

# Síndrome de activación macrofágica en paciente con enfermedad de still

ANDRÉS M, LÓPEZ-GÓMEZ JM

Sección de Reumatología - Hospital General Universitario de Alicante

Correspondencia: Mariano Andrés - Sección de Reumatología - HGU Alicante - Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

✉ marianoandres@coma.es

## RESUMEN

La enfermedad de Still en la infancia constituye un trastorno inflamatorio, de origen autoinmune, que se enmarca dentro del grupo de las artritis idiopáticas juveniles (AIJ), constituyendo probablemente la entidad más peculiar del grupo. Suele cursar en forma de brotes de actividad repetidos, intercalados por períodos de remisión. Presentamos el caso de un paciente varón de 13 años, diagnosticado de enfermedad de Still a los 2 años y medio, sin tratamiento actual, que consulta por fiebre alta persistente y malestar general, con diagnóstico de síndrome de activación macrofágica con rápida respuesta al tratamiento intensivo con glucocorticoides y ciclosporina.

**Palabras clave:** Síndrome de activación macrofágica, Enfermedad de Still, Síndrome febril

## INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica o enfermedad de Still supone aproximadamente el 10% de los casos de AIJ, aunque es el grupo en el que se encuentran los pacientes más graves y en el que adquieren especial relevancia las manifestaciones extra-articulares que, de hecho, son necesarias para establecer el diagnóstico. Con igual incidencia en ambos sexos, el 66% de los casos debutan antes de los 5 años. Clínicamente los brotes cursan con artritis, criterio imprescindible pero no constante al inicio, e importante afectación sistémica: fiebre alta intermitente de al menos 2 semanas de duración (debiendo haberse documentado que es diaria durante al menos 3 días), exantema maculo-papular evanescente, que característicamente aparece y desaparece con la fiebre, sin dejar lesión residual, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y serositis, la más frecuente es la afectación pericárdica. Analíticamente destaca la elevación de reactantes de fase aguda, anemia, leucocitosis, trombocito-

sis, hipergammaglobulinemia, e hiperferritinemia. La presencia de ANA varían entre un 10 y un 30%.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave que puede aparecer en este contexto, caracterizada por hiperactividad reticuloendotelial descontrolada con hiperactividad inflamatoria potencialmente letal.

## CASO CLÍNICO

Varón de 13 años, diagnosticado a los 2 años y medio de enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS). Su enfermedad clínicamente se ha caracterizado por exantema cutáneo asalmonado, de predominio troncular y porción proximal de extremidades, persistente; episodios febriles, mono-oligoartritis y odinofagia, acompañado de elevación en plasma de leucocitos y reactantes de fase aguda (RFA), como la ferritina (Figura 1). Durante la evolución ha presentado 4 brotes de actividad, tratados con ácido acetilsalicílico, prednisona y metotrexate, no llevando ninguno en los últimos 10 meses

por permanecer asintomático.

Consultó por cuadro de 2 días de evolución de fiebre de hasta 40° C, tos escasa e improductiva, hiporexia y malestar general, sin sintomatología articular, orofaríngea ni a otros niveles, con una ferritina de 158 ng/mL (R.N. 15-150), VSG 33mm en 1ª hora y PCR 5,9 mg/dL (R.N. <0.5), sin otras alteraciones en la analítica. Se pautó prednisona 5mg/día v.o. Ante la falta de mejoría, a los 3 días se incrementó la prednisona a 20 mg/día, sin mejorar por lo que acudió a Urgencias. En analítica se objetivó discreta alteración de enzimas hepáticas (AST 165 U/L y ALT 112 U/L), con PCR similar. El estudio de sangre periférica, no objetivó blastos ni linfocitos activados y se informó como sugestivo de infección vírica. La radiografía de tórax sin alteraciones fue diagnosticado de neumonía atípica iniciándose claritromicina 500mg/12h. Tras 5 días sin presentar ninguna mejoría, el paciente ingresó por síndrome febril en paciente con AIJS, con un proceso infeccioso o un brote de actividad como principales diagnósticos diferenciales.

