

## Síndrome de Ativação Macrofágica secundária a Doença de Still

Macrophage Activation Syndrome secondary to Still's Disease

Síndrome de Activación Macrofágica secundario a Enfermedad de Still

Beatriz Pina Lassance de Carvalho<sup>1</sup>, Thaiana Pedrosa de Azevedo<sup>1</sup>, Nathália Jucá de Azevedo Picanço<sup>1</sup>, Heitor Luis da Silva Ferreira<sup>2</sup>, Isabela Rosita da Silva Pereira<sup>2</sup>, Luciano Moura de Assunção<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** relatar o caso de uma paciente hospitalizada com diagnóstico de Doença de Still e Síndrome de Ativação Macrofágica. **Detalhamento de caso:** Paciente do sexo feminino, 17 anos, negra, admitida na enfermaria de Clínica médica com relato de dor na garganta, oligoartrite, febre recorrente com média de 38,5 °C, manchas hipercrômicas pruriginosas em dorso, membros superiores e abdome que pioravam com pico febril há cerca de 30 dias, evoluindo durante internação com crise convulsiva seguida de sonolência, letargia, com resposta apenas aos estímulos dolorosos e hipotensão. No décimo dia de internação a paciente apresentou hepatoesplenomegalia ao exame físico, sem outras alterações significativas e queixa de amnesia retrógrada. Os exames laboratoriais constavam anemia, plaquetopenia, aumento de transaminases, hipertrigliceridemia, aumento de ferritina sérica e fibrinogênio no valor de 150, preenchendo 5 dos 9 critérios para diagnóstico de Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM). **Considerações finais:** A doença de Still e a Síndrome de ativação Macrofágica são doenças raras, que implicam grande morbimortalidade na vida dos pacientes acometidos e são primariamente diagnósticos de exclusão. Este trabalho demonstra que o diagnóstico de Síndromes febris pode ser um desafio e reitera a importância da qualidade da assistência.

**Palavras-chave:** Doença de Still, Síndrome da Ativação Macrofágica, Síndromes Febris.

### ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a hospitalized patient diagnosed with Still's Disease and Macrophage Activation Syndrome. **Case detail:** Female patient, 17 years old, black, admitted to the Internal Medicine ward with a report of sore throat, oligoarthritis, recurrent fever with an average of 38.5 °C, pruritic hyperchromic spots on the back, upper limbs and abdomen that worsened with a feverish peak for about 30 days, evolving during hospitalization with a convulsive crisis followed by drowsiness, lethargy, with response only to painful stimuli and hypotension. On the tenth day of hospitalization, the patient presented hepatosplenomegaly on physical examination, with no other significant alterations and a complaint of retrograde amnesia. Laboratory tests included anemia, thrombocytopenia, increased transaminases, hypertriglyceridemia, increased serum ferritin and fibrinogen in the amount of 150, fulfilling 5 of the 9 criteria for the diagnosis of Macrophage Activation Syndrome (MAS). **Final considerations:** Still's disease and Macrophage Activation Syndrome are rare diseases, which imply high morbidity and mortality in the lives of affected patients and are primarily diagnoses of exclusion. This work demonstrates that the diagnosis of febrile syndromes can be a challenge and reiterates the importance of quality care.

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

<sup>1</sup> Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), Belém - PA.

<sup>2</sup> Centro Universitário do Pará (CESUPA), Belém - PA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Reportar el caso de un paciente hospitalizado con diagnóstico de Enfermedad de Still y Síndrome de Activación Macrófaga. **Detalle del caso:** Paciente femenina, 17 años, negra, ingresada a la sala de Medicina Interna con reporte de odinofagia, oligoartritis, fiebre recurrente con promedio de 38.5 °C, manchas pruriginosas hipercrómicas en espalda, miembros superiores y abdomen que empeoraron con pico febril de unos 30 días, evolucionando durante la hospitalización con crisis convulsiva seguida de somnolencia, letargo, con respuesta sólo a estímulos dolorosos e hipotensión. Al décimo día de hospitalización presenta al examen físico hepatoesplenomegalia, sin otras alteraciones de importancia y con queja de amnesia retrógrada. Los exámenes de laboratorio incluyeron anemia, trombocitopenia, aumento de transaminasas, hipertrigliceridemia, aumento de ferritina sérica y fibrinógeno en la cantidad de 150, cumpliendo 5 de los 9 criterios para el diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM). **Consideraciones finales:** La enfermedad de Still y el Síndrome de Activación Macrófaga son enfermedades raras, que implican una alta morbimortalidad en la vida de los pacientes afectados y son fundamentalmente diagnósticos de exclusión. Este trabajo demuestra que el diagnóstico de los síndromes febriles puede ser un desafío y reitera la importancia de una atención de calidad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Still, Síndrome de Activación Macrófaga, Síndromes febriles.

