

# SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DEL MACRÓFAGO

A Remesal Camba, R Merino Muñoz

Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Remesal Camba A, Merino Muñoz R. Síndrome de activación del macrófago. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:49-56

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación del macrófago (SAM) es una complicación grave y potencialmente fatal de las enfermedades reumáticas. Cursa con fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia, alteración de la función hepática y coagulopatía. Se ha descrito en el lupus eritematoso sistémico, en la enfermedad de Kawasaki y en algunas enfermedades autoinflamatorias, pero sobre todo en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Hasta un 10% de los pacientes con AIJs presentan manifestaciones de SAM, y de forma subclínica se aprecia en el 30 o 40% de los niños afectados, lo que sugiere que más que una complicación probablemente representa una situación límite de la propia enfermedad.

La mayoría de los autores consideran que el SAM pertenece a los trastornos histiocíticos, agrupados bajo el nombre de linfohistiocitosis hemofagocítica o *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH). La clasificación divide la HLH en primaria, genética o familiar y secundaria, adquirida o reactiva (Tabla 1). Ambas formas son clínicamente indistinguibles. La edad de presentación podría ayudar a diferenciarlas, ya que la primaria ocurre en los primeros meses de vida, mientras que la secundaria suele

aparecer en niños mayores. Sin embargo, se han observado pacientes adultos con HLH primaria. Las dos formas se pueden desencadenar por infecciones, sobre todo por el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. A su vez, la forma reactiva se asocia con tumores, inmunodeficiencias y enfermedades reumáticas, y en este último caso se denomina SAM. El diagnóstico diferencial con la infección por *Leishmania* es obligado en las regiones endémicas, por su similitud en las manifestaciones clínicas.

## PATOGENIA

El mecanismo patogénico del SAM no es totalmente conocido, aunque se sabe que al igual que la HLH se caracteriza por:

- Proliferación incontrolada de las células T.
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucina (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

En la forma familiar de HLH la proliferación de células T y la activación de los macrófagos se

**Tabla 1.** Clasificación de la linfohistiocitosis hemofagocítica

Primaria/genética	Gen	Cromosoma	Datos asociados
Familiar	–	–	–
Defectos conocidos	–	–	–
FHL1	No conocido	9q21.3-22	–
FHL2	<i>PRF1</i>	10q21-22	–
FHL3	<i>UNC13D</i>	17q25	–
FHL4	<i>STX11</i>	6q24	–
FHL5	<i>STXBP2</i>	1913.2-3	–
Defectos desconocidos	–	–	–
Asociada con inmunodeficiencias	–	–	–
Síndrome de Chediak Higashi	<i>LYST</i>	1q42.1-q42.2	Albinismo oculocutáneo Infecciones piógenas
Síndrome de Griscelli tipo 2	<i>Rab27A</i>	15q21	Hipopigmentación
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	<i>SH2D1A</i>	Xq25	Hipogammaglobulinemia
<b>Secundaria/adquirida</b>			
Infecciones	–	–	–
Tumores	–	–	–
Metabólicas	–	–	–
SAM	–	–	–

FHL: linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; SAM: síndrome de activación del macrófago.

atribuye a una disminución de las células *natural killer* (NK) y de los linfocitos T con función citotóxica, como consecuencia de una mutación en el gen que codifica la perforina (*PRF1*) o por mutaciones en otros genes relacionados, caso del *MUNC13-4*. La perforina es una proteína fundamental para la inducción de apoptosis de células tumorales o infectadas, eliminando así el estímulo antigénico. Cuando los mecanismos de citotoxicidad fracasan y dicho estímulo persiste, se promueve la expansión de macrófagos con su consecuente actividad hemofagocítica y la proliferación de células T. Todo ello conduce a hipersecreción de citocinas proinflamatorias cuyo resultado final es la “tormenta citoquímica” responsable del daño tisular y las alteraciones analíticas.

