

Síndrome de activación macrofágico en pediatría: A propósito de cuatro casos

Benito González M.¹, Johanna Roa A.², Nadia Schmidt S.³

Resumen

Introducción: El Síndrome de Activación Macrofágico (SAM) es una entidad poco frecuente en la práctica pediátrica que se caracteriza por una excesiva activación del sistema macrofágico y por una liberación exagerada de citoquinas por parte de los linfocitos T, y que clínicamente se manifiesta como un síndrome semejante a una falla orgánica múltiple. Existe actualmente disparidad en la nomenclatura de este síndrome, y es así como a nivel de la reumatología pediátrica se mantiene el término de SAM, mientras que para los hemato-oncólogos esta enfermedad está incluida dentro de las diferentes variedades de histiocitosis. **Objetivo:** Actualizar el conocimiento respecto de la etiología, clínica y tratamiento del SAM, enfermedad de baja frecuencia y alta mortalidad, en relación al análisis de 4 casos clínicos. **Casos clínicos:** 2 pacientes eran portadores de una enfermedad reumatológica, Artritis Idiopática Juvenil, el tercer paciente presentaba elementos de Inmunodeficiencia, y el último niño de linfocitosis familiar congénita. Los factores desencadenantes del SAM fueron fármacos en dos pacientes y una posible causa infecciosa en los dos restantes. Los cuatro pacientes sobrevivieron al proceso inicial después de recibir una terapia agresiva inmunosupresora con esteroides en altas dosis y ciclosporina intravenosa. **Conclusión:** La importancia de dar a conocer este síndrome, radica en que un diagnóstico precoz y una terapia agresiva, preferentemente con ciclosporina y pulsos de esteroides en altas dosis, puede mejorar significativamente el pronóstico de esta enfermedad.

(Palabras clave: SAM, síndrome de activación macrofágico, artritis idiopática juvenil, inmunodeficiencia, histiocitosis).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 183-192, 2005

Activated macrophage syndrome in paediatrics: 4 clinical cases

Introduction: The macrophage activation syndrome (MAS) is a rare paediatric condition characterized by enhanced activation of the macrophage and T-cell system, with increased liberation of T-cell cytokines. Clinically it resembles a multiorgan failure syndrome of infectious aetiology. There is still some debate about the syndromes nomenclature, hemato-oncologists usually classify this syndrome as a histiocytic disorder, while rheumatologists define it as MAS. The objective of this publication is to describe 4 patients in which the diagnosis of MAS was made in the early stages of the disease. Two patients had juvenile idiopathic arthritis (systemic

1. Médico, Jefe Unidad de Inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

2. Becada Inmunología Clínica, Universidad de Chile.

3. Becada Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

presentation), 1 with probable immunodeficiency, and in the last case, a familial histiocytosis was suspected. Trigger factors were drugs in 2 patients and 2 infections in the remaining cases. **Conclusions:** The relevance of this report is to show that the early diagnosis and aggressive treatment with steroids and cyclosporine can improve the prognosis of this rare syndrome.

(Key words: MAS, juvenile idiopathic arthritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, immunodeficiency, histiocytosis).

Rev Chil Pediatr 76 (2); 183-192, 2005

INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) corresponde a un conjunto de síntomas clínicos causados por una excesiva activación y proliferación de macrófagos bien diferenciados y a una intensa proliferación de linfocitos T con la consecuente liberación de citoquinas. El término de SAM es familiar a la mayoría de los pediatras reumatólogos, sin embargo, en el campo de la hemato-oncología, una condición clínicamente similar se define como "linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva", según el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society¹, que ha incluido esta entidad dentro de las diferentes variantes de la histiocitosis clase II. Este grupo de histiocitosis se subdivide en una forma primaria familiar (linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o LHHF), y otra reactiva o secundaria a enfermedades subyacentes, ya sean virales, bacterianas, tumorales, autoinmunes o inmunodeficiencias. Por lo tanto, el término de SAM está incluido dentro de estos últimos síndromes reactivos que puede debutar en un paciente con patología reumatológica, habitualmente una Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) de comienzo sistémico. La traducción histopatológica que suele verse en todos estos casos es una intensa hemofagocitosis en los diferentes tejidos, especialmente en las muestras obtenidas de médula ósea¹⁻⁶.

Este síndrome es extraordinariamente raro en la práctica pediátrica y su primera descripción data del año 1985 cuando fue publicado el primer caso en un paciente portador de una Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico (AIJs)⁷. Posteriormente, esta entidad ha sido también observada en pacientes con diversas enfermedades reumatológicas, tales como Artritis Idiopática Juvenil

de comienzo poliarticular, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis^{3,6,8,9}.

