

Caso Clínico

Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico y Síndrome de Activación Macrofágica

María Eugenia Alvarez C., Tania López Q.,¹

Francisco Ballesteros J., Carlos Fuentealba P.,

Daniel Pacheco R., María Angélica Marinovic

Unidad de Reumatología e Inmunología, Hospital Clínico
San Borja-Arriarán, Campus Centro, Universidad de Chile

¹Becada Medicina Interna

Summary

*The macrophage activation syndrome (MAS) is a rare pediatric 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 etiology. There is still some debate as to the nomenclature of this syndrome, hemat-oncologists usually classify this syndrome as a histiocytic disorder, while rheumatologists define it as MAS. We review a patient in which MAS was diagnosed during the early stages of the disease. The patient had juvenile idiopathic arthritis (systemic presentation). **Conclusions:** The relevance of this report is to show that early diagnosis and aggressive treatment improves the prognosis of this rare syndrome.*

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es un síndrome clínico poco frecuente, que predomina en niños, aunque puede encontrarse a cualquier edad.¹ La incidencia de SAM en AIJ no es conocida. El índice de mortalidad según diferentes series varía entre 8% y 22%, muchas veces reconocido en estadio avanzado o refractario de la enfermedad.⁴⁻⁹ Se le conoce también como síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica,⁵⁻¹⁰ término más empleado por los hemato-oncólogos. La primera descripción de su asociación con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJ) fue en 1985.²⁻³ Es la causa de asociación más frecuente dentro de las enfermedades reumatológicas.^{11, 12, 14, 15} Se caracteriza por activación y proliferación de macrófagos de morfología normal, que trae como consecuencia la hemofagocitosis, lo que lleva a citopenias, disfunción de múltiples órganos, fiebre y rash.⁴

La Sociedad del Histiocito en 1991 clasificó esta patología en las siguientes categorías:

SAM primario o familiar (especialmente en Pediatría) asociado a alteraciones genéticas autosómicas recesivas.

Los síntomas generalmente ocurren en los primeros meses de vida.

- Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)^{5,6}
- Síndrome de Griscelli^{5,6}
- Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP)^{5,6}
- Síndrome de Chediak-Higashi.^{5,6}

SAM secundario o reactivo. Tiende a ocurrir en niños mayores y adultos. Asociado con:

- Infecciones: BEV y CMV los más frecuentes^{8,9}
- Neoplasias: principalmente linfomas⁹
- Drogas: metotrexato, AINE, aspirina, etc.^{4, 14, 15}
- Enfermedades reumatológicas (AIJ, LES, EMTC, etc.), siendo más común en la AIJ (en niños) y el Still del adulto (en mayores de 16 años); la razón de esta mayor incidencia no está clara.^{4, 11, 12, 14, 15}
- Desconocido.

La patogenia no es completamente conocida. Se ha estudiado el rol de la perforina (proteína membranalítica) liberada por LTC CD8+ y células NK deficientes. Existe disfunción de LT citotóxicos y NK en pacientes con AIJ, Still del adulto y SAM que produce control inadecuado de la respuesta inmune celular al no lisar células infectadas y no mandar señales apoptóticas para remover linfocitos T activados.⁵⁻⁷ Se sugiere que esta característica pudiera

ser responsable de la incidencia mayor de SAM en estos pacientes. La expresión de perforinas disminuida en estos pacientes no sería por una alteración genética, sino más bien estaría inducida por la enfermedad de base (AIJ).⁵ Pareciera ser que la función de las NK se recuperara en algunos de estos pacientes después de la resolución de la fase aguda de este síndrome.⁵⁻⁷

La estimulación antigénica mantenida produce liberación de citoquinas (CK) Th1(IL-2, IFN-gamma, Factor estimulante de colonias macrófaga y granulocítica [M-CSF]) (estos dos últimos son importantes activadores macrófagos) y TNF alfa. Liberación de sfasl relacionado con apoptosis y daño orgánico; y sIL-2R, factor pronóstico de mayor severidad,^{5, 6} y aumento de CK derivadas de monocitos/macrófagos IL-1, IL-6, IL-12, IL-18; esta última CK podría jugar un rol importante en Still del

adulto y AIJ, dado que modula la síntesis *in vitro* de ferritina, asociada con hiperferritinemia, hepatoesplenomegalia y serositis, sugiriendo que ambas enfermedades tienen el mismo proceso patogénico.^{5, 6}

El diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ es difícil; muchas veces se confunde con reactivación de la enfermedad de base, infección intercurrente o efectos adversos de medicamentos.^{4, 11, 12}

El marcador diagnóstico del SAM se encuentra en la biopsia de médula ósea (o tejido comprometido).⁴ Se ha sugerido, además, que la medición de ferritina también es un buen marcador en el diagnóstico de SAM.^{12, 13}

Existen criterios o guías diagnósticas para el SAM (ver Tablas 1 y 2).

Este año se publicó la primera guía diagnóstica de SAM en pacientes con AIJ 18 (ver Tabla 3).

TABLA 1

Criterios diagnósticos(*)^{16, 17}

CLINICOS

Fiebre (≥ 7 días, *peak* $> 38,5$)
Esplenomegalia.

LABORATORIO

Citopenia (≥ 2 líneas hematológicas) Hb $< 9,0$,
plaquetas < 100 , RAN < 1000
Triglicéridos elevados o fibrinógeno bajo.
Ferritina (>3 SD). También usado como marcador de la enfermedad
Aumento SIL-2R
Actividad células NK deficiente /ausente.

BIOPSIA

Hemofagocitosis (MO, bazo, ganglios)

Para él diagnóstico se requiere 5/8 criterios (*) [htt/nvhistio.org](http://nvhistio.org)

TABLA 2

Criterios de Imashuku¹⁷

Fiebre
Citopenia (anemia, trombocitopenia, neutropenia)
Hiperferritinemia

Aumento de LDH

Hemofagocitosis.

¿Cuándo sospechar SAM?

Fiebre persistente no explicable por su patología de base.

Curso inhabitual o atípico de su patología de base (como ocurre en AIJ).

Pancitopenia.

TABLA 3

Guía diagnóstico preliminar para SAM que complica una AIJ.¹⁸

Criterios de Laboratorio

1. Disminución del recuento plaquetario
(= $o < 262 \times 10^9/L$)
2. Aumento de TGO ($> 59 U/L$)
3. Disminución recuento leucocitos
($< 40 \times 10^9/L$)
4. Hipofibrinogenemia ($< 2,5 g/L$)

Criterios clínicos

1. Disfunción del Sistema Nervioso Central (irritabilidad, desorientación, letargia, cefalea, convulsiones, coma)
2. Hemorragias (púrpura, fácil hematoma, sangramiento de mucosas)
3. Hepatomegalia (> 3 cm bajo el reborde costal)

Criterio histológico

Evidencia de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea.

CASO CLINICO

Paciente varón de 15 años, sano hasta octubre de 2004, que comienza con lesiones pápulo-eritematosas en tronco y extremidades, no pruriginosas, asociado a artralgias en talones y tobillos y recibe clorfenamina sin mejorar. En febrero de 2005, fiebre de 38,7 °C, compromiso del estado general, polimialgias, odinofagia y poliartralgias. Ingresa al Hospital de Temuco, donde se comprueba aparición de lesiones máculo-papulares rojo asalmonado de carácter evanescente en tronco y extremidades. Estudio de laboratorio revela leucocitos 14.100, VHS 95, PCR 187, ASO 289, FR, ANA y Anti DNA negativos, C3 y C4 normales, Ferritina 1583,68 que se repite y se eleva a 3281,37

Se plantea Enfermedad de Still; recibe prednisona 40 mg/día, por persistencia de fiebre se aumenta a 60 mg/día. Posteriormente familiares solicitan traslado a HCSBA.

Examen físico el día de su ingreso:

PA 120/70, Pulso: 88, T 38,4 °C, Talla. 1,58, Peso 54 kg, IMC: 19.

Cuello: Adenopatías (-), lesiones maculares y papulares en región cervical, sin ingurgitación yugular. Corazón: Sin soplo. Abdomen: Sin visceromegalias.