Al mismo tiempo, la activación de las células T y de los macrófagos favorece la liberación de sus receptores solubles, sCD25 y sCD163, respectivamente. El sCD25 también se conoce como sIL2R $\alpha$  o receptor soluble de la cadena  $\alpha$  de la IL-2. Los expertos coinciden en que los niveles séricos de estos receptores reflejan el grado de activación inmunitaria y son útiles como marcadores de diagnóstico y de respuesta al tratamiento. Por otra parte, el incremento del CD163 está involucrado en la patogénesis de la hiperferritinemia.

Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con SAM tienen deprimida la función de las células NK, disminuida la expresión de la perforina, aumentados los niveles de sCD25

y sCD163 y además presentan polimorfismos genéticos o mutaciones en heterocigosis en los genes de la perforina o en otros genes afines. Todo ello sugiere que las entidades incluidas en la linfohistiocitosis hemofagocítica comparten manifestaciones clínicas y mecanismo patogénico.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

El comienzo del SAM suele ser agudo. Se presenta en pacientes con una enfermedad crónica como un empeoramiento brusco consistente en fiebre que no remite, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática y facilidad para el sangrado. Asimismo, aparece citopenia en al menos dos de las tres líneas celulares (leucocitos, hematíes y plaquetas) observándose casi siempre primero la trombopenia. El aspirado o biopsia de médula ósea revela hiper celularidad, en contraste con la citopenia, cuyo origen se encuentra en la mayor fagocitosis. La caída brusca de la velocidad de sedimentación globular (VSG) a pesar del aumento de la proteína C-reactiva refleja el grado de hipofibrinogenemia, por consumo periférico y por alteración hepática. Se aprecian niveles elevados de transaminasas, hiperbilirrubinemia variable e hipalbuminemia; sin embargo, el amonio séri-

co es normal o está mínimamente elevado. La posible afectación neurológica da lugar a cambios del carácter, convulsiones e incluso coma. El deterioro de la función renal que acaban presentando algunos pacientes tiene mal pronóstico. En ocasiones aparecen infiltrados pulmonares con presencia de hemofagocitosis en los macrófagos del lavado broncoalveolar. Otros datos habituales son el aumento de los triglicéridos y la ferritina que alcanza valores superiores a 10 000 µg/l. El trastorno hemorrágico simula una coagulación intravascular diseminada y ocasiona exantemas equimóticos, sangrados digestivos o a otros niveles. El laboratorio muestra alargamiento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, hipofibrinogenemia, déficit de vitamina K y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno.

Es importante conocer que el SAM puede ser la primera manifestación de la AIJs, con fiebre que no sigue el patrón habitual en picos y con ausencia de artritis, siendo imposible en ese momento hacer el diagnóstico de AIJs. Además, tras un primer episodio son relativamente frecuentes las recidivas.

La **Tabla 2** expone de forma simple la fisiopatología de la linfohistiocitosis hemofagocítica.

**Tabla 2.** Aproximación fisiopatológica a la linfohistiocitosis hemofagocítica

Predisposición	Activación inmune	Respuesta anómala
Ausencia/disminución células NK	Fiebre	Citopenias
Defecto genético de citotoxicidad*	Hepatomegalia	Hipofibrinogenemia
Historia familiar de HLH	Esplenomegalia	Aumento triglicéridos
Episodios previos de HLH	Ferritina >3000 µg/l	Hemofagocitosis
	Aumento sCD25	-

HLH: *hemophagocytic lymphohistiocytosis*; NK: células *natural killer*; sCD 25 (sIL2R $\beta$ ): receptor soluble de la cadena alfa de la interleucina-2.

\*En el gen de la perforina *PRF1* o en otros genes relacionados.

La primera columna muestra los factores que causan disfunción citotóxica, la segunda las consecuencias derivadas de la activación inmune y la tercera la respuesta anómala a la activación descontrolada. A diferencia de las infecciones y otros procesos inflamatorios que cursan con aumento de neutrófilos, plaquetas y fibrinógeno, la HLH produce un descenso brusco de estos elementos junto a una intensa hemofagocitosis. En ocasiones las biopsias iniciales no muestran la hemofagocitosis, pero debido al riesgo vital que supone la enfermedad, los autores recomiendan comenzar el tratamiento una vez que la sospecha clínica está bien establecida.