La etiología de esta enfermedad es desconocida, asociándose fuertemente a enfermedades autoinmunes sistémicas, infecciones virales, neoplasias e inmunodeficiencias³⁻¹⁰. Aún no está dilucidado porque algunos individuos con enfermedades reumatológicas crónicas (particularmente AIJs) presentarían SAM⁵. Dentro de los mecanismos patogénicos se han observado niveles aumentados de interferón gamma (INF- γ), interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), los que disminuyen a valores normales cuando el enfermo entra en remisión clínica². La liberación masiva de citoquinas sería la responsable de los síntomas observados en esta patología tales como: fiebre (por liberación de prostaglandina-E₂, IL-1, IL-6, TNF- α), hiperlipidemia (por inhibición de la lipoproteín lipasa), insuficiencia hepática (por acción del TNF- α), coagulación intravascular diseminada (liberación de factores tisulares procoagulantes) y compromiso neurológico (por infiltración de macrófagos). La hiperactividad de los macrófagos es la responsable de la hemofagocitosis y la infiltración histiocitaria en los distintos parénquimas¹¹, e igualmente se ha descrito un aumento de los niveles sanguíneos del receptor soluble de IL-2, cuyos valores más altos se asocian a un peor pronóstico¹². Otras observaciones destacan un posible rol en los niveles del ligando Fas soluble, el que se encuentra aumentado en estos pacientes, proteína implicada en la muerte celular apoptótica de las células que expresan el antígeno Fas, incluyendo los hepatocitos, células renales, timo y corazón¹³.

Recientemente se ha propuesto un nuevo mecanismo patogénico que involucraría una disminución de la función citotóxica,

probablemente debida a una mutación del gen que codifica la perforina, una proteína principalmente implicada en mediar la actividad citotóxica tanto de las células conocidas como "natural killer" (células NK) y linfocitos T CD8⁺¹³⁻¹⁶, además, la perforina puede estar involucrada en la regulación negativa de la activación inmune celular¹⁷. Se ha descrito que aproximadamente 33% de los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tendrían un déficit de perforina¹⁶, y estudios recientes han puesto en evidencia una alteración funcional de la perforina en pacientes con AIJs²⁻¹². Basados en estas consideraciones, se ha propuesto que un déficit de perforina, tanto en SAM como en LHHF, podría conducir a una activación linfocitaria persistente asociada a la producción de grandes cantidades de INF- γ y factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), los cuales son importantes activadores de los macrófagos⁵.

Finalmente, se ha descrito que la IL-18 podría jugar un rol crucial en los síndromes hemofagocíticos asociados con enfermedades autoinmunes, y que ésta interleuquina, se correlacionaría positivamente con los niveles de ferritina sérica, el que constituye un marcador de actividad de la enfermedad¹².

El objetivo de esta presentación consiste en actualizar el conocimiento sobre SAM, analizando 4 pacientes portadores de esta entidad, que a nivel pediátrico ocurre con una baja frecuencia, pero que tiene una alta mortalidad. Por otra parte, se hace notar la relevancia que tiene para los médicos que tratan pacientes con patología reumatológica y/o hemato-oncológica, el rol que pueden tener tanto los procesos infecciosos y ciertos medicamentos, en desencadenar este síndrome. Finalmente, se discute el tratamiento actual de la enfermedad, especialmente el empleo de ciclosporina, la que ha contribuido en los últimos años a mejorar el pronóstico del SAM.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente PH de sexo femenino con antecedentes de Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica (AIJs), seronegativa, tratada con ácido acetilsalicílico (AAS) (80 mg/kg/día) con una evolución tórpida, presentando artritis intermitente, fiebre vespertina

y severo compromiso del estado general, por lo que después de 3 meses, se agrega prednisona (1 mg/kg/día).

Evoluciona satisfactoriamente, pero a la edad de 3 años, luego de la suspensión de prednisona, experimenta una crisis severa de dolor articular y fiebre, por lo que se reinicia la terapia esteroideal. Dado la mala respuesta clínica, transcurridos 4 meses, se comienza terapia combinada con Metotrexato (MTX) (10 mg/m²/semana).

Después de 8 meses se aprecia un incremento de transaminasas, motivo por el cual se suspende MTX a la edad de 4 años. Se mantiene estable durante un año, intentándose nuevamente suspender terapia esteroideal a la edad de 5 años. Como consecuencia de una nueva crisis, se reinicia tratamiento con MTX en dosis habituales junto a Prednisona y AAS. Evoluciona satisfactoriamente con una mejoría de las condiciones generales y normalización de los parámetros de laboratorio.

