

Síndrome de activación de macrófagos y artritis juvenil de inicio sistémico

E. Aleo Luján, C. Gil López, F. Balboa de Paz, G.L. Kilmurray¹, O. Pérez Rodríguez, J.L. Rubial Francisco
Servicio de Pediatría. ¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico «San Carlos». Madrid

Resumen

El síndrome de activación de macrófagos es una activación anómala del sistema histiocitario e indica una respuesta inadecuada del sistema inmunitario. Puede ser primario o reactivo; en los casos secundarios se asocia sobre todo con enfermedades de origen autoinmunitario, especialmente la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS). Su etiología es aún desconocida, pero se han implicado diferentes agentes infecciosos. Se define como un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado con la presencia inconstante en la médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis. El diagnóstico y el tratamiento precoz mejoran el pronóstico de esta entidad potencialmente mortal.

Presentamos el caso de una niña de 18 meses que había sido diagnosticada de AIJS 9 meses antes y que, tras una infección por varicela, desarrolló un cuadro de fiebre alta, con un empeoramiento progresivo de su estado general hasta desarrollar un fracaso multisistémico, y en la que los datos de la autopsia revelaron signos de hemofagocitosis.

Palabras clave

Síndrome de activación de macrófagos, artritis idiopática juvenil, síndrome hemofagocítico

Abstract

Title: Macrophage activation syndrome and juvenile rheumatoid arthritis

Macrophage activation syndrome is an abnormal activation of the histiocytic system, which reflects an inappropriate response of the immune system. It can be primary or reactive; in secondary cases, it is mainly associated with autoimmune disorders, most frequently with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis (SOJRA). The etiology is still unknown, but several infectious agents have been implicated. It is defined as an acute clinical state of severe hepatic failure, disseminated intravascular coagulation and encephalopathy, associated with the variable presence in bone marrow of activated macrophages with signs of hemophagocytosis. Early diagnosis and treatment improve prognosis of this potentially lethal disorder.

We report the case of an 18-month-old girl who had been diagnosed as having SOJRA 9 months earlier and developed a high fever associated with varicella infection, followed by progressive systemic deterioration leading to multiorgan failure. The pathological study revealed signs of hemophagocytosis.

Keywords

Macrophage activation syndrome, idiopathic juvenile arthritis, hemophagocytic syndrome

Introducción

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado con la presencia en médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis. Su etiología es desconocida, y se han implicado como factores desencadenantes ciertos virus y otros agentes infecciosos, así como una complicación de las enfermedades reumáticas, en especial de la artritis juvenil de inicio sistémico^{1,2}.

Se considera que el SAM está causado por la activación y la proliferación excesiva de linfocitos T y macrófagos, lo que da lugar a la sobreproducción de citocinas, en particular al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). De manera similar a otros síndromes hemofagocíticos asociados a infecciones víricas y procesos malignos, en el aspirado de la médula ósea se obser-

van macrófagos activados que muestran una hemofagocitosis activa³.

Se debe sospechar este síndrome ante un paciente con una enfermedad reumatológica previa conocida, que presente fiebre alta, agravamiento del estado general y obnubilación, y asocie además citopenia con una disminución de la leucocitosis previa, anemia y plaquetopenia; disminución del fibrinógeno, aumento de las transaminasas y reducción brusca de la velocidad de sedimentación globular (VSG). El cuadro clínico se verá agravado por la alteración de la coagulación. El mielograma puede confirmar el diagnóstico, aunque no es constante y su ausencia no lo anula¹⁻³.

Ante la sospecha diagnóstica (tablas 1 y 2), se debe iniciar el tratamiento lo antes posible. La primera medida terapéutica es usualmente la administración parenteral de altas dosis de

TABLA 1

Características clínicas principales del SAM

Hallazgos clínicos:

- Fiebre alta no remitente
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Linfadenopatías
- Hemorragias
- Disfunción del sistema nervioso central

De laboratorio:

- Citopenias
- Alteración de la función hepática
- Coagulopatía
- Disminución de VSG (con respecto a una previa)
- Hipertrigliceridemia
- Hiponatremia
- Hipoalbuminemia
- Hiperferritinemia

Características histopatológicas:

- Hemofagocitosis de macrófagos en médula ósea

SAM: síndrome de activación de macrófagos. VSG: velocidad de sedimentación globular.