## DIAGNÓSTICO

El SAM debe diferenciarse de cuadros sépticos (aunque a veces coincide con sepsis), de exacerbaciones de la propia AIJ y de episodios relacionados con efectos adversos de los fármacos (incluidos los utilizados en el propio tratamiento de la AIJ). Su diagnóstico a menudo se retrasa, empeorando el pronóstico de

los pacientes. Por ello son necesarios unos criterios diagnósticos que clasifiquen correctamente y permitan la investigación y la comunicación entre especialistas interesados.

A continuación se comentan los procedimientos seguidos hasta el momento para el diagnóstico, así como los proyectos que están actualmente en marcha.

1. Los criterios establecidos por la International Histiocyte Society (**Tabla 3**) tienen claras limitaciones cuando se aplican al SAM, ya que resultan muy específicos pero escasamente sensibles. Debido a la naturaleza inflamatoria de la AIJ, los leucocitos, las plaquetas o el fibrinógeno están muy elevados y su caída en principio es relativa y no absoluta a valores tan bajos como requieren los criterios, lo que impide un diagnóstico precoz. En cuanto a la ferritina, los pacientes con AIJ en fases de actividad pueden superar los 5000 µg/l y en los criterios son suficientes valores de 500 µg/l. Por último, la determinación de las células NK y del receptor soluble de IL-2 no estaba dis-

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica

1. **Diagnóstico molecular** basado en encontrar mutaciones específicas en los genes *PRF1* o *MUNC13-4*
- o
2. **Diagnóstico clínico-analítico** basado en el cumplimiento de al menos cinco de los siguientes ocho criterios:
  - Fiebre persistente
  - Esplenomegalia
  - Citopenia en dos o más líneas celulares:
    - Hb <9 g/dl (en el primer mes de vida: Hb <10 g/d)
    - Plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/l
    - Neutrófilos <1 x 10<sup>9</sup>/l
  - Hipertrigliceridemia ≥3 mmol/l en ayunas y/o hipofibrinogenemia <1,5 gr/l.
  - Ferritina ≥500 µg/l.
  - Hemofagocitosis en médula ósea o ganglios, sin evidencia de proceso maligno.
  - Elevación del sCD 25 (sIL2Rα).
  - Disminución o ausencia de la actividad citolítica de las células NK.

**Hemofagocitosis:** macrófagos bien diferenciados fagocitando células hematopoyéticas; **NK:** células *natural killer*; **sCD 25 (sIL2Rα):** receptor soluble de la cadena alfa de la interleucina-2.

ponible hasta hace poco en la mayoría de los centros.

2. Unos criterios diagnósticos preliminares de SAM en AIJs fueron publicados en 2005 (Tabla 4), pero también tienen limitaciones. Se basan en la experiencia de un centro y no han sido validados.

En nuestro país, en el año 2008 fueron evaluados los dos criterios citados en un estudio multicéntrico que pretendía llamar la atención sobre esta entidad clínica y las dificultades para su reconocimiento.

3. Recientemente se ha iniciado un ambicioso proyecto, cuyo propósito es elaborar unos criterios para el diagnóstico con consenso internacional:

- El primer paso fue identificar los datos más útiles, ordenados según su interés mediante una encuesta Delphi. Los criterios elegidos resultaron ser los siguientes: disminución de plaquetas, hipoferritinemia, hemofagocitosis en médula ósea, aumento de enzimas hepáticas, caída del recuento leucocitario, fiebre persistente  $\geq 38$  °C, descenso de la VSG, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia. Es interesante destacar que únicamente uno de ellos es clínico, lo que sugiere que la sospecha precoz de un SAM se relaciona más con cambios sutiles en los parámetros de laboratorio que con síntomas clínicos.
- La segunda fase del proyecto, en desarrollo en la actualidad, consiste en aplicar los criterios referidos a pacientes con AIJs y SAM, con AIJs activa sin SAM y

otros con infecciones sistémicas que necesiten hospitalización. El objetivo es valorar hasta qué punto los datos seleccionados en la encuesta discriminan entre el SAM y otras situaciones clínicas. Se intenta con ello identificar un “conjunto básico de datos”.