A la edad de 7 años, se cambia a tratamiento esteroideal alterno, 10 mg cada 48 horas, apareciendo nuevamente una recaída, persiste con fiebre vespertina de 38° C durante 10 días y artritis de ambas rodillas. Se interpreta como una nueva crisis de su AIJ sistémica, y se inicia tratamiento con Diclofenaco Sódico (2 mg/kg/día), Sulfazalasina (30 mg/kg/día) y Prednisona (1 mg/kg/día). Transcurrida una semana experimenta fiebre con cifras diarias de 39-40° C, que no respondían a los tratamientos antitérmicos habituales y una gran excitabilidad psicomotora. El hemograma muestra una gran leucocitosis con 33 000 glóbulos blancos/mm³, 28% de baciliformes, VHS de 72 mm/hr y 340 000 plaquetas por mm³. Se descarta un proceso séptico con hemocultivos y coprocultivos y se suspende la Sulfazalasina.

Al 5º día la paciente experimenta un aumento de la fiebre diaria a 40° C, intensa excitabilidad psicomotora y signos de shock. Se hospitaliza en UTI, con buena respuesta a dopamina 8 mg/kg/min y expansores de volumen, destacando una leucocitosis de 34 000 glóbulos blancos/mm³, 38% baciliformes, VHS de 40 mm/hr y una caída en el recuento plaquetario a 32 000 por mm³. El Fibrinógeno Factor I fue de 100 mg y se observó un incremento significativo de los productos de degradación del fibrinógeno. Se plantea el diagnóstico de SAM iniciándose tratamiento con pulsos de Metilprednisolona

(30 mg/Kg/día), plasma fresco, crioprecipitados y Gamaglobulina intravenosa (2 gr/kg) por 3 días consecutivos.

A las 24 horas, presenta rash equimótico generalizado, fenómenos de trombosis de ortijos en extremidades inferiores y elementos francos de vasculitis en manos, destacando también un intenso compromiso del SNC caracterizado por agitación y tendencia al sopor, por lo cual se agrega Ciclosporina (4 mg/kg/día). Se mantiene en condiciones graves, apareciendo al 4° día edema pleural y signos de insuficiencia cardíaca, una Ecocardiografía demostró elementos de miocarditis con dilatación de pared ventricular, signos de insuficiencia mitral y tricúspide, y una dilatación moderada del anillo aórtico, manejándose con drogas vasoactivas y diuréticos.

A partir de la 2ª semana, se observa una leve mejoría en las condiciones generales y de los parámetros de laboratorio, con normalización de los recuentos plaquetarios, de los niveles de fibrinógeno (de 52 a 215 mg), de los productos de degradación del fibrinógeno, PCR y de la protrombina (de 20% a 90%). Destaca que al 10º día de evolución, cuando la paciente se encontraba en franca recuperación, los valores de VHS aumentaron progresivamente, con un comportamiento similar de los triglicéridos, los que aumentaron de 200 mg a 324 mg al 15º día, y con los valores de deshidrogenasa láctica que aumentaron de 320 a 702 U/lit al 9º día.

A la tercera semana de evolución la paciente se da de alta, en condiciones satisfactorias, habiendo regresado los fenómenos tromboticos de ortijos, los procesos equimóticos de la piel y sin compromiso cardíaco. Se mantiene la Ciclosporina por 8 meses, permaneciendo en la actualidad en excelentes condiciones generales y con suspensión gradual de la terapia esteroideal.

Caso 2: Paciente de 8 años, sexo femenino, procedente de Bolivia (CSG), con antecedentes de Artritis Idiopática Juvenil, variedad sistémica, diagnosticada a los 5 años, con Factor Reumatoideo (FR) y Anticuerpos Antinucleares (AAN) negativos. Durante tres años fue tratada con esteroides, antiinflamatorios y metotrexato, con las dosis habituales, experimentando una buena evolución clínica. A los 30 meses de tratamiento se pesquisó un viraje de sus AAN a 1/320 patrón moteado. A los 38 meses de evolución se suspenden los medicamentos

