: presença de vômitos, dor abdominal, manifestações hemorrágicas (púrpura, hematomas e sangramento de mucosa) e manifestações de sistema nervoso central (irritabilidade, desorientação, letargia, cefaléia, convulsão ou coma). Presenças de infecção aguda associada e neoplasias, devido ao seu potencial de desencadear as complicações, foram também avaliadas .

3.3. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como número (%) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média \pm desvio padrão para variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t-Student* ou teste de Mann-Whitney. Os níveis de significância foram fixados em 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

Neste estudo os resultados foram apresentados em três momentos:

- 1) Avaliação dos pacientes com LESP que apresentaram PA comparados com pacientes com LESA que apresentaram PA.
- 2) Avaliação dos pacientes que apresentaram PA e SAM comparados com os pacientes que apresentaram somente PA e não tiveram SAM.
- 3) Avaliação dos pacientes que apresentaram PA e SAM comparados com os pacientes que apresentaram somente SAM e não tiveram PA.

4.1. LESP com PA *versus* LESA com PA

A frequência de PA foi significativamente maior em LESP quando comparada ao LESA [12/362 (3,3%) vs. 20/1830 (1,1%), $p=0,003$] com semelhante duração da pancreatite nos dois grupos avaliados [22 (6-60) vs. 15 (4-90) dias, $p=0,534$]. Uma criança apresentou recorrência da PA, totalizando 13 episódios e nenhuma recorrência foi encontrada nos adultos.

Durante a avaliação dos episódios de PA nestes dois grupos observou-se que a frequência de vômitos foi de 85% no LESP e de 45% no LESA, dor abdominal ocorreu em 85% vs. 55%, aumento da amilase em 100% das crianças e 85% dos adultos, por sua vez aumento de lipase ocorreu em 92% no LESP e 90% no LESA. Com relação aos exames de imagem encontrou-se alteração de ultrassonografia abdominal em 33% das crianças e 25% dos adultos e tomografia abdominal alterada ocorreu em 28% LESP vs. 65% LESA.

Dados demográficos, manifestações clínicas, atividade de doença, dano de doença, alterações laboratoriais e tratamento dos pacientes com PA estão nas Tabelas 1 e 2. As frequências de febre (92% vs. 50%, $p=0,002$), envolvimento mucocutâneo (85% vs. 30%, $p=0,003$), alopecia (46% vs. 5%,

$p=0,008$), serosite (69% vs. 30%, $p=0,037$), hipertensão arterial (62% vs. 20%, $p=0,027$) e falência renal aguda (54% vs. 15%, $p=0,018$) foram significativamente maiores no LESP quando comparadas ao LESA. Da mesma forma ocorreu com a mediana de SLEDAI-2K no diagnóstico da PA [22 (8-41) vs. 10 (0-40), $p=0,007$]. SAM (85% vs. 30%, $p=0,003$) e óbito (31% vs. 0%, $p=0,017$) foram significativamente mais evidenciadas nas crianças/adolescentes com PA quando comparados ao LESA com PA.

Com relação às alterações laboratoriais, trombocitopenia (77% vs. 20%, $p=0,003$), positividade do anticorpo anti-DNA nativo (92% vs. 50%, $p=0,023$) e anticorpo anticardiolipina IgM (43% vs. 0%, $p=0,023$) foram significativamente maiores no LESP *versus* LESA.

Não foi evidenciada nenhuma diferença em relação ao uso de glicocorticoide no momento da PA em LESP comparado ao LESA (92% vs. 100%, $p=0,394$), nenhum paciente do estudo usou sulfametoxazol-trimetoprima no diagnóstico de PA. Gamaglobulina endovenosa foi significativamente utilizada no LESP comparada ao LESA (62% vs. 10%, $p=0,005$).