TABLA 2

Criterios diagnósticos en el SAM

Criterios clínicos:

- Fiebre: duración >7 días con picos >38,5 °C
- Esplenomegalia >3 cm del reborde costal

Criterios de laboratorio:

- Citopenia: de 2 o más líneas celulares en sangre periférica, no causada por hipoplasia o displasia de médula ósea
- Hb < 9 g/dL
- Plaquetas <100.000/mm³
- Neutrófilos <1.000/mm³
- Hipertrigliceridemia >3 DE para la edad o hipofibrinogenemia <150 mg/dL

Criterios histopatológicos:

- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o el ganglio linfático
- Sin evidencia de malignidad

Se requieren todos los criterios para el diagnóstico de SAM. Para el diagnóstico de SAM familiar se requiere, además, una historia familiar de un caso previo.

SAM: síndrome de activación de macrófagos; DE: desviación estándar.

glucocorticoides; sin embargo, algunos casos de evolución fatal han conducido a considerar la asociación con ciclosporina, además de otras medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos¹.

Presentamos el caso de una niña diagnosticada de artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico que ingresó por un cuadro de infección varicelosa complicada, y que desarrolló un síndrome de disfunción multiorgánica con evolución mortal. Los hallazgos de la autopsia revelaron un síndrome hemofagocítico.

Observación clínica

Niña de 18,5 meses de edad, entre cuyos antecedentes familiares figura una tía materna afectada de fiebre reumática; el resto de la familia está sana.

Entre los antecedentes personales, cabe mencionar los siguientes: a los 9 meses ingresa por cuadro de fiebre prolongada; hepatosplenomegalia de hasta 7 y 8 cm, respectivamente; proteína C reactiva elevada (7,2 mg/dL; valores normales hasta 0,5); factor reumatoide elevado (36 U/mL; valores normales hasta 20); diagnosticada a los 11 meses de probable artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico (ARIS). Se inicia tratamiento corticoideo y se continúa con ácido acetilsalicílico (AAS); permaneció en total 3 meses con corticoterapia y 6 con AAS, tras lo cual remitió la clínica. Destacamos la realización de un aspirado de médula ósea, que no mostraba alteraciones en ese momento.

A los 18,5 meses (sin ningún tratamiento durante los últimos 2 meses) ingresa por un cuadro exantemático vesiculoso y fiebre

de 4 días de evolución. En la exploración presenta regular estado general, irritabilidad, lesiones vesiculocostrosas diseminadas, una induración dolorosa en la región occipital y una lesión eritematosa en el muslo derecho, y esplenomegalia de 2 cm. El resto de la exploración no presenta hallazgos patológicos. Hematimetría: leucocitos 11.000 (N 75%), Hb 8,3 g/dL; VCM 57,6 fl; plaquetas 143.000; proteína C reactiva (PCR) 14,7; Na 127 mEq/L. Con diagnóstico de varicela sobreinfectada, celulitis cervical y deshidratación leve hiponatémica, la paciente es hospitalizada con sueroterapia y cloxacilina intravenosa. A las 24 horas se traslada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) por presentar un empeoramiento de su estado general, un deterioro del nivel de conciencia y un fallo hemodinámico con hipotensión y taquicardia. En la analítica destacaban los siguientes parámetros: hematimetría con leucocitos de 8.000/mm³, Hb 5 g/dL, plaquetas 4.000 mm³, tiempos de coagulación: APTT 7%; TTPA 67,8; INR 4,4; DD 4,4, fibrinógeno indetectable; glucemia 27 mg/dL; GOT 3.286 UI/L; GPT 468 UI/L; PCR 9,9 mg/dL. Se cambia la pauta antibiótica por una sospecha de sobreinfección meningocócica y se añade tratamiento con hidrocortisona por sospecha de una insuficiencia suprarrenal. La paciente falleció a las 20 horas de su ingreso en la UCIP, con los diagnósticos clínicos de *shock* séptico, fracaso multiorgánico y varicela.