## INTRODUÇÃO

A doença de Still é um distúrbio inflamatório de etiologia ainda desconhecida sendo caracterizada clinicamente por artrite, rash cutâneo e febre elevada e, laboratorialmente, por hiperferritinemia, leucocitose neutrofílica, aumento de PCR e VHS (GIACOMELLI R, et al., 2018; BERTUCCI FS, et al., 2020). Sua fisiopatologia é caracterizada por uma condição auto inflamatória multigênica na interseção de doenças auto inflamatórias e autoimunes, na qual há ativação da resposta imunológica inata e adaptativa, porém não totalmente elucidada (GIACOMELLI R, et al., 2018).

Pode se apresentar clinicamente de maneira heterogênea (GERFAUD-VALENTIN M, et al., 2014). O diagnóstico é clínico e de exclusão, sendo necessário investigação a fim de descartar demais etiologias – infecção, neoplasia e outras doenças inflamatórias (GIACOMELLI R, et al., 2018). Epidemiologicamente, a doença se manifesta em adultos jovens, com uma média de idade diagnóstica de 36 anos, sendo sua distribuição entre os sexos controversa, uma vez que em série de casos reumatológicos, mulheres representaram 70% dos diagnósticos, entretanto, em séries de casos de medicina interna, mulheres representaram somente 45 a 53% dos pacientes. Influências hormonais são pouco descritas na literatura, apesar disso, mulheres no segundo trimestre de gestação e no puerpério mostram aumento do risco de reincidência da doença (GERFAUD-VALENTIN M, et al., 2014).

Eventualmente, como complicação dessa doença, pode ocorrer a Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) também chamada de Síndrome Hemofagocítica ou Linfocitose Hemofagocítica (HLH), a qual é um distúrbio que pode ocorrer por diversas causas, dentre elas, inflamatórias – como no caso da doença de Still –, genéticas, infecciosas, autoimunes, neoplásicas e medicamentosas. Caracteriza-se por ser uma complicação rara, porém de grande importância, pois é considerada potencialmente fatal. Tal manifestação foi identificada pela primeira vez em 1979, como distúrbio decorrente de uma infecção viral, mas após certo tempo, foi mais comumente associada à Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) (MAGALHÃES R, 2019).

Quando se fala da apresentação dessa patologia, ela se dá por uma falência do sistema imune, promovendo um aumento excessivo da ativação e proliferação de macrófagos e linfócitos T-CD8+, tendo assim, o desenvolvimento da hemofagocitose e de uma produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias (IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-18 e TNF-a), o que irá justificar os achados dessa síndrome (MAGALHÃES R, 2019).

Os sinais e sintomas mais notórios no diagnóstico da SAM são febre persistente e elevada, hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas devido o quadro de encefalopatia, linfadenomegalia, púrpura, equimoses, hematúria. Os exames laboratoriais podem acusar pancitopenia, evidência de coagulopatia,

níveis séricos de ferritina elevados, bem como de HDL e triglicerídeos e VHS diminuído (MAGALHÃES R, 2019). Entretanto, o diagnóstico é apenas confirmado pelo mielograma, o qual deve mostrar macrófagos bem diferenciados, com fagocitose de células sanguíneas da medula óssea (LERKVALEEKUL B e VILAIYUK S, 2018). Efetivamente, sendo a SAM uma patologia de alta mortalidade, é de extrema importância realizar o diagnóstico o mais rápido possível, porém, devido ser uma síndrome com sintomas inespecíficos, tem vários diagnósticos diferenciais, o que pode deixar o médico inseguro para lidar com tal interface.

Este estudo possui como objetivo geral o relatar o caso de uma paciente hospitalizada com diagnóstico de Doença de Still e Síndrome de Ativação Macrofágica, por meio do detalhamento da evolução, investigação diagnóstica e desfecho do caso clínico além de realizar revisão de literatura para caracterizar o perfil epidemiológico, clínico e investigativo da Síndrome de Ativação Macrofágica. Para isso, a estudo foi aprovado pelo comitê de ética local pelo parecer de número 5.497.647 e CAAE: 59865422.3.0000.5171.