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações clínicas, atividade de doença/índice de dano e complicações dos episódios de pancreatite aguda (PA) em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) e lúpus adulto (LESA)

Variáveis	LESP com PA (n=13)	LESA com PA (n=20)	P
Dados demográficos			
Idade no diagnóstico da PA, anos	13,57 ± 0,75	34,07 ± 1,75	< 0,0001
Duração de doença até a PA, meses	8 (5-88)	36 (5-276)	0,230
Duração da PA, dias	22 (6-60)	15 (4-90)	0,534
Gênero feminino	12 (92)	16 (80)	0,625
Manifestações clínicas no diagnóstico da PA			
Febre	12 (92)	10 (50)	0,022
Hepatomegalia	7/13 (54)	4/17 (24)	0,132
Esplenomegalia	2 (15)	5 (25)	0,671
Vômitos	11 (85)	9 (45)	0,062
Dor abdominal	11 (85)	11 (55)	0,237
Envolvimento mucocutâneo	11(85)	6 (30)	0,003
Alopecia	6 (46)	1 (5)	0,008
Envolvimento musculoesquelético	3(23)	6 (30)	1,000
Serosite	9 (69)	6 (30)	0,037
Envolvimento neuropsiquiátrico	5 (38)	3 (15)	0,116
Manifestações hemorrágicas	2 (15)	3 (15)	1,000
SAF	0 (0)	2 (10)	0,516
Hipertensão arterial	8 (62)	4 (20)	0,027
Falência renal aguda	7 (54)	3 (15)	0,018
Infecção aguda	4 (31)	5 (25)	1,000
SAM (Parodi et al., 2009)	11 (85)	6 (30)	0,003
Atividade de doença/dano			
SLEDAI-2K início LES	28,5 (3-41)	12 (2-46)	0,007
SLEDAI-2K na PA	22 (8-41)	10 (0-40)	0,007
SLICC/ACR-DI na PA	0 (0-3)	1 (0-3)	0,234
Complicações			
Óbito	4 (31)	0 (0)	0,017
Pancreatite necro-hemorrágica	2 (15)	1 (5)	0,547
Diabetes mellitus tipo 2	2 (15)	1 (5)	0,547

Resultados apresentados em n (%), média ± desvio padrão ou mediana (valor mínimo-máximo), SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLICC/ACR-DI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR - Damage Index, SAM – síndrome de ativação macrofágica, PA – pancreatite aguda.

Tabela 2 – Dados laboratoriais e tratamento dos episódios de pancreatite aguda (PA) em lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESP) e lúpus adulto (LESA)

Variáveis	LESP com PA (n=13)	LESA com PA (n=20)	P
Laboratório			
VHS, mm/1 ^a hora	51,17± 8,1	50,72 ± 8,8	0,103
PCR, mg/L	7,3 (0,7-486)	16 (0,7-249)	0,367
Leucopenia, < 4,000/mm ³	9 (69)	8 (40)	0,157
Trombocitopenia, < 150,000/mm ³	10 (77)	4 (20)	0,003
Aumento AST, > 40U/L	9 (69)	8/19 (42)	0,165
Aumento DHL, > 567 U/L	5/8 (62)	10/15 (67)	1,000
Hipertrigliceridemia, > 178 mg/dL	9/10 (90)	9/17 (53)	0,091
Hiperferritinemia, > 500 µg/L	8/9 (89)	8/13 (61)	0,333
Hipofibrinogenemia, < 150 mg/dL	1/10 (10)	0/5 (0)	1,000
Hemofagocitose de macrófagos no AMO	3/7 (43)	1/3 (33)	1,000
Anticorpo Anti-DNA nativo positivo	11/12 (92)	10/20 (50)	0,023
Anticoagulante lúpico positivo	1/6 (17)	3/13 (23)	1,000
Anticardiolipina IgM > 40 MPL	3/7 (43)	0/15 (0)	0,023
Anticardiolipina IgG > 40 GPL	2/7 (29)	0 (0)	0,100
Uso prévio de glicocorticoide	12 (92)	20 (100)	0,394
Dose prednisona na PA, mg/dia	60 (15-60)	60 (15-100)	0,704
Uso de antimaláricos na PA	10 (77)	11 (55)	0,450
Difosfato de cloroquina	4/13 (31)	3/8 (37)	1,000
Sulfato de hidroxicloroquina	5/12 (42)	8/14 (57)	0,695
Uso de agentes imunossupressores na PA			
Azatioprina	4 (31)	3 (15)	0,379
Ciclosporina	2 (15)	1 (5)	0,547
Micofenolato mofetil	4 (31)	2 (10)	0,182
Tratamento			
Pulsoterapia de metilprednisolona	10 (77)	10 (50)	0,159
Ciclofosfamida endovenosa	4 (31)	2 (10)	0,182
Gamaglobulina endovenosa	8 (62)	2 (10)	0,005
Plasmaferese	0 (0)	1 (5)	1,000