La autopsia realizada mostró en la médula ósea y los órganos del sistema reticuloendotelial infiltrados mixtos de linfocitos y macrófagos maduros con evidencia de hemofagocitosis. Se estableció el diagnóstico anatomopatológico de síndrome hemofagocítico.

Discusión

El SAM reactivo se asocia con enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico, la paniculitis y, principal-

mente, con la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS)^{4,5}. El posible papel de la activación macrófaga en el desarrollo de esta complicación fue descrita por primera vez por Hadchouel et al.⁶. Estos autores sugirieron que las infecciones de tipo vírico, o bien las sales de oro que se utilizaban en la terapéutica, o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluso el AAS, podían actuar como desencadenantes de esta patología. Por su analogía clínica y biológica con otras enfermedades en las cuales los macrófagos desempeñan un papel importante, se propuso que este síndrome se denominara SAM. Presenta similitudes con la linfocitosis hemofágica reactiva, de modo que estas dos entidades pueden ser la misma, y se pueden considerar como la expresión de una activación y una proliferación de macrófagos y linfocitos T, no maligna, responsable de los principales signos biológicos. Nuestro caso parece más apropiado denominarlo SAM que síndrome hemofagocítico reactivo, pues, a pesar de sus similitudes, esta niña presentaba una artritis reumatoide de inicio sistémico. No obstante, parece evidente que el factor desencadenante fue una infección viral —la varicela—, por lo que podría también clasificarse como síndrome hemofagocítico reactivo a una varicela.

Su etiología es aún desconocida y se implican los siguientes factores desencadenantes: infecciones por virus, bacterias, tóxicos o casos con inmunodeficiencias con carácter familiar o no. Un dato que resaltamos en este caso es la ausencia de antecedentes familiares y la realización de un aspirado de médula ósea meses antes del cuadro, que no revelaba alteraciones de interés. En el caso que presentamos, destacamos el diagnóstico de ARIS, la ausencia de tratamiento en el momento de la complicación y el antecedente de infección varicelosa, que parece el desencadenante del SAM.

La producción de ciertas citocinas es responsable de la expresión de la enfermedad: el interferón gamma y el CD25 se relacionan con la gravedad, la proteína macrófaga inflamatoria activa el plasminógeno, la forma plasmina y reduce el fibrinógeno, la actividad de los NK disminuye, el aumento del TNF- α puede ser el responsable del cuadro de fiebre, del aumento de triglicéridos y la pancitopenia, aunque en todo ello también intervienen la eritrofagocitosis y la propia coagulopatía de consumo.

La biología muestra un cuadro de insuficiencia hepática y coagulopatía graves con modificaciones importantes y repentinas de la analítica, así como un aumento considerable de los triglicéridos, que es una constante en casi todos los pacientes. Los leucocitos disminuyen, lo que puede dar lugar a leucopenias graves, por lo que debe hacernos sospechar este diagnóstico ante una AIJS en la que no encontremos leucocitosis como expresión de su enfermedad; igualmente, hay anemia y plaquetopenia, en ocasiones grave, con cifras inferiores a 20.000/mm³. La elevación de las transaminasas y la bilirrubina es indicativa del trastorno hepático, que también da origen a las alteraciones de la coagulación: hipofibrinogenemia, disminución de los factores II, III y VII sin déficit o leve del

factor V; elevación de PT y APTT; aumento de PDF; disminución brusca de la VSG, aumento de LDH, aumento policlonal de inmunoglobulinas séricas, hiperamoniemia e hiperferritinemia, electroencefalograma con lentificación de la actividad de base. Para algunos autores la ferritinemia podría emplearse como un indicador del grado de actividad de la enfermedad, con implicaciones no sólo para el diagnóstico precoz sino también para el control de la eficacia terapéutica^{7,8}.