dada la remisión completa de su artritis, experimentando una nueva recaída al mes de suspender la terapia, por lo cual se reinicia el tratamiento con MTX (15 mg/m²/semanal) y Prednisona 1 mg/kg/día. Trascurridas 4 semanas, la paciente experimenta un cuadro febril de 3 semanas de duración, evoluciona con fiebre mantenida y gran excitabilidad psicomotora, aparición de un exantema morbiliforme que evoluciona a purpúrico, hipotensión y elementos de insuficiencia cardíaca. Se maneja con dopamina, expansores plasmáticos y crioprecipitados, se plantea el diagnóstico de SAM agregándose al tratamiento bolos de Metil-prednisolona (30 mg/kg/día) y Ciclosporina (5 mg/kg/día). Los principales hallazgos de laboratorio fueron descenso de los recuentos plaquetarios (de 230 000 mm³ a 98 000 mm³), aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (de 5 ug hasta 40 ug), incremento de las enzimas hepáticas, de la deshidrogenasa láctica y de los triglicéridos. Los valores de VHS descendieron de 98 mm/h hasta 23 mm/h.

Después de la segunda semana de iniciada la Ciclosporina, la paciente experimenta una mejoría importante dándose de alta a la cuarta semana, en buenas condiciones con un régimen de Ciclosporina y Prednisona oral, suspendiendo la Ciclosporina 6 meses después. En la actualidad la paciente se encuentra asintomática, con exámenes de laboratorio normales y sin tratamiento farmacológico.

Caso 3: Escolar C.D. de 13 años de edad, proveniente de Maullín, sin antecedentes mórbidos personales ni familiares de importancia. Inicia cuadro de fiebre, tos y dificultad respiratoria progresiva de aproximadamente 15 días de evolución, por lo cual es hospitalizada en Puerto Montt con diagnóstico de Neumonía bacteriana. Se inicia tratamiento antibiótico evolucionando en forma tórpidamente con derrame pleural bilateral, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, requiriendo ventilación mecánica y uso de drogas vasoactivas. Además presenta pancitopenia, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda por lo cual se decide traslado a Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM) con los diagnósticos de Falla Orgánica Múltiple, Pericarditis, Derrame Pleural bilateral y Síndrome Hepatorenal agudo.

La paciente ingresa a UCI en malas condiciones, hemodinámicamente inestable, febril, con compromiso de conciencia, desta-

cando ictericia, disminución del murmullo pulmonar bilateral, hepatomegalia y ascitis. Los exámenes confirman pancitopenia severa, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, acidosis metabólica leve, PCR: 179 mg/dl y radiografía de tórax con un infiltrado intersticial bilateral. Se plantean los diagnósticos de serositis, insuficiencia hepática ¿autoinmune?, encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, pancitopenia y observación de Sepsis. Se inicia manejo general y antibióticoterapia con Vancomicina y Ciprofloxacino ev.

A las 12 horas de hospitalizada se realiza mielograma que evidencia aplasia medular con hemofagocitosis medular intensa sugiriéndose el diagnóstico de SAM, las pruebas inmunológicas resultan normales. En el estudio etiológico infeccioso destaca antiDNAasa B (+) 680 U, por lo cual se plantea Síndrome hemofagocítico secundario a infección por *Streptococcus pyogenes*, manejándose con bolos de Metilprednisolona (40 mg/kg/día) e Inmunoglobulina EV (2 gr/kg/día). Luego de tres bolos de Metilprednisolona en días alternos, se inicia Prednisona (2 mg/kg/día) asociada a Ciclosporina (5 mg/kg/día).

La paciente evoluciona favorablemente, pero a los 7 días del ingreso presenta nuevo episodio de sepsis con hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* oxacilino resistente y dos urocultivos con *Candida albicans*, por lo cual se decide realizar cambio antibiótico a Vancomicina, Meropenem y Anfotericina B EV, completando 14 días con buena respuesta. A las dos semanas de tratamiento inmunosupresor se realiza mielograma de control que muestra hiperplasia granulocítica e intensa hemofagocitosis medular, logra estabilidad de los parámetros hematológicos y recuperación progresiva de la función renal y hepática a los 30 días de ingreso. A los 42 días de evolución presenta dificultad respiratoria aguda y estridor laríngeo que no cede al uso de corticoides ev y nebulizaciones de adrenalina, requiriendo intubación, la fibrobroncoscopia evidencia taqueobronquitis purulenta sin estenosis subglótica, por lo cual se inicia tratamiento antibiótico por 10 días, evolucionando en condiciones regulares que no permiten la extubación.