Extremidades: Lesiones purpúricas en EEII. Examen neurológico: Normal.

EXAMENES AL INGRESO (19/02/05)

Leuc 10.200, bac 7%, PMN 73%, Lin 16%, VHS 54 - PCR 91,6

Hb 11,6, Hto 35%, VCM 80, PlaQ 158.000. Prot 5,7 g/dl, Alb 3,3 g/dl, Ca 9,0 mg/dl, FA 72 U/L. ASO 200 U/L, FR (-), C3 y C4 normales, ANA 1/160, Anti DNA (-).

Test de Coombs directo e indirecto negativos. Función renal y hepáticas normales. Sedimento orina: Sin leucocituria, sin hematuria, sin cilindros.

Pruebas coagulación y fibrinógeno, normales.

EVOLUCION

Desde su ingreso febril con cefalea, mialgias y odinofagia se pancultiva aislándose en I de II hemocultivos *S. pneumoniae*, iniciándose tratamiento con penicilina G sódica (2 dosis), la que fue suspendida por rash urticarial en manos, abdomen y piernas sin compromiso de mucosas. Evaluado por Inmunología, se estudia con IgE específica para penicilina V y G (-). Recibe ceftriaxona por 14 días.

Evaluado por Reumatología el 23/02/05, se analiza

el caso y se considera que el diagnóstico actual es poco claro, sugiriendo disminuir progresivamente los corticoides. Se solicita evaluación hematológica para descartar Sd. linfoproliferativo y repetir ferritina. En el intertanto llega resultado de Rx de tórax y ecocardiograma transtorácico: normales. Ecotomografía abdominal: hígado levemente prominente sin lesiones, sin adenopatías. Bazo tamaño límite normal máximo. Por persistir febril y con cefalea, en su día 13 de ceftriaxona, Infectología solicita serología de *Bartonella*, que fue negativa, y un nuevo set de cultivos, Rx tórax y TAC cavidades paranasales y un segundo ecocardiograma. El resultado de los últimos cultivos fueron todos negativos, Rx de tórax y ecocardiograma normales. TAC cavidades paranasales: Leve etmoiditis y signos de sinusitis frontal antigua.

Por evolución tórpida del cuadro clínico, Reumatología sugiere mantener prednisona 35 mg/día y agregar metotrexato 10 mg/sem, recibiendo una sola dosis por aparición de alteración en pruebas de función hepática en exámenes tomados previo a la administración de dicho fármaco. Hto 33%, Hb 10,6, Leuco 4.200, Plaquetas 40.000, BT 3,5, BD 3,1, TGO 298, TP 62%, TTPK 43, Ferritina 97.868.

Gastroenterología sugiere descartar Hepatitis autoinmune, indicando EFP,

Inmunoglobulinas, Ac. Anti músculo liso. Se planifica biopsia hepática una vez mejoradas las pruebas de coagulación. Serología Virus Hepatitis B y C (-). ANA 1/80, AML (-)

Electroforesis Proteínas: Hipoproteinemia, aumento globulinas alfa 1, hipogammaglobulinemia.

14/03/05 Mielograma: hipoplasia eritrocitaria y granulocítica, aumento linfocitos maduros 40%.

Por la persistencia de fiebre intermitente, compromiso del estado general, mialgias, aparición de citopenias, VHS en descenso, hipertrigliceridemia, aumento significativo de ferritina y deterioro de función hepática, se plantea SAM complicando a AIJ y se decide indicar metilprednisona (3 bolos) y gammaglobulina EV 2 g/kg. Se sugiere, además, descartar coexistencia de parvovirus B19, EBV y CMV, los cuales no se realizaron.

Paciente continúa en regulares condiciones, persistiendo con fiebre relacionada con rash y cefalea, se hemocultiva nuevamente, aislándose *Staphylococcus aureus* multisensible (SAMS) tratado con cefadroxilo. Se realiza nuevo mielograma: Médula ósea hiperplásica con predominio de serie roja; macrófagos +++, eritrofagocitosis aumentada.

Finalmente, a los 15 días posgammaglobulina, desaparece fiebre, artralgias, mejora la función hepática y trastornos de coagulación. Se decide alta y control ambulatorio.