Resultados apresentados em n (%), média ± desvio padrão ou mediana (valor mínimo-máximo), VHS – velocidade de hemossedimentação, PCR – proteína C-reativa, AST – aspartato aminotransferase, DHL – desidrogenase lática, AMO – aspirado de medula óssea, PA – pancreatite aguda.

4.2. LES com PA e SAM *versus* LES com somente PA

Dados demográficos, manifestações clínicas, possíveis fatores desencadeantes, manifestações laboratoriais, atividade de doença/índice de dano, complicações e tratamento dos pacientes lúpicos com PA e SAM *versus* pacientes lúpicos com somente PA estão na Tabela 3.

A mediana da idade nos pacientes com PA e SAM foi significativamente menor quando comparada aos pacientes com somente PA [15 (8,8-55) vs. 33,5 (10,2-45,7) anos, $p=0,007$]. As frequências de febre (94% vs. 37%, $p=0,001$), leucopenia (82% vs. 19%, $p=0,0001$), trombocitopenia (65% vs. 19%, $p=0,013$), hipertrigliceridemia (87% vs. 42%, $p=0,037$) e hiperferritinemia (93% vs. 37%, $p=0,011$) também foram significativamente aumentadas nos pacientes com PA e SAM *versus* os com somente PA.

As medianas de aspartato aminotransferase (AST) [121 (23-1,156) vs. 30 (13-1,446) U/L, $p=0,018$], triglicérides [271 (163-526) vs. 172 (61-357) mg/dL, $p=0,018$] e ferritina [1804 (28-24,511) vs. 409 (25-4,282) $\mu\text{g/L}$, $p=0,041$] foram significativamente aumentadas nos pacientes com PA e SAM.

A avaliação de possíveis fatores desencadeantes para o aparecimento das complicações mostrou seis casos de infecção aguda associada no grupo com PA e SAM. Destes, um paciente apresentou choque séptico sem agente infeccioso isolado, um paciente apresentou tuberculose pulmonar associada, outro paciente apresentava meningite e candidíase esofageana, outro infecção por citomegalovirus, uma nocardiose e por fim um paciente apresentava herpes zoster associado. Nenhum caso de neoplasia foi encontrado.

Hemofagocitose de macrófagos no aspirado de medula óssea foi observada em quatro pacientes. Em relação ao tratamento dos pacientes com PA e SAM, foi evidenciado que 76% dos pacientes recebeu pulsoterapia de metilprednisolona durante o episódio de SAM, 47% gamaglobulina endovenosa e menos de 20% ciclosporina.

A concomitância de febre e hiperferritinemia foi significativamente mais frequente nos pacientes com PA e SAM quando comparados aos com somente PA (86% vs. 12%, p=0,0015).

Tabela 3 – Dados demográficos, manifestações clínicas, manifestações laboratoriais, atividade de doença e complicações em 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com pancreatite aguda (PA) com e sem síndrome de ativação macrofágica (SAM)