## DETALHAMENTO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, negra, foi admitida na enfermaria de Clínica médica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, com relato de dor na garganta, oligoartrite, febre aferida recorrente com média de 38,5°C, manchas hipercrômicas pruriginosas em dorso, membros superiores e abdome que pioravam com o pico febril, com evolução de cerca de 30 dias. Procurou atendimento em uma Unidade de Pronto Atendimento onde foi internada devido o quadro febril de origem indeterminada e ficou aguardando transferência para hospital de referência.

No dia da admissão apresentava manutenção de lesões dermatológicas e do prurido, bem como fraqueza generalizada, oligoartrite (tornozelos, joelho e punho), dor de garganta e febre. O exame físico cardiológico, pulmonar, abdominal e neurológico estava sem alterações, a única alteração encontrada foi a presença de 1 linfonodo aumentado em cadeia cervical anterior com características inflamatórias, além de exames laboratoriais com leucocitose (21.300, com 18.957 segmentados).

Ainda na admissão, devido ao quadro de febre persistente e leucocitose, foi optado por iniciar Ceftriaxona na dose de 2g/dia e foram solicitados exames de cultura, sorologias para arboviroses e Parvovirus B19, eletroforese de proteínas com imunofixação e provas de auto-imunidade, bem como eletrocardiograma e ecocardiograma, e tomografias de crânio, tórax e abdome.

No quinto dia de internação, com o resultado das sorologias negativas, com eletroforese de proteínas dentro do padrão de normalidade e com o perfil do FAN apresentando o padrão Nuclear Pontilhado Pontos isolados, na titulação de 1:320, prosseguiu-se a investigação com novos exames tendo como resultado Ferritina: 1.275ng/mL, Complemento sérico C3 de 638 (VR: 75 a 135), C4 no valor de 26 (VR: 9 a 26), além de Anti-Jo1, Anti-cardiolipina IgM e IgG negativos. Ainda durante estes primeiros 5 dias de internação a paciente apresentou resultado de culturas negativos, bem como ecocardiograma sem alterações sugestivas. É importante frisar ainda que as tomografias solicitadas não foram elucidativas e não mostraram nenhum acometimento específico que justificasse a sintomatologia da paciente.

Dada à dificuldade diagnóstica, foi realizada revisão de quadro clínico, levando a equipe assistente a suspeitar então de Doença de Still devido ao padrão sintomatológico descrito e ausência de melhora com uso de antibióticos. Por isso, foi iniciado Cetoprofeno na dose de 100mg de 12/12h, de acordo com nova hipótese diagnóstica.

No oitavo dia de internação, além da manutenção da febre diária, paciente apresentou uma crise convulsiva seguida de sonolência, letargia, com resposta apenas aos estímulos dolorosos e hipotensão, sendo transferida para Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde apresentou novas crises convulsivas, necessitando então de Intubação orotraqueal para proteção de via aérea.

Em um primeiro momento, foi iniciado protocolo de sepse com prescrição de meropenem e vancomicina e reposição hídrica com cristaloides, no entanto a paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica e necessidade de uso de drogas vasoativas.

No décimo dia de internação, agora em UTI, a paciente apresentava hepatoesplenomegalia ao exame físico, sem outras alterações significativas descritas e queixa de amnesia retrógrada. Os exames laboratoriais constavam anemia (Hb: 8,8) associada com plaquetopenia (plaquetas: 68.000), aumento de transaminases (TGO: 546,9 e TGP: 440,5), hipertrigliceridemia (triglicerídeos: 392), aumento de ferritina sérica (ferritina 64.734) e fibrinogênio no valor de 150, preenchendo 5 dos 9 critérios para diagnóstico de Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM), especificados abaixo na discussão desse caso, corroborando assim com a hipótese diagnóstica de SAM secundária à Doença de Still.

Fora realizada pulsoterapia com metilprednisolona 1g por 3 dias, e posteriormente, manutenção com prednisona na dose de 1mg/kg/dia. A paciente evoluiu com melhora clínica significativa e teve alta da UTI em bom estado geral, respirando em ar ambiente e sem necessidade de drogas vasoativas para manutenção da estabilidade, tendo recebido alta da UTI após 10 dias.

Do 18º ao 25º dia de internação, já de volta em enfermaria, a paciente evoluiu com estabilização clínica, melhora dos sintomas neurológicos e da amnesia retrograda, controle febril e melhora dos exames laboratoriais. No 26º dia a paciente recebeu alta da enfermaria para acompanhamento ambulatorial com a equipe da reumatologia.