En la exploración a su ingreso el paciente estaba febril (Tª axilar de 38.8°C), presentando microadenopatías cervicales, auscultación cardiopulmonar normal, hepatomegalia de 3cm y esplenomegalia de 4-5cm, sin sinovitis, exantema ni signos de irritación meníngea, sin anomalías en exploración neurológica. La analítica realizada mostró los siguientes resultados: Leucocitos 6470/mm<sup>3</sup> (Neutrófilos 1450, Linfocitos 4760), Hemoglobina 11.6 gr/dL, Hematocrito 34.4%, VCM 74.8 fL, plaquetas 107000/mm<sup>3</sup>, PCR 2.53, VSG 31, Ferritina de 30.555 ng/mL (con sideremia de 39 mcg/dL), bilirrubina total de 1.71 mg/dL (directa = 1.2 mg/dL), AST 562, ALT 465, GGT 353, LDH 5550 mg/dL (R.N. 240-480), triglicéridos 378 mg/dL, albúmina 2.8, fibrinógeno 145 (200-450) y dímero-D de 6.24. La ecografía abdominal confirmó la hepatoesplenomegalia, difusa, sin otras alteraciones. Otras pruebas realizadas (Rx Tórax, ecocardiografía, hemocultivos, uro y coprocultivo, cultivo de frotis faríngeo y serología de panel respiratorio (R. conorii, C. psittaci, C. pneumoniae, CMV, VEB, Legionella, M.

TABLA 1 <sup>1</sup>
<b>LINFHISTIOCITOSIS HEMOCITOFÁGICAS (LH), CLASIFICACIÓN</b>
<b>LH de origen genético</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- LH familiar (enfermedad de Farquhar)</li> <li>- Síndromes de inmunodeficiencia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Sd Chediak-Higashi</li> <li>Sd Griscelli</li> <li>Sd linfoproliferativo ligado a X</li> </ul> </li> </ul>
<b>LH adquiridas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por exposición a agentes exógenos (infecciones, toxinas...)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Sd hemofagocítico asociado a infección (IAHS)</li> </ul> </li> <li>- Relacionado con productos endógenos (metabolitos, daño tisular)</li> <li>- Enfermedades reumáticas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Sd de activación macrofágica (SAM)</li> </ul> </li> <li>- Procesos tumorales</li> </ul>

TABLA 2 <sup>10</sup>
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LINFHISTIOCITOSIS HEMOCITOFÁGICA</b>
<b>Enfermedad familiar o defecto genético conocido</b>
<b>Criterios clínico-analíticos (debe cumplir 5 de 8)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre</li> <li>- Esplenomegalia</li> <li>- Citopenia en 2 o más líneas celulares                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina &lt; 9 gr/dl</li> <li>Plaquetas &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>Neutrófilos &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul> </li> <li>- Hipertrigliceridemia ≥ 3 mmol/l en ayunas o hipofibrinogenemia &lt; 1,5 gr/l</li> <li>- Ferritina ≥ 500 microgramos/l</li> <li>- sCD25 ≥ 2400 UI/ml</li> <li>- Disminución o ausencia de actividad de células NK</li> <li>- Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglio</li> </ul>

TABLA 3 <sup>11</sup>
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA EN LA ARTRITISIDIOPÁTICA JUVENIL SISTEMICA</b>
<b>Criterios de laboratorio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución del recuento de plaquetas (≤ 262 x 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>- Aumento de GPT (&gt; 59 UI/l)</li> <li>- Disminución de leucocitos (≤ 4 x 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>
<b>Criterios clínicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción del SNC (irritabilidad, desorientación, letargia, convulsiones...)</li> <li>- Hemorragias (púrpura, sangrado gingival, etc.)</li> <li>- Hepatomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal)</li> </ul>
<b>Criterio histopatológico</b>
-Evidencia de hemofagocitosis macrofágica en el aspirado medular

pneumoniae, VVZ, C. burnetii, VRS) fueron negativas.