Es interesante la hipótesis de Ravelli et al. desde el punto de vista clínico, al anotar que la hiponatremia es uno de los discriminadores más potentes de laboratorio del SAM y de otros síndromes hemofagocíticos y no parece deberse a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), ni a una necrosis tubular aguda o nefritis intersticial. También se ha descrito hipouricemia e hipofosfatemia en este síndrome. En la reabsorción de sodio, fosfato, ácido úrico y bicarbonato, los túbulos proximales desempeñan un importante papel. El gradiente electroquímico generado por la Na⁺-K⁺-ATP-asa basolateral proporciona la energía necesaria para el cotransporte de estas moléculas con el sodio. Se sabe que con la estimulación por citocinas inflamatorias, incluido el TNF- α , las células de los túbulos proximales producen óxido nítrico (NO). El NO suprime el transporte por el túbulo proximal a través de la inhibición de la Na⁺-K⁺-ATP-asa. Por tanto, el aumento de la concentración sérica de TNF- α puede ser responsable de la natriuresis, la fosfatemia y la uricosuria observadas en estos pacientes. Cabe mencionar que, en un subgrupo de pacientes en los que el SAM recurrió, se observó una disminución de la expresión de perforina, una proteína que media la actividad citotóxica de las células agresoras naturales y linfocitos T. Se considera que en el SAM, al igual que en la linfocitosis hemofagocítica familiar, la deficiencia de perforina da lugar a una activación de los macrófagos y a la sobreproducción de citocinas, incluido el TNF- α ^{2,12-14}.

Dada la rápida evolución de nuestro caso, el número de pruebas realizadas fue limitado, pero sí constatamos la característica citopenia de este síndrome, el importante cuadro de coagulopatía, la elevación de las transaminasas y el descenso del reactante de fase aguda (PCR) acompañando al agravamiento de la paciente y la notable hiponatremia inicial.

La punción de la médula ósea puede mostrar una hemofagocitosis macrófaga, y estas anomalías son similares a las encontradas en la linfocitosis hemofagocítica familiar, en los síndromes de inmunodeficiencia congénita con afectación macrófaga y en el síndrome de Chediak-Higashi. La evidencia de hemofagocitosis no es constante y su ausencia no anula el diagnóstico. En la biopsia hepática, no imprescindible, se observa una hipertrofia de células de Kupffer y la presencia de un infiltrado benigno de histiocitos, presentes igualmente en los órganos linfoides. En la autopsia practicada a nuestra paciente se observó en la médula ósea y los órganos del sistema reticuloendotelial una población celular mixta de linfocitos y macrófagos maduros con evidencias de hemofagocitosis (figuras 1-3).

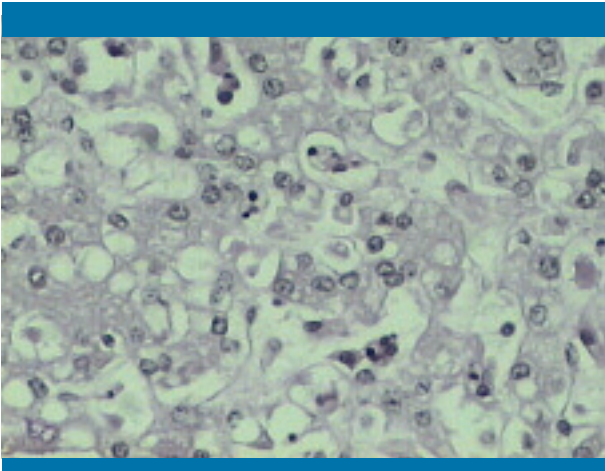


Figura 1. Hígado. Hemofagocitosis sinusoidal (HE)

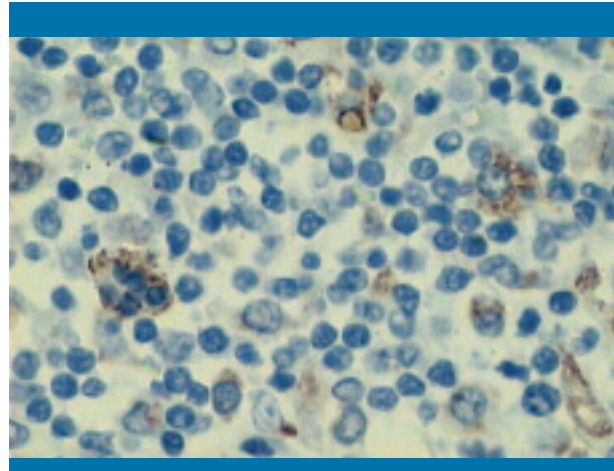


Figura 3. Ganglio linfático. Hemofagocitosis (CD68)