## DISCUSSÃO

Para compreender como a equipe chegou aos diagnósticos finais da paciente citada, é importante revisar a apresentação das doenças, bem como traçar possíveis diagnósticos diferenciais de acordo com as principais queixas. A paciente do caso apresentava na admissão: febre há 30 dias associada à oligoartrite de tornozelo, joelho e punhos, artralgia difusa, faringite, linfadenopatia cervical e manchas hipercrômicas disseminadas em dorso e membros, além de leucocitose de cerca de 21mil as custas de 18.950 segmentados.

As hipóteses giraram em torno de acometimentos infecciosos no primeiro momento, devido à síndrome febril de origem indeterminada que a paciente apresentava. Infecções agudas causadas por vírus como hepatites, parvovirose, e arboviroses como dengue, Zika e Chikungunya podem cursar com febre, artrite e erupção cutânea (MARKS M e MARKS JL, 2016; MONGE P, et al., 2019).

No entanto, o padrão de acometimento da febre nessas patologias difere do padrão de picos de febre diários típicos da Doença de Still, e a grande maioria das infecções virais são autolimitadas, o que também difere do padrão arrastado da paciente em questão (MARKS M e MARKS JL, 2016). Vale ressaltar ainda, que a paciente apresentava leucocitose importante, fato que não ocorre rotineiramente nas infecções acima citadas. Ainda assim, todas essas patologias foram excluídas na primeira semana de investigação devido sorologias negativas.

Outro quadro infeccioso sugerido pela equipe foi a Endocardite Infecciosa, devido ao padrão de acometimento com febre prolongada, dores articulares e leucocitose importante, no entanto, a paciente não apresentava sopro cardíaco novo ao exame físico, bem como havia hemoculturas duplamente negativas e um ecocardiograma normal, excluindo então inicialmente essa hipótese (WANG A, et al., 2018).

Posteriormente, após a ausência de melhora da paciente com início de antibioticoterapia, bem como afastado os quadros infecciosos, ainda foi aventada a possibilidade de Linfoma, principalmente devido à presença de linfadenopatia cervical associada à febre e leucocitose (LAURENT C, et al., 2010), entretanto, o linfonodo palpado na cadeia cervical anterior da paciente tinha características benignas ao exame físico e após tomografias de tórax e abdome, não foram encontrados outros linfonodos aumentados que pudessem justificar o quadro, afastando por isso, este diagnóstico.

Ainda durante a avaliação inicial, as hipóteses diagnósticas discutidas giraram em torno das Doenças autoimunes, haja vista a epidemiologia da paciente, sendo mulher jovem com febre, artralgia e lesões de pele. A primeira hipótese diagnóstica pensada foi a de Lúpus eritematoso sistêmico, hipótese esta corroborada pela presença do FAN positivo na investigação inicial, entretanto, a paciente não preenchia critérios suficientes para diagnóstico da doença, como consumo de complemento, pericardite, derrame pleural ou anti-DNA positivo, por exemplo (ARINGER M, et al., 2019).

Outra possibilidade dentro das doenças autoimunes foram as Vasculites e dentro delas a poliarterite nodosa (PAN), no entanto os critérios diagnósticos também não foram preenchidos em sua totalidade (LIGHTFOOT JR, et al., 1990). Por último, ainda dentro das doenças autoimunes, a hipótese diagnóstica que mais se enquadrava era a de Doença de Still, a qual o quadro clínico e a epidemiologia da paciente abrangiam em quase sua totalidade as principais características da doença e preenchem de maneira sólida os Critérios de Yamaguchi para diagnóstico da doença e, por isso, esse foi o diagnóstico final da paciente (YAMAGUCHI M, et al., 1992).

Ainda durante a internação, após a paciente evoluir com piora clínica com rebaixamento do nível de consciência, crises convulsivas e hipotensão, foi aventada a possibilidade de sepse de foco indeterminado, no entanto não houve melhora com antibioticoterapia, além de os exames laboratoriais solicitados terem sido contundentes acerca da hipótese diagnóstica de Síndrome da Ativação Macrofagocítica, fazendo com que a paciente preenchesse 5 dos 9 critérios necessários para diagnóstico da Doença, citados na descrição deste caso (JORDAN MB, et al., 2011; SHIGA T, et al., 2021).