- El final del estudio consistirá en una conferencia de consenso entre reumatólogos y oncólogos pediátricos expertos, en la que se pretende obtener unos criterios de SAM en AIJs altamente sensibles y específicos. Tras su análisis, dichos criterios serán validados de forma prospectiva.

## TRATAMIENTO

El SAM es un cuadro de riesgo vital, con una alta tasa de mortalidad que alcanza el 30% de los pacientes afectados. En consecuencia, el diagnóstico precoz y la intervención terapéutica inmediata son determinantes en el pronóstico. El tratamiento intenta frenar el proceso inflamatorio, por lo que la mayoría de los autores recomiendan comenzar con bolos intravenosos de metilprednisolona (10-30 mg/kg/día, máximo 1 g, 3-5 días consecutivos) seguidos de prednisona vía oral a 2 mg/kg/día en 3-4 dosis. Sin embargo, si la respuesta no es buena en las primeras 24-48 horas, aconsejan añadir ciclosporina A (CyA) por vía oral o parenteral a dosis entre 4 y 8 mg/kg/día, lo que en algunos estudios ha demostrado su eficacia.

Una vez conseguido el control de la enfermedad, la disminución de los corticosteroides (CE) se hará lentamente para evitar posibles

**Tabla 4.** Criterios diagnósticos de síndrome de activación del macrófago en la artritis idiopática juvenil sistémica

<p><b>1. Criterios de laboratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del recuento de plaquetas (<math>\leq 262 \times 10^9/L</math>)</li> <li>• Aumento de GPT (<math>&gt;59</math> UI/l)</li> <li>• Disminución de los leucocitos (<math>\leq 4,00 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Hipofibrinogenemia (<math>\leq 2,5</math> g/l)</li> </ul> <p><b>2. Criterios clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción del SNC (irritabilidad, desorientación, cefalea, convulsiones, coma)</li> <li>• Hemorragias (púrpura, sangrado gingival...)</li> <li>• Hepatomegalia (<math>\geq 3</math> cm por debajo del reborde costal)</li> </ul> <p><b>3. Criterio histopatológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea</li> </ul>
<p><b>Reglas diagnósticas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se requieren dos criterios de laboratorio o un criterio clínico y uno de laboratorio</li> <li>• El aspirado de MO para demostrar hemofagocitosis, solo en casos dudosos</li> </ul>

GPT: transaminasa glutámico pirúvica; MO: médula ósea; SNC: sistema nervioso central.

reactivaciones. Sin embargo, con cierta frecuencia el proceso es corticorresistente, y de hecho se han descrito fallecimientos tras dosis masivas de CE. En ese caso, el cuadro constituye un desafío terapéutico y se deben considerar otras opciones. El protocolo de tratamiento de la HLH incluye además de CE y CyA, el etopósido o VP16, un antineoplásico alcaloide potencialmente tóxico medular. Este fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal. Tratamientos alternativos son las inmunoglobulinas intravenosas o la globulina antitimocítica que elimina los linfocitos T CD4 y CD8 y con la que se han descrito reacciones infusionales. Cuando el SAM ha sido desencadenado por el virus de Epstein-Barr (VEB) se puede valorar el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que ha resultado eficaz en procesos linfoproliferativos inducidos por este virus. En la HLH familiar y en las