Variáveis	PA e SAM (n=17)	PA (n=16)	P
Dados demográficos			
Idade no diagnóstico, anos	15 (8,8-55)	33,5 (10,2-45,7)	0,007
Duração da PA, dias	22 (6-90)	15 (4-60)	0,249
Gênero feminino	16 (94)	12 (75)	0,175
Manifestações clínicas			
Febre	16 (94)	6 (37)	0,001
Hepatomegalia	8 (47)	2 (12)	0,057
Esplenomegalia	4 (23)	2 (12)	0,656
Manifestações hemorrágicas	4 (23)	1 (6)	0,335
Envolvimento sistema nervoso central	5 (29)	3 (19)	0,688
Possíveis fatores desencadeantes			
Infecção aguda	6 (35)	3 (19)	0,438
SLEDAI-2K \geq 6 no diagnóstico	17 (100)	14 (87)	0,227
Neoplasia	0 (0)	0 (0)	1,000
Laboratório			
Leucopenia, $< 4,000/\text{mm}^3$	14 (82)	3 (19)	0,0001
Trombocitopenia, $< 150,000/\text{mm}^3$	11 (65)	3 (19)	0,013
Aumento AST, > 40 U/L	12 (71)	5/15 (33)	0,074
AST	121 (23-1156)	30 (13-1446)	0,018
Aumento DHL, > 567 U/L	10/13 (77)	5/10 (50)	0,221
DHL	793 (323-3280)	703 (212-1738)	0,577
Hipofibrinogenemia, < 150 mg/dL	1/11 (9)	0/4 (0)	1,000
Fibrinogênio	319 (81-405)	541 (228-562)	0,090
Hipertrigliceridemia, > 178 mg/dL	13/15 (87)	5/12 (42)	0,037
Triglicérides	271 (163-526)	172 (61-357)	0,018
Hiperferritinemia, > 500 $\mu\text{g/L}$	13/14 (93)	3/8 (37)	0,011
Ferritina	1804 (28-24.511)	409 (25-4282)	0,041
Febre e hiperferritinemia	12/14 (86)	1/8 (12)	0,0015
Atividade de doença			
SLEDAI-2K	23 (6-41)	12,5 (2-46)	0,080
Complicações			
Óbito	4 (23)	0 (0)	0,103
Tratamento			
Azatioprina	4 (23)	3 (19)	1,000
Micofenolato mofetil	3 (18)	3(19)	1,000
Ciclofosfamida endovenosa	4 (23)	2 (12)	0,656
Antimaláricos	11 (65)	10 (62)	1,000
Glicocorticoide	16 (94)	16 (100)	1,000
Pulsoterapia de metilprednisolona	13 (76)	7 (44)	0,077
Gamaglobulina endovenosa	8 (47)	2 (12)	0,057

Resultados estão apresentados em n (%) média \pm desvio padrão ou mediana (valor mínimo-máximo), SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SAM – síndrome de ativação macrofágica, AST – aspartato aminotransferase, DHL – desidrogenase lática.

4.3. LES com PA e SAM x LES com somente SAM

A frequência de SAM foi significativamente maior em LESP quando comparada com LESA [20/362 (5,5%) vs. 13/1830 (0,7%), $p=0,0001$]. Além disso, foi avaliada a frequência de PA em LESP com SAM e comparada com a frequência de PA em LESP sem SAM e observou-se que a frequência de PA foi significativamente aumentada nos pacientes LESP com SAM [11/20 (55%) vs. 2/342 (0,6%), $p=0,0001$]. A mesma análise foi realizada no LESA e evidenciou-se que a frequência de PA foi significativamente aumentada nos LESA com SAM quando comparada ao LESA sem SAM [6/13 (46%) vs. 14/1817 (0,8%), $p=0,0001$].

A análise dos dados demográficos, manifestações clínicas, manifestações laboratoriais, atividade de doença, complicações e tratamento dos pacientes lúpicos com PA e SAM versus os pacientes com somente SAM está na Tabela 4. A comparação dos pacientes com PA e SAM versus somente SAM demonstrou que a frequência de SLEDAI-2K ≥ 6 no diagnóstico de SAM foi significativamente maior no primeiro grupo (100% vs. 75%, $p=0,044$). Todos os pacientes foram rapidamente tratados no diagnóstico de PA e SAM e os quatro casos que foram a óbito apresentaram sepse como causa de óbito.