### Discussão patológica

A doença de Still foi descrita pela Primeira vez por George Still em 1896 e no adulto é um distúrbio caracterizado por febre diária, artrite e erupção cutânea evanescente (GIACOMELLI R, et al., 2018; STILL GF, et al., 1941). É uma doença muito incomum (com estudos mostrando incidências anuais de 0,16 casos a cada 100.000 pessoas) e de etiologia desconhecida (MAGADUR-JOLY G, et al., 1995). Já foram sugeridos inúmeros fatores desencadeantes como os infecciosos e os genéticos, mas ainda não há prova concreta acerca dessas causas (NIGROVIC PA, et al., 2018).

No que diz respeito às suas características clínicas, as principais incluem: febre, erupção cutânea que acomete principalmente tronco e extremidades e artrite ou artralgia, alguns pacientes podem manifestar inúmeros outros achados como: mialgia, faringite, linfadenopatia e esplenomegalia, além de sintomas gastrointestinais como dor abdominal, anorexia e perda de peso (GERFAUD-VALENTIN M, et al., 2014, 2014b; GIACOMELLI R, et al., 2018).

Em relação aos achados laboratoriais encontrados na doença, pode ocorrer elevação dos reagentes de fase aguda, incluindo VHS, PCR e ferritina, que normalmente é acompanhada de leucocitose, alterações de AST e ALT e anemia (MINOIA F, et al., 2014; SHIGA T, et al., 2021). Vale frisar que os exames de laboratório na Doença de Still são inespecíficos e semelhantes à maioria das doenças inflamatórias (GERFAUD-VALENTIN M, et al., 2014b; MINOIA F, et al., 2014).

Para que o diagnóstico seja fechado com precisão, é necessária coleta de anamnese e exame físico detalhados, haja vista que a suspeita de Doença de Still é dada na presença de atributos clínicos e laboratoriais característicos do distúrbio e na ausência de um diagnóstico prontamente reconhecido (WANG R, et al., 2020).

Portanto, a Doença de Still sempre será um diagnóstico de exclusão. Por isso, a fim de auxiliar na diagnose da doença, inúmeros critérios diagnósticos já foram sugeridos, sendo os Critérios de Yamaguchi o mais utilizado deles (YAMAGUCHI M, et al., 1992).

Os critérios de Yamaguchi exigem a presença de 5 características, sendo pelo menos 2 critérios chamados de principais. Os quatro principais critérios são: 1. febre maior ou igual a 39°C com duração de pelo menos duas semanas; 2. artralgias ou artrite com duração de pelo menos duas semanas; 3. leucocitose com pelo menos 80% de granulócitos e 4. erupção cutânea macular ou maculopapular de acometimento em tronco ou extremidades durante os episódios febris. Já os critérios menores incluem: 1. Dor de garganta; 2. Linfadenopatia; Hepato ou esplenomegalia; 3. Aumento de AST e ALT ou Desidrogenase Láctica; 4. Testes negativos de FAN e Fator Reumatoide (YAMAGUCHI M, et al., 1992).

Por último, vale falar a respeito de uma das complicações mais temidas da Doença de Still, a Síndrome da Ativação Macrofágica (SAM) (SHIGA T, et al., 2021). Esta é uma patologia agressiva, potencialmente fatal, relacionada à ativação excessiva do sistema imunológico, com destruição de tecido saudável devido à

ativação imunológica anormal. É principalmente uma síndrome pediátrica, mas pode acometer adultos, incluindo idosos acima dos 70 anos de idade e a proporção homem-mulher é próxima de 1:1 (JORDAN MB, et al., 2019).

Em relação às suas características clínicas, ela pode mimetizar infecções comuns como hepatites, encefalites ou manifestar-se como febre de origem indeterminada. Suas manifestações principais consistem em febre, esplenomegalia, alterações neurológicas como crises convulsivas e rebaixamento do nível de consciência, e laboratorialmente apresenta-se com: bicitopenia, hipertrigliceridemia e hiperfibrinogenemia, ferritina elevada, normalmente maior que 500, presença de hemofagocitose ao mielograma, atividades de células NK baixa ou ausente (ALLEN CE, et al., 2008; JORDAN MB, et al., 2019).