A los 62 días presenta convulsión tónico-clónica generalizada que requiere manejo con Fenitoína y Fenobarbital EV, posteriormente se agrega hemiparesia braquiocrural

izquierda. La TAC cerebral evidencia un área hipodensa mal definida en región temporo-occipital derecha con pérdida de diferenciación cortico-subcortical y el EEG muestra asimetría lenta en áreas parieto-centro-occipitales derechas. Se sospecha vasculitis secundaria a Ciclosporina, por lo que es suspendida, se realiza RNM cerebral que muestra lesiones múltiples en sustancia blanca y de ambas convexidades, con zonas hipodensas, iniciándose Metilprednisolona (10 mg/kg/día) por 5 días y luego Prednisona (2 mg/kg/día), considerando como diagnóstico una leucoencefalopatía reversible secundaria a Ciclosporina. Paralelamente presenta cuadros psicóticos que se suponen secundarios a lesiones orgánicas cerebrales, requiriendo manejo con Clorpromazina ev en infusión continua, a dosis sedantes.

Evoluciona inestable debutando con emergencia hipertensiva que se trata con Nitroprusiato y Labetalol EV, un cintigrama renal muestra imágenes compatibles con necrosis tubular aguda (NTA) en resolución. La etiología de la hipertensión arterial (HTA) y NTA fue considerada como secundaria a Ciclosporina.

Desde el punto de vista neurológico presenta lenta mejoría, con una TAC cerebral de control a los 15 días que evidencia regresión total de las zonas hipodensas y de los elementos de atrofia cerebral difusa. Se decide mantener prednisona en dosis de 1,5 mg/kg/día, y Clorpromazina (150 mg/día) por vía oral, para manejo psiquiátrico.

La paciente presenta lentamente notoria mejoría, se logra la extubación, y desde el punto de vista hematológico presenta hemogramas normales. Neurológicamente permanece conectada al medio con mínima paresia braquiocrural izquierda, evoluciona normotensa con Nifedipino por vía oral. La vía aérea permanece permeable sin complicaciones, y nutricionalmente se logra aporte calórico total adecuado para edad y talla, con aumento progresivo de peso y masa muscular. Se indica alta clínica aproximadamente a los 100 días de su ingreso. A los dos meses del alta se mantiene en buen estado general sin elementos de actividad clínica.

Caso 4: Paciente de sexo femenino (KCC) sin antecedentes familiares relevantes y con antecedentes de bronconeumonías a repetición (a los 2, 4 y 6 meses), con buena respuesta a tratamiento antibiótico. Al 6º mes se constata una neutropenia con 2 000 leuco-

citos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 680 células/mm³. Hasta el año de vida evoluciona con infecciones frecuentes (estigma gangrenoso bucal, piodermias y diarreas) persistiendo la neutropenia, compromiso de la serie roja con hematocrito inferior a 30% y plaquetas normales. Al año de edad, en el estudio inmunológico sólo destaca una IgM levemente disminuida. Se efectúa Mielograma en el curso de un proceso clínico sugerente de mononucleosis, aún cuando la serología para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis, VIH y Chagas resultaron negativas, evidenciándose una intensa hemofagocitosis, con hiperplasia eritroide, megaloblastosis y aumento de los histiocitos. Se plantea el diagnóstico de una linfohistiocitosis familiar, y se maneja con cotrimoxazol profiláctico. Prosigue con infecciones recurrentes, impétigo buloso y una bronconeumonía, por lo que a la edad de 1,6 años se realiza nuevo mielograma que demuestra la presencia de una intensa hemofagocitosis medular por lo que se inicia terapia con gammaglobulina intravenosa 500 mg/kg/mensual. Desde la edad de 1 a 8 meses recibe 6 ciclos mensuales de VP16,

a los 2,1 años concluye la terapia con VP16 efectuándose un nuevo mielograma que resulta normal. Desde los 2 a los 5 años de edad se mantiene con gammaglobulina, con una evolución estable, un nuevo mielograma demuestra que persiste la hemofagocitosis, debiendo suspenderse la terapia con gammaglobulina por problemas económicos. A la edad de 6 años se manifiestan nuevas bronconeumonías (4 episodios) diagnosticándose daño pulmonar crónico, pero sin evidencias de hemofagocitosis en el mielograma de control. A los 8 años se reinicia terapia endovenosa con gammaglobulina hasta la edad de 10 años, en forma irregular, presentando bronconeumonías esporádicas. Posteriormente, comienza con compromiso del estado general y adenopatías generalizadas, el estudio histopatológico confirmó un proceso linfoproliferativo. En el curso de su tratamiento con quimioterapia se complica con una infección intrahospitalaria (*Acinetobacter baumannii*), lo que provocó su fallecimiento.

En la tabla 1 se dan a conocer las principales características clínicas de nuestros pacientes y los posibles factores desencadenantes de la enfermedad.