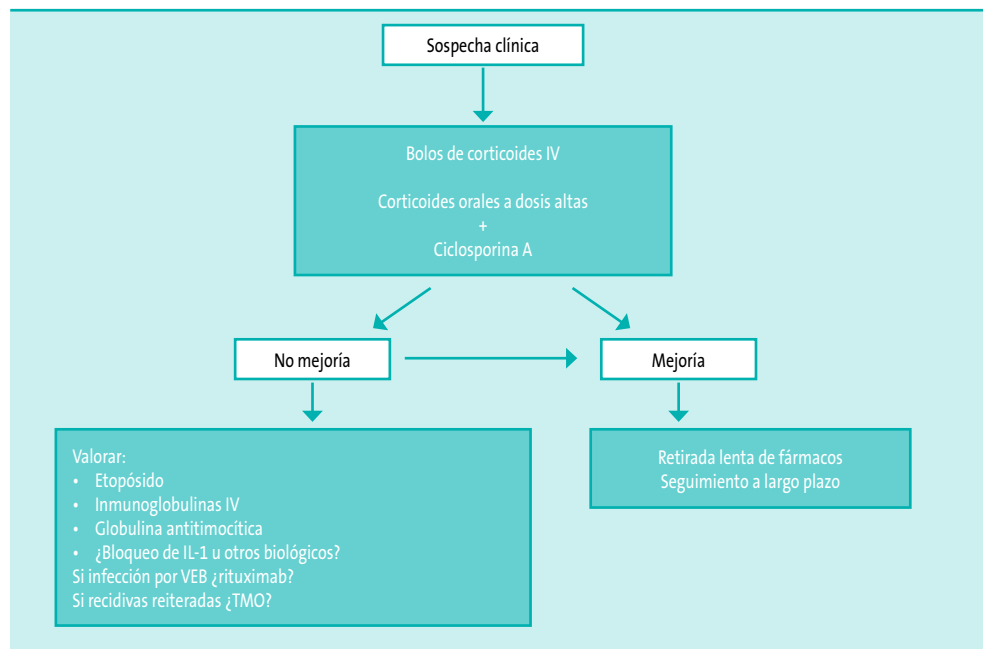
formas secundarias que sufren frecuentes recaídas el último escalón terapéutico es el trasplante alogénico de médula ósea.

En cuanto a la eficacia de los agentes biológicos, la situación sigue siendo confusa. Se han publicado casos con buena respuesta a los anti-TNF (etanercept) y al bloqueo de IL-1 (anakinra), al tiempo que estos fármacos se han descrito como desencadenantes de SAM.

Son fundamentales las medidas de soporte habituales en enfermedades graves, la adecuada detección y tratamiento de infecciones asociadas y la retirada de fármacos potencialmente favorecedores.

La **Figura 1** ofrece un algoritmo terapéutico que puede ser de utilidad.

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico del síndrome de activación del macrófago



IL: interleucina; IV: intravenoso; TMO: trasplante médula ósea; VEB: virus de Epstein-Barr.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grom AA. Macrophage activation syndrome En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB (eds.). *Textbook of Pediatric Rheumatology* 6.ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 674-81.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007; 166:95-109.
- Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*. 2011;96:688-93.
- 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.
- Blesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, *et al*. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:965-71.

6. Davì S, Lattanzi B, Demirkaya E, Rosina S, Bracciolini G, Novelli A, *et al.* Towards the development of new diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Paediatr Rheum.* 2012; 1:1-7.
7. Henter JI, Horne AC, Arico M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.*, for the Histiocyte Society. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
8. Lattanzi B, Davì S, Rosina S, Demirkaya E, Rupert N, Martini A, *et al.* Sensitivity and specificity of current diagnostic Guidelines in children with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (Abstract). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:89.
9. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, *et al.* Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598-604.
10. García-Consuegra J, Merino R, De Inocencio J, y Grupo de Estudio del Síndrome de Activación Macrofágica y Artritis Idiopática Juvenil, de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr.* 2008;68:110-6.
11. Davì S, Lattanzi B, Demirkaya E, Rosina S, Bracciolini G, Novelli A, *et al.* Toward the development of new diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Paediatr Rheum.* 2012;1:1-7.
12. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118:4041-52.