Tabela 4 – Dados demográficos, manifestações clínicas, manifestações laboratoriais, atividade de doença, complicações e tratamento em 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com síndrome de ativação macrofágica (SAM) com e sem pancreatite aguda (PA)

Variáveis	PA e SAM (n=17)	SAM (n=16)	P
Dados demográficos			
Idade no diagnóstico de SAM, anos	15 (8,8-55)	16 (6-60)	0,517
Duração da SAM, dias	22 (6-90)	20 (5-206)	0,589
Gênero feminino	16 (94)	11 (69)	0,085
Manifestações clínicas na SAM			
Febre	16 (94)	12 (75)	0,174
Hepatomegalia	8 (47)	4 (25)	0,281
Esplenomegalia	4 (23)	3 (19)	1,000
Manifestações hemorrágicas	4 (23)	3 (19)	1,000
Envolvimento sistema nervoso central	5 (29)	7 (44)	0,481
Manifestações laboratoriais			
Leucopenia, < 4,000/mm ³	14 (82)	15 (94)	0,601
Trombocitopenia, < 150,000/mm ³	11 (65)	11 (69)	1,000
Aumento AST, > 40 U/L	12 (71)	13 (81)	0,688
AST	121 (23-1156)	90 (19-1264)	0,829
Aumento DHL, > 567 U/L	10/13 (77)	12/12 (100)	0,220
DHL	793 (323-3280)	1662 (502-4972)	0,069
Hipofibrinogenemia, < 150 mg/dL	1/11 (9)	5/11 (45)	0,148
Fibrinogênio	319 (81-405)	187 (81-568)	0,360
Hipertrigliceridemia, > 178 mg/dL	13/15 (87)	14/15 (93)	1,000
Triglicérides	285 (163-526)	271 (183-753)	0,372
Hiperferritinemia, > 500 µg/L	13/14 (93)	16 (100)	0,466
Ferritina	2111 (469-27,606)	7842 (909-21,460)	0,146
Febre e hiperferritinemia	12/14 (86)	12/16 (75)	0,656
Hemofagocitose de macrófagos no AMO	4/10 (40)	9/12 (75)	0,192
Atividade de doença			
SLEDAI-2K na SAM	21 (5-41)	9.5 (2-32)	0,064
SLEDAI-2K ≥ 6 na SAM	17 (100)	12 (75)	0,044
Complicações			
Óbito por sepse	4 (23)	2 (12)	0,656
Tratamento durante SAM			
Azatioprina	4 (23)	6 (37)	0,464
Micofenolato mofetil	3 (18)	1(6)	0,601
Ciclofosfamida endovenosa	4 (23)	1(6)	0,335
Antimaláricos	11 (65)	13 (81)	0,438
Glicocorticóides	16 (94)	16 (100)	1,000
Gamaglobulina endovenosa	8 (47)	5 (31)	0,481
Tratamento para SAM			
Ciclosporina	3 (18)	6 (37)	0,258
Pulsoterapia com metilprednisolona	13 (76)	10 (62)	0,464

Resultados são apresentados em n (%), média ± desvio padrão ou mediana (valor mínimo-máximo), SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SAM – síndrome de ativação macrofágica, AST – aspartato aminotransferase, DHL – desidrogenase lática, AMO – aspirado de medula óssea.

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que mostrou que SAM é uma complicação frequente e grave no LESP com PA, com manifestações clínicas e laboratoriais distintas do LESA.

Esta pesquisa avaliou duas complicações raras e graves do lúpus em duas grandes populações de LESP e LESA de um mesmo hospital universitário, utilizando critérios específicos propostos para SAM no lúpus pediátrico³². As principais limitações foram o desenho retrospectivo do estudo com possibilidade de falta de dados. Além disso, reumatologistas pediátricos são mais familiarizados com SAM principalmente pela sua grande associação com artrite idiopática juvenil da forma sistêmica, provavelmente trazendo um viés para o trabalho. Por fim, avaliações séricas de marcadores de ativação e expansão de macrófagos (como dosagem de níveis de receptor de interleucina 2 e dosagem de CD-163) não foram avaliados para os pacientes deste estudo⁴⁴.