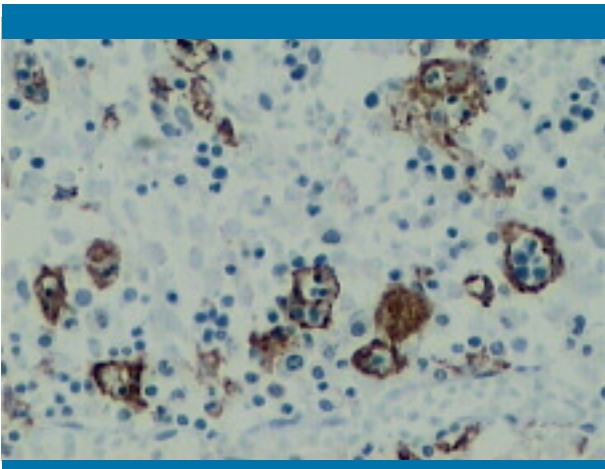


Figura 2. Médula ósea. Hemofagocitosis. Histiocitos marcados con CD68

Ante la sospecha diagnóstica, se debe iniciar el tratamiento lo antes posible. Además de las medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos (estabilización hemodinámica, manejo hidroelectrolítico, corrección de la hemostasia...), la primera medida terapéutica es usualmente la administración parenteral de altas dosis de glucocorticoides, normalmente en forma de bolos de metilprednisolona 30 mg/kg. Sin embargo, algunos casos de evolución fatal han llevado a considerar la asociación con ciclosporina A (3-5 mg/kg/día) desde el comienzo, o a las 24 horas, si no hay mejoría, con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos^{9,10}. Otros autores informan de los buenos resultados terapéuticos obtenidos con la inmunoglobulina intravenosa si se emplea de forma precoz al inicio del cuadro. Algunos estudios recientes han indicado elevaciones del TNF- α y mutaciones en el gen de la perforina (una molécula que media en la destrucción de células infectadas o transformadas por virus) en los pacientes con

SAM, y en ellos se señala que son necesarios más estudios inmunológicos y genéticos en cohortes grandes de pacientes para entender mejor la fisiopatología y conseguir terapias más efectivas^{14,15}.

En la actualidad, el SAM se considera una complicación poco frecuente que puede surgir durante el curso evolutivo o como forma de presentación de enfermedades reumatológicas de la infancia, con un posible desencadenante infeccioso, cuyo diagnóstico diferencial con una exacerbación de la enfermedad de base puede resultar difícil, pero de vital importancia para el pronóstico, y que sigue presentando una alta mortalidad, especialmente en los casos en que se desarrolla una afectación multisistémica. ■

Bibliografía

1. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14: 548-552.
2. Yamazawa K, Kodo K, Mareda J, Omori S, Hida M, Mori T, et al. Hyponatremia, hypophosphatemia, and hypouricemia in a girl. *Pediatrics.* 2006; 62: 2557.
3. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15: 587-590.
4. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 421-426.
5. Stephan JL, Zeller J, Hubert PH. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheum.* 1993; 11: 451-456.
6. Hadchouel M, Prier AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985; 106: 561-566.
7. Emmenegger U, Frey U, Reimers A. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol.* 2001; 68(1): 4-10.

8. Emmenegger U, Reimers A, Frey U. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132: 230-236.
9. Stephan JL, Donadieu J, Le Deist F. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood*. 1993; 82: 2.319-2.323.
10. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. 1996; 128: 275-278.
11. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005; 146: 598-604.
12. Guzmán NJ, Fang MZ, Tang SS, Ingelfinger JR, Garg LC. Autocrine inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase by nitric oxide in mouse proximal tubule cells. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2.083-2.088.
13. McLay JS, Chatterjee P, Nicolson AG, et al. Nitric oxide production by human proximal tubular cells: a novel immunomodulation mechanism? *Kidney Int*. 1994; 46: 1.043-1.049.
14. Kogawa KM, Lee S, Villanueva J. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood*. 2002; 99: 61-66.
15. Prahalad S, Bove KE, Dickens D. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2001; 28(10): 2.370.