Ante estos hallazgos se plantea la posibilidad de un Síndrome de activación macrofágica, por lo que se inicia tratamiento intravenoso con dexametasona 16mg/día y ciclosporina 175mg/12h, con rápida recuperación del estado general y quedando apirético al día siguiente. Dada la rápida respuesta se decidió no realizar estudio de médula ósea. Tras muy buena evolución en los días siguientes y mejoría analítica (leucocitos 6910, ferritina 399, LDH 512, GOT y GPT en rango de normalidad), se decidió alta hospitalaria.

### DISCUSIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) constituye una de las formas secundarias dentro del grupo de linfocitosis hemocitofágicas (tabla 1), procesos caracterizados por infiltración multiorgánica de linfocitos T e histiocitos<sup>1</sup>. En la etiopatogenia de estos procesos se implica el déficit de actividad citotóxica, algunos trabajos han atribuido dicha disfunción al déficit funcional y/o de síntesis de perforinas pudiendo asociar déficit poblacional y/o de actividad de células NK y linfocitos T CD 8<sup>1,8</sup>, lo que permitiría un estímulo antigénico persistente con la consiguiente activación mantenida de la respuesta inmunológica, producción masiva y descontrolada de citoquinas e hiperproliferación celular. El SAM es una forma específica en el contexto de la enfermedad inflamatoria autoinmune, siendo su asociación más frecuente con la AIJIS, en algunas series se produce hasta en un 5-10% de estos casos, pudiendo aparecer en el contexto de otros procesos tales como Still del adulto, LES, dermatomiositis, Kawasaki, etc. Son muy diversos los factores que en este contexto se han asociado a la aparición del SAM (infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, parasitosis y un amplio grupo de fármacos).

Clínicamente estos procesos se caracterizan por fiebre prolongada que no cede a pesar de antibióticos, que suele diferir de la fiebre habitual de la AIJIS en que no sigue el patrón habitual en picos, manifestaciones cutáneas (rash, paniculitis), síndrome hemorrági-

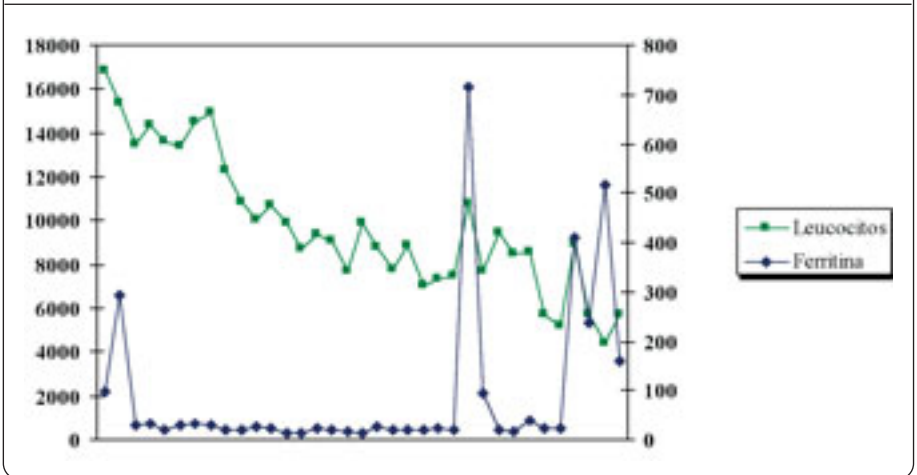
co (epistaxis, hemorragia digestiva, lesiones purpúricas, etc.), hepatoesplenomegalia que puede acompañarse de ictericia y ascitis; pancreatitis aguda, linfadenopatía generalizada, afectación del SNC (cefalea, letargia, irritabilidad, convulsiones, pudiendo llegar al coma) Se describen como menos frecuentes la afectación pulmonar (infiltrados de naturaleza inflamatoria, derrame pleural, distrés respiratorio), afectación cardíaca (miocardiopatía dilatada, pericarditis) y la afectación renal (fracaso renal agudo oligoanúrico, sd. nefrótico). Característicamente la artritis suele estar ausente. Analíticamente se caracteriza por la presencia de hipoalbuminemia, hipertransaminemia e hiperbilirrubinemia, marcada elevación de ferritina, aumento de LDH, descenso de VSG (en relación con hipofibrinogenemia), citopenia (puede afectarse cualquiera de las tres series y puede darse cualquier combinación de éstas), alteraciones de coagulación (con descenso de todos los factores y del fibrinógeno, prolongación de TP, APTT y elevación de dímero-D y los productos de degradación de la fibrina, como reflejo de la coagulopatía que suele instaurarse ya desde las primeras horas de evolución), niveles extremadamente elevados de IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gamma, GM-CSF, entre otras citoquinas.