SAM é uma rara manifestação de doenças reumáticas autoimunes que pode estar presente tanto em crianças e adolescentes, assim como em adultos^{24,30,31,32,33,45,46,47,48}. É uma complicação particularmente conhecida na artrite idiopática juvenil forma sistêmica^{30,47,48} e menos frequentemente diagnosticada no LESP^{32,33,46} e LESA³¹. A base fisiopatológica não é totalmente definida no lúpus mas encontra-se nesses casos ativação e proliferação excessiva de linfócitos T e macrófagos com hipersecreção maciça de citocinas pró-inflamatórias^{30,47}.

Uma provável associação de SAM com PA no LESP foi relatada recentemente no nosso grupo em dez crianças, sugerindo que o pâncreas pode ser um órgão-alvo desta síndrome²⁴. Sete destes casos foram incluídos no presente estudo. Esta observação foi ampliada aqui, uma vez que este grande estudo demonstrou uma maior frequência de SAM em crianças/adolescentes lúpicas com PA. Uma possível explicação para a

concomitância destas manifestações é a ativação de macrófagos consequente a liberação de mediadores inflamatórios durante a PA⁴⁹. Reforçando esta constatação, a ativação de populações de macrófagos pulmonares foi relatada em um estudo experimental na PA⁵⁰.

Este trabalho corrobora com estudos anteriores que também mostraram uma maior prevalência de PA em crianças e adolescentes lúpicos com doença ativa^{25,27,51,52,53,54,55}.

As características da SAM são semelhantes as de atividade de doença no LES e infecções sistêmicas. É importante lembrar que estas duas condições não excluem o diagnóstico de SAM. De fato, infecção é inclusive relatada como um importante gatilho para esta complicação^{24,32,48}. Comprovando isso, mais de um terço dos pacientes com PA e SAM teve infecção aguda concomitante e todos eles apresentavam a doença ativa.

Hemofagocitose é somente vista em até 60% dos casos no momento do diagnóstico de SAM, e pode ser completamente ausente em alguns pacientes, bem como em modelos animais com SAM^{28,32}. Além disso, hemofagocitose pode não aparecer nos estágios iniciais da doença, como relatado para a artrite idiopática juvenil de início sistêmico^{30,32}. Presença de hemofagocitose de macrófagos no aspirado de medula óssea foi observada em menos do que 50% dos pacientes e, desta forma, a investigação para esta complicação deve ser baseada em outros parâmetros.

Este estudo evidenciou que os pacientes com PA apresentam um conjunto de características clínicas e laboratoriais entre as diretrizes diagnósticas preliminares para SAM caracterizada por febre, leucopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia e altos níveis de ferritina. Curiosamente observou-se neste estudo que quase todos os pacientes com PA e SAM apresentavam a concomitância de febre e hiperferritinemia enquanto que apenas um paciente sem estas duas complicações tinha esta concomitância.

A terapia imunossupressora foi iniciada prontamente em todos os pacientes, particularmente metilprednisolona endovenosa, gamaglobulina endovenosa e ciclofosfamida endovenosa³³. Apesar disso, um terço dos nossos pacientes LESP com PA e SAM apresentou falência múltipla

progressiva e óbito. Anakinra e/ou outros agentes anti-IL-1 não estavam disponíveis para os pacientes com SAM e a importância destes agentes para reduzir a mortalidade desta condição ainda deve ser determinada.

Durante a realização desta tese de Doutorado foram feitos outros estudos que avaliaram diferenças existentes entre o LESP e LESA, comprovando que esta doença é mais grave a ativa nas crianças. Um trabalho recentemente publicado estudou infecção por herpes zoster nos pacientes com LESP e LESA, e demonstrou que esta infecção foi mais frequente no LESP associada com atividade de doença¹⁷. As manifestações articulares também foram diferentes nos dois grupos, o recente estudo que comparou artrite crônica em ambas as populações mostrou que esta manifestação tem início precoce, envolvimento poliarticular e associação com doença ativa nos LESP versus LESA¹⁶. Além disso, outros dois estudos realizados que avaliaram manifestações hematológicas (como anemia hemolítica auto imune⁵⁶ e púrpura trombocitopênica idiopática) nas duas populações também encontraram uma maior gravidade no LESP quando comparado a população de adultos.