Tabla 1. Resumen de algunas características clínicas en 4 casos presentados de SAM

Paciente	PH	CSG	CD	KCC
Edad diagnóstico	7 años	8 años	13 años	1 año
Sexo	F	F	F	F
Enfermedad de base	AIJvs	AIJvs	(-)	Inmunodeficiencia primaria? LHHF?
Factores desencadenantes	Sulfasalazina	Metotrexato	Infección por <i>Streptococcus pyogenes</i>	No detectado
Tratamiento SAM	MTP 30 mg/kg/día IGIV 2 gr/kg	MTP 30 mg/kg/día CsA 5 mg/kg/día	MTP 30 mg/kg/día IGIV 2 gr/kg CsA 5 mg/kg/día Prednisona 2 mg/kg/día	VP16 (6 ciclos) IGIV 500 mg/kg/mes
Evolución/ edad actual	Viva, 9 años	Viva, 10 años	Viva, 14 años	Proceso linfoproliferativo Infección intrahospitalaria Fallece, 12 años

AIJ = Artritis Idiopática Juvenil; MTP = metilprednisolona, IGIV = gammaglobulina endovenosa, Csa = Ciclosporina

DISCUSIÓN

En la presente comunicación hemos dado a conocer 4 casos de pacientes que han presentado síndrome de activación macrofágico. Dos de ellos eran portadores de patología reumatológica correspondiente a AIJs. En términos generales estos pacientes llevaban varios meses de terapia para el manejo de su artritis, destacando la persistencia de la enfermedad con elementos de actividad a pesar de los múltiples esquemas de tratamientos utilizados. En uno de ellos, la enfermedad fue directamente relacionada con la incorporación de un medicamento (Sulfasalazina), en tanto el otro caso se asoció con el reinicio de la terapia con metotrexato. Ambos fármacos han sido ampliamente reconocidos como desencadenantes del SAM²¹. Es importante destacar que en ambos casos, el primer síntoma premonitorio de la enfermedad fue un síndrome febril prolongado, refractario al tratamiento antitérmico convencional y asociado también a una intensa excitabilidad psicomotora, la que no se correlacionaba con la enfermedad de base. Otro hallazgo relevante en el inicio de la enfermedad, fue la presencia de fórmulas leucocitarias con intensa desviación izquierda, lo que hizo plantear inicialmente la posibilidad de un proceso séptico. Estas consideraciones demuestran las dificultades iniciales que plantean estos enfermos en donde se pueden confundir fácilmente ambas entidades y por lo tanto demorar el diagnóstico de la enfermedad. Los elementos a tomar en cuenta cuando se presentan estas dudas diagnósticas son los antecedentes clínicos del paciente, especialmente en las AIJ sistémicas, en donde se debe diferenciar una crisis de reactivación de la enfermedad o un SAM. En estos casos, nuestra experiencia nos ha indicado que los recuentos plaquetarios pueden ayudar a precisar ambos diagnósticos junto a ciertos marcadores de actividad del SAM, que serán detallados más adelante.

En relación con el tercer paciente, no se pudo establecer una patología de base, pero sí la presencia de un proceso infeccioso bacteriano severo (*Streptococcus pyogenes*), que lo llevó a una falla orgánica múltiple. Los distintos estudios para pesquisar una enfermedad reumatológica y/o hemato-oncológica fueron siempre negativos, motivo por el cual se consideró que el SAM fue

una consecuencia de un proceso septicémico severo. El elemento clave que orientó al diagnóstico de SAM fue el mielograma realizado a los pocos días de ingresado en nuestro hospital, en el cual se constató la presencia de una intensa infiltración por elementos hemofagocíticos.

Las causas desencadenantes de SAM en el cuarto caso son difíciles de establecer. Los antecedentes de infecciones a repetición hicieron plantear la posibilidad de una inmunodeficiencia de base, la que no pudo confirmarse mediante los estudios pertinentes. Sin embargo, hay que recalcar la falta de ciertos análisis como el estudio de anticuerpos específicos que no se practicaron por razones económicas. Por otra parte, la ausencia de antecedentes hereditarios hace poco probable que este paciente fuera portador de una variedad de histiocitosis tipo II conocida como linfocitosis hemofagocítica familiar, sin embargo, el curso clínico así como la mejoría observada con VP16 no nos permitió descartar totalmente este diagnóstico. Es interesante destacar el rol que tuvo el tratamiento prolongado con gammaglobulina intravenosa en la normalización de su pancitopenia y en la disminución de los procesos infecciosos intercurrentes. La presencia de una enfermedad linfoproliferativa en el curso de su evolución, es de difícil explicación, sin embargo, ésta asociación ha sido reportada en la literatura después de la quimioterapia en un paciente con linfocitosis hemofagocítica²².