DISCUSION

Las publicaciones muestran que en el SAM que se presenta en pacientes reumatológicos, la mayor asociación está dada con la Artritis Idiopática Juvenil de comienzo sistémico.^{11, 12, 14, 15} Siempre es importante diferenciar entre una crisis de reactivación de la enfermedad o un SAM, el cual se puede presentar en cualquier momento de la enfermedad subyacente. La posible causa desencadenante en estos grupos de enfermedades son las infecciones EVB, VZV, Coxsackie virus 1, *Salmonella enteritidis*, *Pneumocistis carinii*, Parvovirus B 19, *Streptococcus pyogenes*.^{11, 14, 15} En nuestro paciente se encontraron hemocultivos + para *Streptococcus pneumoniae* como posible causa desencadenante. Nuestros hallazgos confirman informes de la literatura que sugieren el rol catalítico de las infecciones. Esto puede ser indicativo de respuesta inmune defectuosa a las infecciones en estas formas de enfermedades sistémicas.⁴

Las causas neoplásicas y farmacológicas fueron descartadas en nuestro paciente.

El mayor porcentaje de niños con AIJ están en fase de actividad de su enfermedad en el momento del diagnóstico de SAM, como es el caso de nuestro paciente.^{4, 14} El SAM se presenta en promedio un año después del diagnóstico de AIJ (rango 0 a 14 años). En este caso se diagnosticó al mes. Otra característica de esta patología es que algunos pacientes presentan mejoría paradójica de su enfermedad inflamatoria al comienzo del SAM, con disminución del dolor articular y síntomas de artritis y caída de la VHS.¹⁴ La disfunción hepática y altas concentraciones de triglicéridos se observan frecuentemente.¹⁴ Las tres últimas características se encontraron en este caso.

Es importante para el diagnóstico el momento en que se toma la muestra de la biopsia y el valor máximo de la ferritina. El retraso de la biopsia podría no mostrar hemofagocitosis, y esta alteración se puede ver en otros órganos, no necesariamente en la médula ósea.¹¹⁻¹² En nuestro caso el resultado de la ferritina mayor de 10.000 ng/ml, considerado como criterio diagnóstico (Tabla 1), contribuyó en el diagnóstico de SAM, ya que el primer mielograma tomado no estuvo alterado.

Factores de mal pronóstico en SAM parecen ser: la severidad de la anemia y de la trombocitopenia, desórdenes de la coagulación y disfunción hepática, todos ellos presentes en este caso. En contraste, la edad y el *peak* de ferritina no influyen el pronóstico.¹²

Con respecto al tratamiento, es importante controlar cualquier enfermedad subyacente (infecciones, como el caso de nuestro paciente). El comienzo del tratamiento del SAM precoz es esencial para un buen pronóstico.⁴

En nuestro paciente usamos hasta 1 mg/kg de prednisona, sin respuesta, por lo que se decidió darle pulsos de metilprednisolona, mencionado en la literatura como tratamiento inicial.^{4, 11, 14} Metotrexato se dio una sola dosis antes de pensar en SAM y no existió relación con su agravación clínica y de laboratorio.

Se ha sugerido que el MTX puede causar disfunción inmunológica, gatillando la activación linfocítica inapropiada. Otros gatillantes potenciales son los AINE, los cuales deben ser dados con precaución en estos niños. La inyección de sales de oro activa los macrófagos y también puede gatillar este síndrome. Agentes de acción lenta, tales como la sulfasalazina y el oro, deberían ser evitados o usados con precaución en estos pacientes. Los AINE y aspirina también han sido señalados.^{14, 15} En nuestro paciente no está este último antecedente.

Se decidió usar IVIG (2 g/kg) por tres días.¹² Se sabe que la respuesta a IVIG difiere de acuerdo al momento de su administración. El factor predictivo de respuesta a IVIG es su administración precoz (dentro de dos días del *peak* de ferritina),¹² lo que sucedió en nuestro paciente.

