

L. Tapia Ceballos, B. Picazo Angelin,  
J. Romero Sánchez, R. Díaz Cabrera,  
F. Romero Narbona, J. Romero González

*An Esp Pediatr* 1999;51:194-196.

### Introducción

El síndrome de activación del macrófago (SAM), síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un cuadro producido por una activación del sistema mononuclear fagocítico, caracterizándose por una proliferación incontrolada, no maligna, de los histiocitos acompañada de marcados fenómenos de hemofagocitosis que producen un estado de hipercitoquinemia<sup>(1)</sup>. Actualmente se incluye dentro de la clasificación de las histiocitosis, concretamente en las histiocitosis de clase II (histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos de las células de Langerhans)<sup>(2)</sup>. Se distinguen dos tipos de LHH (Tabla I): un cuadro familiar de herencia autosómica recesiva (LHH familiar) y los que son secundarios a enfermedades subyacentes (LHH secundarias). Entre estas cabe destacar las infecciones (sobre todo por VEB), inmunodeficiencias y enfermedades reumáticas o autoinmunes. Dada la baja frecuencia de este síndrome, su elevada mortalidad y la importancia de su reconocimiento precoz, presentamos el caso de una niña de 14 años diagnosticada de LHH secundaria a artritis crónica juvenil (ACJ) de inicio sistémico.

### Observación clínica

Adolescente de sexo femenino de 14 años de edad con marcada anorexia de 2 meses de evolución, vómitos esporádicos y pérdida de peso de unos 12 kg. En la última semana refiere debilidad que le impide la deambulación, artralgiyas y fiebre alta en picos, junto a exantema maculoso evanescente y tos húmeda con expectoración verdosa.

Exploración física. Peso: 41 kg. Talla: 166 cm. Aspecto de desnutrición severa con escaso panículo adiposo y deshidratación moderada. Labios secos agrietados. Respiración acidótica. Mialgias generalizadas. No signos de afectación articular. Sin otros hallazgos significativos.

Pruebas complementarias al ingreso: hemograma: Hb: 10 g/dL. Hto: 30%. VCM: 81 fl; leucocitos  $7,93 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; plaquetas:  $128 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Calcio 7,8 mg/dL. CPK: 960 U/L. LDH: 1.506 U/L. ALT: 63 U/L. AST: 26 U/L. PCR: 13 mg/dL. VSG:

## Síndrome de activación del macrófago secundario a enfermedad de Still

Tabla I Síndromes hemofagocíticos

Linfocitosis hemofagocítica familiar
Linfocitosis hemofagocítica secundaria
<b>Infecciones</b>
Virus: CMV, VEB, VIH, herpes, varicela, adenovirus
Bacterias: <i>Salmonella</i> , <i>Rickettsia</i> , enterobacterias, treponema
Hongos: <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i>
Parasitos: <i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium</i>
<b>Inmunodeficiencias</b>
Enf. Chediak-Higashi
IDCS con linfocitos B presentes
Albinismo parcial con inmunodeficiencia
Trasplante de médula u órgano
Enfermedad de Purtilo
<b>Enfermedades inflamatorias</b>
Artritis crónica juvenil
Paniculitis
<b>Nutrición parenteral</b>
Emulsiones lipídicas
<i>CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ICDS: inmunodeficiencia combinada severa</i>

55 mm/h. Hemocultivos, urocultivo, coprocultivo: negativos. Coagulación, orina, gasometría y Rx de tórax: normales. Serología a VEB, HB, CMV, HIV, *Brucella*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Borrelia* y *Coxiella burnetti*: negativas. ANA, ANCA: negativos. Mantoux y baciloscopia de aspirado gástrico: negativos. Ecografía abdominal: normal. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Durante su ingreso presenta evolución tórpida con picos febriles persistentes de más de 40°C, deterioro del estado general, exantema maculoso con algunos elementos petequiales (biopsia sugestiva de vasculitis leucocitoclastica), aparición de hepatoesplenomegalia, adenopatías e iridociclitis bilateral aguda. Con diagnóstico de sospecha de ACJ de inicio sistémico (enfermedad de Still) se instaura tratamiento con corticoides no controlándose la sintomatología. Desde el punto de vista analítico comienza con trastornos de la coagulación compatibles con coagulopatía de consumo, anemia (Hb: 8,3 g/dL), trombopenia ( $33 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), elevación de transaminasas (ALT 820

Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Correspondencia: Leopoldo Tapia Ceballos. Servicio de Pediatría.

Hospital Costa del Sol. Crta. Nacional 340, Km. 187. 29600. Marbella (Málaga).

Recibido: Octubre 1998

Aceptado: Febrero 1999

U/L, AST 156 U/L), hipertrigliceridemia (491 mg/dL), hipofibrinogenemia, descenso de la VSG (18 mm/1h), elevación marcada de LDH (10.270 U/L) e hiperferritinemia (hasta 52.000 ng/mL). Ante la sospecha de SAM se realiza en este momento una punción-aspiración de médula ósea, evidenciándose una intensa reacción granulocítica sugerente de cambios reactivos, con algunos fenómenos aislados de hemofagocitosis (< 2%), que no se considera concluyente (se realizan posteriormente otras dos aspiraciones con resultado similar). Se inicia tratamiento con prednisolona a 30 mg/kg/día, sustituido posteriormente por dexametasona (10 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas con disminución paulatina según protocolo HLH-94). A pesar de ello, presenta insuficiencia respiratoria aguda secundaria a hemorragia pulmonar, que requiere ventilación mecánica y posteriormente crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, evidenciándose mediante tomografía computarizada craneal varios focos de sangrado parenquimatosos sin efecto masa. Se inicia tratamiento con etopósido (VP-16). Posterior evolución tórpida, requiriendo ingreso en UCI durante 2 meses. Debido a mala tolerancia sólo recibió 5 dosis de etopósido, continuando tratamiento con dexametasona. Actualmente se encuentra asintomática, con controles bioquímicos dentro de la normalidad, presentando como secuela una polineuropatía axonal sensitivo-motora de EEII y miocardiopatía dilatada. Los corticoides fueron suspendidos de forma gradual.