O presente estudo forneceu novos dados demonstrando que SAM ocorre na maioria dos pacientes com LESP e PA, e com uma mortalidade elevada em comparação com o adulto. Além disso, em pacientes com PA e SAM foram identificados um conjunto de parâmetros clínicos e laboratoriais que deve levantar a suspeita da concomitância das duas complicações.

Estudos prospectivos e multicêntricos (como coorte de inepção) deverão ser realizados para estabelecimento de critérios diagnósticos para SAM no lúpus e um melhor tratamento e seguimento destes casos.

6. CONCLUSÕES

1. As prevalências de SAM e de PA foram maiores no LESP comparadas ao LESA.
2. Atividade da doença e mortalidade diferenciaram pacientes com LESP com PA.
3. A concomitância de febre e hiperferritinemia foi evidenciada nos pacientes com PA e SAM.

7. REFERÊNCIAS

1. Vidotto JP, Pereira LA, Braga AL, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Martins LC, Farhat SC. Atmospheric pollution: influence on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases. *Lupus*. 2012; 21: 526-33.
2. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2008; 28: 34-41.
3. Jesus AA, Liphaut BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011; 20:1275-84.
4. Marks SD, Tullus K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1855-68.
5. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15: 218.
6. Gottlieb BS, Ilowite NT. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatrics in review*. 2006; 22: 323-30.
7. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28: 561-77.
8. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – Are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am*. 2010; 36: 53-80.
9. Liphaut BL, Goldberg AC, Kiss MH, Silva CA. Analysis of human leukocyte antigens of class II-DR in Brazilian children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo*. 2002; 57: 277-82.
10. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus

- erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo.* 2003; 58: 157-62.
11. Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, Manguiera CL, Silva CA. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15: 496-500.
 12. Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Sheinberg M, Manguiera CL, Marie SK, Liphaut BL. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 235-8.
 13. Miyamoto M, Ono E, Barbosa CP, Terreri MT, Hilário MO, Salomão R, Moraes-Pinto MI. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011; 20: 736-44.
 14. Amano MT, Ferriani VP, Florido MP, Reis ES, Delcolli MI, Azzolini AE, Assis-Pandochi AI, Sjöholm AG, Farah CS, Jensenius JC, Isaac L. Genetic analysis of complement C1s deficiency associated with systemic lupus erythematosus highlights alternative splicing of normal C1s gene. *Mol Immunol.* 2008; 45: 1693-702.
 15. Liphaut BL, Kiss MH. The role of apoptosis proteins and complement components in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinics (São Paulo).* 2010; 65: 327-33.
 16. Gormezano NW, Silva CA, Aikawa NE, Barros DL, da Silva MA, Otsuzi CI, Kozu K, Seguro LP, Pereira RM, Bonfá E. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 227-31.
 17. Gormezano NW, Silva CA, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Sallum AM, Pasoto S, Pereira RM, Bonfá E. Higher Prevalence and Distinct Features of Herpes Zoster Infection in Children than Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34: 905-7.
 18. Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis.* 2015; 18: 182-91.
 19. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfa E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21: 872-7.

20. Aleem A, Al Arfaj AS, Khalil N, Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2014;39:236-41.
21. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25: 1456-62.
22. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12: 907-10.
23. Marques VL, Gormezano NW, Bonfá E, Aikawa NE, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Guariento A, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. Pancreatitis Subtypes Survey in 852 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 328-34.
24. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus.* 2010; 19: 1654-58.
25. Limwattana S, Dissaneewate P, Kritsaneepaiboon S, Dendumrongsup T, Vachvanichsanong V. Systemic lupus erythematosus-related pancreatitis in children. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 913-18.
26. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Neshet G. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 314-8.
27. Wang CH, Yao TC, Huang YI, Ou LS, Yeh KW, Huang JL. Acute pancreatitis in pediatric and adult-onset systemic lupus erythematosus: A comparison and review of the literature. *Lupus.* 2011; 20: 443-52.
28. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11: 1043-53.
29. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 145-59.
30. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis,

- genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012; 13: 289-98.
31. Li X, Qu B, Nie Y, Zhu G, Li W, Mu F. Clinical features of macrophage activation syndrome in the adult northern Chinese population. *Lupus.* 2014; 23: 785-92.
 32. Parodi A, Davì S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Miettunen P, Bader-Meunier B, Espada G, Sterba G, Ozen S, Wright D, Magalhães CS, Khubchandani R, Michels H, Woo P, Iglesias A, Guseinova D, Bracaglia C, Hayward K, Wouters C, Grom A, Vivarelli M, Fischer A, Breda L, Martini A, Ravelli A; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. A macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3388-99.
 33. Pringe A, Trail L, Ruperto N, Buoncompagni A, Loy A, Breda L, Martini A, Ravelli A. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus.* 2007; 16: 587-92.
 34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
 35. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 1787-93.
 36. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Ville AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, Robles-Díaz G. Systemic lupus erythematosus as a cause prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 707-12.
 37. American College of Rheumatology Ad Hoc committee on neuropsychiatric Lupus Syndromes. The American College of

- Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 599-608.
38. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus.* 2009; 18: 894-9.
 39. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev.* 2002; 23: 47-60.
 40. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International.* 2007; 71: 1028-35.
 41. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 1185-90.
 42. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29: 288-91.
 43. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 363-9.
 44. Reddy VV, Myles A, Cheekatla SS, Singh S, Aggarwal A. Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum.* 2014; 17: 261-67.
 45. Zulian F, Piccinini P, Martini G, Jorini M, De Benedictis FM. Macrophage activation syndrome as a trigger event for systemic lupus erythematosus syndrome in children. *J Paediatr Child Health.* 2009; 45: 621-22.
 46. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV, Srivastava R, Stone BL, Korgenski EK, Mundorff MB, Casper TC, Bratton

- SL. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 4135-42.
47. Davì S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, Bovis F, Cimaz R, Gamir ML, Ilowite NT, Kone-Paut I, Feitosa de Oliveira SK, McCurdy D, Silva CA, Sztajn bok F, Tsitsami E, Unsal E, Weiss JE, Wulffraat N, Abinun M, Aggarwal A, Apaz MT, Astigarraga I, Corona F, Cuttica R, D'Angelo G, Eisenstein EM, Hashad S, Lepore L, Mulaosmanovic V, Nielsen S, Prahalad S, Rigante D, Stanevicha V, Sterba G, Susic G, Takei S, Trauzeddel R, Zletni M, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66: 2871-80.
48. Aikawa NE, Carvalho JF, Bonfá E, Lotito AP, Silva CA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2009; 11: 635-36.
49. Gea-Sorlí S, Closa D. Role of macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2010; 6: 107-11.
50. Gea-Sorlí S, Guillamat R, Serrano-Mollar A, Closa D. Activation of lung macrophage subpopulations in experimental acute pancreatitis. *J Pathol.* 2011; 223: 417-24.
51. Perrin L, Giurgea I, Baudet-Bonneville V, Deschenes G, Bensman A, Ulinski T. Acute pancreatitis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatric.* 2006; 95: 121-24.
52. Derk CT, Dehoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis; a case series. *Clin Rheumatol.* 2004; 23: 147-51.
53. Tu YL, Yeh KW, Chen LC, Yao TC, Ou LS, Lee WI, Huang JL. Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40: 447-54.
54. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, Pillet P,

- Quartier P, Salomon R, Bader-Meunier B; French Pediatric-Onset SLE Study Group. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 174-78.
55. Rodriguez EA, Sussman DA, Rodriguez VR. Systemic lupus erythematosus pancreatitis: an uncommon presentation of a common disease. *Am J Case Rep*. 2014; 15: 501-3.
56. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, Esteves GC, Sallum AM, Aikawa NE, Pereira RM, Silva CA, Bonfá E. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus*. 2017 ; 26: 426-30.