Las características clínicas y los criterios diagnósticos del SAM se resumen en las tablas 2 y 3.

Con respecto a los factores desencadenantes que se han descrito en pacientes portadores de AIJ o en pacientes hemato-oncológicos, los más importantes a tener en cuenta son drogas (ASA, AINES, metotrexato, sulfasalazina, sales de oro, etanercept), infecciones virales y trasplante autólogo de células madre^{21,23-25}. Recientemente se ha descrito un cuadro de hemofagocitosis recurrentes en niños que presentan un error metabólico a ciertas proteínas (ácido lisínurico) debido a un defecto en el transporte de ciertos aminoácidos conduciendo a una depleción de lisina, ornitina y arginina²⁶. El diagnóstico clínico de este cuadro, debe establecerse en lactantes que rechazan la leche de vaca, retardo de crecimiento, retardo

Tabla 2. Características clínicas principales del SAM^{5,6}**Principales características clínicas del SAM****Hallazgos clínicos**

1. Fiebre alta no remitente
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Linfadenopatías
5. Hemorragias
6. Disfunción SNC

Laboratorio

- a. Citopenias
- b. Alteración función hepática
- c. Coagulopatía
- d. Disminución VHS
- e. Hipertrigliceridemia
- f. Hiponatremia
- g. Hipoalbuminemia
- h. Hiperferritinemia

Características histopatológicas

Hemofagocitosis macrófagica en médula ósea

mental y hepatoesplenomegalia. Los exámenes que pueden confirmar el diagnóstico son: lisisinuria, disminución de los niveles plasmáticos de ácidos diaminos, aumento del ácido orótico en orina e hiperamonemia. La importancia de este síndrome, a diferencia de los procesos anteriores, lo constituye la presencia intermitente del cuadro hematológico pero sin presentarse episodios febriles, que es una característica del SAM.

Los hallazgos que el clínico debería tomar en cuenta para hacer diagnóstico de SAM son los antecedentes de un empeoramiento brusco de la enfermedad de base, como ocurre en la AIJs, fiebre persistente que no se explique por la condición de base, excitabilidad psicomotora, hepatoesplenomegalia y hemorragias. En el laboratorio esperamos encontrar leucopenia, plaquetopenia o ambas, descenso de la VHS, aumento de las enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, plaquetopenia, aumento de la ferritina sérica y de la deshidrogenada láctica, sin embargo, lo más llamativo son las alteraciones de la coagulación, siendo la hipofibrinogenemia y el incremento de los niveles de ferritina sérica los hallazgos más importantes. De esta manera, una de las

Tabla 3. Criterios diagnósticos en SAM⁵**Criterios diagnósticos en SAM⁵****Criterio clínicos:**

Fiebre: duración > a 7 días, con $T_{\text{peak}} > 38,5^{\circ} \text{C}$

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 DS valores normales para la edad o hipofibrinogenemia > 1,5 g/L

Criterios histopatológicos:

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático

No evidencia de malignidad.

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

características más relevantes del SAM lo constituye la presencia de una coagulación intravascular diseminada (CID), uno de los principales factores que condicionan la elevada mortalidad de este cuadro⁶. Por esta razón es importante objetivar si existe prolongación del tiempo de protrombina, hipofibrinogenemia y presencia de productos de degradación de la fibrina.

La mayoría de las alteraciones descritas pueden explicarse por la infiltración histiocítica de los parénquimas, en tanto que las anomalías de la coagulación parecen ser causadas por la sobreposición de fenómenos vasculíticos propios de la AIJ, infiltración macrofágica a nivel hepático que implica una disminución del fibrinógeno y de factores de coagulación dependientes de vitamina K, además de una incapacidad de degradar factores procoagulantes y, por último la activación macrofágica que lleva a una liberación masiva de proteasas (que activan el plasminógeno) y liberación de TNF- α , que en grandes concentraciones, es capaz de inducir una coagulación intravascular diseminada^{4,5,7}. Otro hallazgo interesante es el aumento de los niveles de triglicéridos, el que se relacionaría con la liberación de diversas citoquinas, especialmente TNF- α , que reduce la actividad de la lipoproteinlipasa^{6,12}.