## Discusión

El diagnóstico del SAM es eminentemente clínico, siendo los síntomas más frecuentes fiebre fluctuante, síndrome constitucional, hepatoesplenomegalia, adenopatías, ictericia y exantema maculopapular, que en caso de no ser tratado aboca a una disfunción multiorgánica de pronóstico infausto<sup>(3)</sup>. Existen, una serie de datos de laboratorio muy sugestivos, siendo los más destacables la citopenia (en 2 o 3 series), la hipertrigliceridemia y la hipofibrinogenemia. Recientemente se han desarrollado unos criterios para su diagnóstico, que incluyen datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos (Tabla II)<sup>(4)</sup>. En referencia a estos últimos es importante destacar que el órgano más comúnmente examinado es la médula ósea, pudiendo el examen inicial no ser diagnóstico incluso en 2/3 de los casos, por lo que pueden ser necesarios exámenes seriados, separados días o semanas. Con todo, en ocasiones no es posible realizar un diagnóstico de certeza (incluso recurriendo a biopsias hepáticas o ganglionares), lo que no descarta su existencia ante una alta sospecha clínica y bioquímica.

En referencia a los hallazgos bioquímicos debe destacarse el gran valor de los niveles extremadamente elevados de ferritina (descritos hasta 425.984 ng/ml). Aunque pueden ser ocasionados por otras enfermedades (infección HIV, hemocromatosis, enfermedades hepáticas, algunos tumores), en ellas lo hacen en menor cuantía, llegando algunos autores a proponer que ante datos clínicos sugestivos, un valor de ferritina mayor de 10.000 ng/ml sería diagnóstico de SAM<sup>(5)</sup>. La aparición de este cuadro complicando la evolución de una ACJ de inicio sistémico es

Tabla II Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica

### *Criterios clínicos*

Fiebre  
Esplenomegalia

### *Criterios de laboratorio*

Citopenia de 2-3 líneas sin médula hipocelular o displásica  
Hb < 9 g/dl  
Plaquetas < 100.000 / mm<sup>3</sup>  
Neutrófilos < 1000 / mm<sup>3</sup>  
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia

### *Criterios histopatológicos*

Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o ganglios linfáticos  
Ausencia de enfermedad maligna

Todos los criterios anteriores son necesarios para el diagnóstico de LHH. La presencia de historia familiar, junto a los criterios anteriores justifica el diagnóstico de LHH familiar.

Otros hallazgos clínicos o de laboratorio frecuentes son: adenopatías, exantema, signos de irritación meníngea, ictericia, edema, elevación de transaminasas, hipoproteinemia, hiperferritinemia, hiperalbuminorraquia en LCR, histopatología hepática semejante a hepatitis crónica persistente, disminución de la actividad "natural killer", elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Si la hemofagocitosis no puede ser demostrada al inicio del cuadro debe seguir buscándose. Si la aspiración de médula ósea no es concluyente debe realizarse biopsia de otros órganos, especialmente ganglios linfáticos o bazo. Pueden ser necesario realizar aspirados seriados de médula ósea.

de sobra conocida. Diferenciar una típica exacerbación de esta última de un cuadro de SAM puede ser difícil. Clínicamente las diferencias más evidentes son la fiebre más persistente y la mayor frecuencia de síntomas neurológicos en el SAM<sup>(6)</sup>, aunque las diferencias fundamentales se encuentran a nivel bioquímico. En las exacerbaciones de una ACJ suele encontrarse leucocitosis, trombocitosis, hiperfibrinogenemia y aumento de la VSG, todo lo contrario que en una LHH, en la cual destacan leucopenia, trombopenia, descenso de la VSG e hipofibrinogenemia con aparición de una coagulopatía<sup>(7)</sup>.

La mortalidad de este síndrome es muy alta, tanto en las formas familiares, como en las secundarias. Se han publicado estudios analizando diversos tratamientos, todos ellos utilizando corticoides a dosis altas, junto a inmunosupresores<sup>(7-9)</sup> (ciclosporina, etopósido, vincristina, metotrexato etc...). Existe un protocolo internacional de tratamiento de la LHH denominado HLH-94, promulgado por el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group y recientemente publicado<sup>(10)</sup> cuya difusión y seguimiento consideramos imprescindible, para avanzar en el manejo de esta infrecuente, grave y poco conocida enfermedad.

## Bibliografía

- Stephan JL. Syndromes hémophagocytaires. *Arch Pediatr* 1995; **10**

(S1):38s-41s.

- 2 Fernández-Delgado R y Brugières L. Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico. Histiocitosis. *Medicine* 1997; **7**:2833-2837.
- 3 Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; **130**:352-357.
- 4 Henter JI, Elinder G, Ost A and the FHL study group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; **18**:29-33.
- 5 Pallavi Mehta,MS. Correspondence about elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1996; **101**:120-122.
- 6 Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; **130**:358-365.
- 7 Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996; **129**:630-632.
- 8 Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P and Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; **129**:750-754.
- 9 Ravelli A, De Benedetti F, Viola S and martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; **128**:275-278.
- 10 Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G et al. HLH-94: A treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*