No que tange o diagnóstico da doença, existem critérios clínicos e laboratoriais específicos utilizados para que o diagnóstico seja fechado, é necessário a presença de pelo menos 5 dos 9 descritos a seguir: 1. febre >38,5; 2. Esplenomegalia; 3. bicitopenia definida por: neutrófilos < 1000, Hb < 9 e plaquetas < 100.000; 4. hipertrigliceridemia > 265; 5. presença de hemofagocitose visualizada em medula, baço, linfonodo ou fígado, ferritina > 500; 6. atividade de células NK baixa ou ausente; 7. CD25 solúvel elevado; 8. CXCL9 elevado e 9. fibrinogênio < 150 (ALLEN CE, et al., 2008; ELOSEILY EMA, et al., 2019; JORDAN MB, et al., 2011).

Devido ao fato de que pacientes diagnosticados com SAM apresentam deterioração rápida e fatal da função orgânica, o tratamento não deve ser postergado quando houver suspeita clínica importante e ausência de resposta a outras terapêuticas, mesmo que os critérios acima citados não tenham sido preenchidos em sua totalidade (LAURENT C, et al., 2010; SCHULERT GS, et al., 2018).

A doença de Still, bem como a Síndrome de ativação Macrofágica, são doenças raras, que implicam grande morbimortalidade na vida dos pacientes acometidos e são primariamente diagnósticos de exclusão. Este trabalho demonstra que o diagnóstico de Síndromes febris pode ser um desafio e reitera a importância da qualidade da assistência, bem como de uma boa anamnese e de um exame físico minucioso para o diagnóstico precoce de ambas as patologias e para a redução do risco à vida relacionado à essas doenças.

---

## REFERÊNCIAS

1. ALLEN CE, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer*, 2008; 50(6): 1227–1235.
2. ARINGER M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019; 78(9): 1151–1159.
3. CARVALHO FILHO AX, et al. Síndrome de Ativação Macrofágica Secundária à Infecção Aguda Pelo Vírus Epstein-Barr. *Rev Bras Reumatol*, 2008; 48(3): 179–183.
4. ELOSEILY EMA, et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatology*, 2019; 1(6): 345–349.
5. GERFAUD-VALENTIN M, et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews*, 2014; 13: 708-722.
6. GERFAUD-VALENTIN M, et al. Adult-onset still disease: Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine*, 2014b; 93(2): 91-99.
7. GIACOMELLI R, et al. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *Journal of Autoimmunity*, 2018; 93: 24-36.
8. JORDAN MB, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2011; 118(15): 4041–4052.

9. JORDAN MB, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood and Cancer*, 2019; 66(11).
10. LAURENT C, et al. Journal of clinical oncology Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.*, 2010; 35: 2008–2017.
11. LERKVALEEKUL B e VILAIYUK S. Macrophage activation syndrome: Early diagnosis is key. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 2018; 39: 2379-2386.
12. LIGHTFOOT JR, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*, 1990; 33(8): 1088–1093.
13. MAGADUR-JOLY G, et al. Epidemiology of adult Still's disease: Estimate of the incidence by a retrospective study in West France. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1995; 54(7): 587–590.
14. MAGALHÃES R. Síndrome da Ativação Macrofágica. Dissertação (Mestrado Integrado em medicina), Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019; 46p.
15. MARKS M e MARKS JL. Viral arthritis. *Clin Med(Lond)*, 2016; 16(2): 129–134.
16. MINOIA F, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis and Rheumatology*, 2014; 66(11): 3160–3169.
17. MONGE P, et al. Pan-American League of Associations for Rheumatology-Central American, Caribbean and Andean Rheumatology Association Consensus-Conference Endorsements and Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Chikungunya-Related Inflammatory Arthropathies in Latin America. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2019; 25(2): 101–107.
18. NIGROVIC PA, et al. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis and Rheumatology*, 2018; 70(1): 7-17.
19. SANCHES BERTUCCI F, et al. Doença de Still do adulto: um desafio diagnóstico. *Rev Soc Bras Clin Med.*, 2020; 18(2): 87-90.
20. SCHULERT GS, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2018; 70(3): 409–419.
21. SHIGA T, et al. Usefulness of Interleukin-18 as a Diagnostic Biomarker to Differentiate Adult-Onset Still's Disease With/Without Macrophage Activation Syndrome From Other Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Frontiers in Immunology*, 2021; 12: 1-11.
22. STILL GF. On a form of chronic joint disease in children. *Archives of Disease in Childhood*, 1941; 16(87): 156–165.
23. WANG A, et al. Management considerations in infective endocarditis: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2018; 320(1): 72-83.
24. WANG R, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clinical Rheumatology*, 2020; 39(8): 2379–2386.
25. YAMAGUCHI M, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology*, 1992; 19(3): 424—430.