Dada la alta mortalidad de este síndrome en niños, se requiere un tratamiento inicial agresivo que incluye la administración de corticosteroides en altas dosis por vía parenteral y según la intensidad del cuadro la incorporación de terapia inmunosupresora con ciclosporina. La terapia con éste último medicamento no debiera suspenderse hasta lograr la normalización de los parámetros biológicos de la enfermedad. En el caso de nuestros pacientes, la ciclosporina se mantuvo hasta 6 meses después de lograda la remisión clínica. Esta droga actuaría deprimiendo la activación y proliferación de las células T, al unirse a su receptor citoplasmático denominado ciclofilina. Los efectos resultarían en la inhibición de la expresión de IL-2 por los LT colaboradores y de la expansión clonal de los LT CD4+ y CD8+. Por estas razones se ha sugerido que en casos de riesgo letal, la Ciclosporina A sea usada ya sea cómo droga de primera línea, en conjunto con corticoides, o agregada posteriormente si no se ha podido lograr una rápida mejoría. El uso de esta droga permite una rápida resolución de la fiebre en 24

horas, y corrección de las alteraciones hematológicas en pocos días^{14,15}. Tres de nuestros pacientes, además de la terapia de sostén, recibieron gammaglobulina, cuyo rol inmunoregulator ha sido ampliamente descrito. En aquellos pacientes en que se sospecha una LHHF, otros protocolos de tratamiento que incluyan el uso de etoposide, doxorubicina, y/o vincristina podrían ser beneficioso^{2,16,17}. Finalmente, la introducción de agentes anti-TNF- α abre una nueva posibilidad terapéutica en estos enfermos al publicarse recientemente efectos beneficiosos en pacientes con AIJ juvenil asociado a corticoides¹¹.

En síntesis, la importancia de conocer este síndrome radica en que los médicos que tratan pacientes de las áreas reumatológicas – especialmente niños portadores de AIJs – y hematológicas, deben tener presente que existe el riesgo potencial de SAM en estos enfermos y por lo tanto, deberán tener en cuenta que la prescripción de ciertos fármacos o procesos infecciosos intercurrentes, bien definidos, pueden favorecer la aparición del SAM. En nuestra experiencia, pacientes portadores de estas patologías, que comienzan con un proceso febril prolongado y gran excitabilidad neurológica y cambios en la fórmula hematológica, podría constituir los primeros signos de un SAM.

REFERENCIAS

- 1.- *Writing Group of the Histiocyte Society*. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-9.
- 2.- *Imashuku S, Hibi S, Todo S*: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-7.
- 3.- *Grom A, Passo M*: Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 630-2.
- 4.- *Grom AA*: Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15: 587-90.
- 5.- *Ramanan AV, Schneider R*: Macrophage activation syndrome-what's in a name! *J Rheumatol* 2003; 30: 2513-6.
- 6.- *Soult J, García V, Sánchez M, et al*: Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *Anales Españoles de Pediatría* 2002; 56: 165-7.

- 7.- *Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C*: Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; 106: 561-6.
- 8.- *Sterba G, Rodríguez C, Sifontes S, Vigilanza P*: Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12-year-old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1014-5.
- 9.- *Urgellés A*: Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos...porque existen. *Anales Españoles de pediatría* 2002; 56: 95-8.
- 10.- *Lay J, Tsao C, Chen J, Kadin M, Su I*: Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; 100: 1969-79.
- 11.- *Ravelli A*: Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-52.
- 12.- *Larroche C, Mouthon L*: Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev.* 2004; 3: 69-75.
- 13.- *Hasegawa D, Kojima S, Tatsumi E, et al*: Elevation of serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 1998; 91: 2793-9.
- 14.- *Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH*: Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res* 1998; 44: 465-8.
- 15.- *Grom AA*: Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 689-98.
- 16.- *Stepp SE, Duforcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al*: Perforin gene defects in familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.
- 17.- *Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, et al*: Perforine: more than just an effector molecule. *Immunol Today* 2000; 21: 254-6.
- 18.- *Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al*: Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 230-6.
- 19.- *Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A*: Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; 128: 275-8.
- 20.- *Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al*: Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Histiocyte Society. Blood* 1999; 93: 1869-74.
- 21.- *Ravelli A, Caria MC, Buratti S, et al*: Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 865-7.
- 22.- *Suzumiya J, Ohshima K, Kanda M, et al*: Epstein-Barr virus (EBV)-induced B-cell proliferative disorder after chemotherapy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis with associated EBV-induced T-cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 593-604.
- 23.- *Stéphan J, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer J, Prieur A*: Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-6.
- 24.- *ten Cate R, Brinkman DM, van Rossum MA, et al*: Macrophage activation syndrome after autologous stem cell transplantation for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 686-6.
- 25.- *Sawar H, Espinoza LR, Gedalia A*: Macrophage activation syndrome and etanercept in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 623.
- 26.- *Duval M, Fenneteau O, Doireau V, et al*: Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-9.