Desde el punto de vista diagnóstico se han propuesto una serie de criterios clínicos, analíticos y anatomopatológicos pendientes de validación (tablas 2 y 3), es un diagnóstico en ocasiones difícil dado que los síntomas pueden ser difícilmente distinguibles de los presentes en periodos de actividad de la enfermedad de Still, los datos analíticos pueden quedar parcialmente enmascarados por el proceso de base, la característica hemofagocitosis no se objetiva hasta en un 50% de casos, y parámetros como la cuantificación de la actividad de las células NK y la determinación de sCD25 requieren técnicas escasamente disponibles.

La primera línea de tratamiento la constituyen los corticoides a dosis altas, sin embargo hay bastantes diferencias en la literatura en lo que las dosis admi-

FIGURA 1

EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS (1996-2007)



nistradas se refiere, desde dosis de metilprednisolona de 2mg/kg/día hasta pulsos de 20-30 mg/kg/día ó 1 gr/m2/día, durante 3-5 días, lo que dependerá de la gravedad del cuadro clínico. En formas corticorresistentes o graves se asocia ciclosporina, inicialmente IV en perfusión continua, en dosis de 2-5 mg/kg/día (máximo 7 mg/Kg/día), con posterior continuación oral. En casos refractarios se ha comunicado respuesta anecdótica a la administración de inmunoglobulinas IV, globulina antitimocítica, etopósido, plasmaféresis, así como a etanercept (6,9), infliximab<sup>3</sup> y anakinra<sup>14</sup>.

Con todo ello el síndrome de activación macrofágica constituye un cuadro potencialmente letal, mortalidad 8-22% de casos, con una tasa de recurrencias que oscila de 1 a 16%, en el que principal determinante pronóstico es la rapidez en la instauración del tratamiento, por lo que el aspecto fundamental en el manejo de estos pacientes es la alerta permanente ante la presencia de manifestaciones sugestivas de esta complicación<sup>1,12,13</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1.- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.  
 2.- Villanueva J. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30-R37.

3.- Makay B. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Feb;50(2):419-21.  
 4.- Prahald S, Bowe KE et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *Journal of Rheumatology* 2001; 28: 2120-4.  
 5.- Henzan T. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2006 Jan;81(1):59-61.  
 6.- Stéphan JL. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 1285-92.  
 7.- García Consuegra J. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr* 2008; 68 (2): 110-6.  
 8.- Janka GE. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124:4-14.  
 9.- Ravelli A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr* 2005; 146:598-604.  
 10.- Arlet JB. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-1601.  
 11.- Cortis E. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Pædiatrica* 2006; 95 Suppl 452: 38-41.  
 12.- Kounami S. Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124-129.  
 13.- Sawhney S. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-426.  
 14.- Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2081-4.