En la literatura se menciona que la ciclosporina A (CSA) puede ser usada después del fracaso a los corticoides o como droga de primera línea.^{11, 14, 15} La dosis y la ruta de CSA es variable (3-7 mg/kg./día e.v. u oral). Se han visto resolución de la fiebre y mejoría de las anomalías del laboratorio dentro de 12 a 24 hrs después de su uso.⁴ Bloquea la producción de CK por LT y macrófagos.⁴ Se puede mantener varios meses después de la remisión.^{11, 14, 15}

Etoposido (VP16) fue agregado a los corticoides después del fracaso de éstos. La remisión fue transitoria.⁸

Anti-TNF-alpha (Etanercept). Basados en observaciones de niveles séricos aumentados de TNF alpha en pacientes con SAM y que la CK juega un rol central en la patogenia, se ha postulado que el bloqueo de la actividad de TNF alpha puede ser una vía para disminuir las consecuencias de la excesiva activación de macrófagos.^{4, 19}

Se ha evaluado su uso con mejoría de síntomas y laboratorio en niños con AIJ.^{19, 20}

El diagnóstico de SAM requiere la presencia de cualquiera de dos o más criterios de laboratorio o de cualquiera de dos, tres o más criterios clínicos y/o criterios de laboratorio. El aspirado de médula ósea para la demostración de hemofagocitosis puede requerirse sólo en casos dudosos.

Recomendaciones

Los criterios antes mencionados son de valor sólo en pacientes con AIJ activa.

Comentario

1. Los criterios clínicos son probablemente más útiles como criterios de clasificación que como criterios diagnósticos, debido a que ellos ocurren a menudo tardíamente en el caso de SAM y pueden además ser de valor limitado para sospecha precoz de SAM.
2. Otras características clínicas anormales en AIJ asociada a SAM, no mencionadas, pueden incluir: fiebre alta no remitente, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada y compromiso paradójico de signos y síntomas de artritis.
3. Otros hallazgos de laboratorio anormal en AIJ asociada con SAM son: anemia, caída de la VHS, niveles elevados de TGP, aumento de la bilirrubina, presencia de productos de degradación del fibrinógeno, aumento de LDH, hipertrigliceridemia, disminución del Na, disminución de albúmina e hiperferritinemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kenneth L Mc Clain, MD, PhD Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Up to date vol. 12 3(3)
2. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestation in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; 106:561-566.
3. Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. Still disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985 (May); 44(5): 349-53.
4. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheum* 2002; 14: 548-52.
5. Grom A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities?. *Curr Opin Rheum* 2003; 15:587-590.
6. Larroche C. y Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004; 3(2):69-75.
7. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A, Grom A. Natural Killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(1):R30-7.
8. Fisman DN. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6(6):601-8.
9. Srichaikul T, Punyagupta S, Mongkolsritrakul W, Jidpugdeebodin S. Hemophagocytic syndrome: An analysis of seven cases and review of the literature. *Intern Med J Thai* 2004 20(4):258-69.
10. A. Sastre Urgelles. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. *Anales de Pediatría* 2002; 56:95-98.
11. J.A. Soult Rubio, V. García Bernabeu, M.J. Sánchez Alvarez, M. Muñoz Sáez, J.D. López Castilla, A. Tovaruela Santos. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *Anales de Pediatría* 2002; 56:165-67.
12. Emmenegger U, Reimers A, et al. Reactive Macrophage Activation Syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:230-236.
13. Dinser R, Brunner J, Engel A. Marked hyperferritinemia as indicator of a reactive hemophagocytotic syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128:1282-1284.
14. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C. Reactive Haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40:1285-1292.
15. González B, Roa J, Schmidt N. Síndrome de activación macrófago en Pediatría: A propósito de cuatro casos. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76(2):183-192.
16. Henter JL, Tondini C, Pritchard J. Histiocytic disorders. *Review Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50(2):157-74.
17. Imashuki S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Review Int J Hematol* 1997; 66(2):135-151.
18. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005 (May); 146(5):598-604.
19. Sarwar H, Espinoza L, Gedalia A. Macrophage activation syndrome and Etanercept in children with systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004 (Mar); 31(3):623.
20. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, Henrickson M, Watcher S, Reiff A. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5):763-5.