

Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico

J.A. Soult Rubio, V. García Bernabeu, M.J. Sánchez Álvarez, M. Muñoz Sáez, J.D. López Castilla y A. Tovaruela Santos

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 165-167)

El síndrome de activación del macrófago (SAM) o síndrome hemofagocítico es una enfermedad rara y con una alta morbimortalidad. Se encuentra incluido dentro de las histiocitosis de la clase II y se distinguen dos formas: una familiar y otra secundaria a enfermedades subyacentes.

El diagnóstico de SAM supone un verdadero reto y muchos casos no llegan a diagnosticarse *ante mortem*. Se presentan 2 casos de SAM asociados a infecciones por parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr.

Palabras clave:

Síndrome de activación del macrófago. Parvovirus B19. Virus de Epstein-Barr.

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Macrophage activation syndrome, or hemophagocytic syndrome, is a rare disease with high morbidity and mortality. It is a disorder of the mononuclear phagocyte system. Two forms have been described; primary or familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and secondary or sporadic hemophagocytic syndrome. Diagnosis of macrophage activation syndrome poses a real challenge for the pediatrician and in many cases is only made at autopsy. We describe two patients with hemophagocytic syndrome associated with parvovirus B19 and Epstein-Barr virus infection.

Key words:

Hemophagocytic syndrome. Parvovirus B19. Epstein-Barr virus.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación del macrófago (SAM) o síndrome hemofagocítico es una grave entidad, secundaria a una activación del sistema mononuclear fagocítico, que se caracteriza por una proliferación incontrolada de los

histiocitos con fenómenos de hemofagocitosis. Está incluido dentro de la histiocitosis clase II y se distinguen dos tipos: uno familiar con herencia autosómica recesiva, denominado linfocitosis hematofagocítica familiar, y otra secundaria a enfermedades subyacentes o síndrome hematofagocítico reactivo¹. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, analíticos e histopatológicos, establecidos en 1991 por el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society². Es muy importante establecer el diagnóstico precoz, dada su rápida evolución hacia el fallo multiorgánico con una elevada mortalidad, a pesar de los tratamientos que se han ensayado a lo largo de los años³. Se presentan 2 casos de SAM asociados a infecciones virales: parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niña de 11 años, previamente sana, que ingresó por fiebre de 10 días de evolución y poliartalgias. En la exploración presentaba lesiones orales sangrantes, exantema evanescente pruriginoso en cara y cuello, adenopatías laterocervicales y hepatosplenomegalia. Durante el ingreso presentó insuficiencia respiratoria progresiva, por lo que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP). Entre los exámenes complementarios destacan: hemoglobina, 7,79 g/dl; hematócrito, 21%; leucocitos, 16.900/mm³; plaquetas, 53.200/mm³; tiempo de tromboplastina, 50 s; tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), 76 s; fibrinógeno, 0,50 g/l; dímeros D, 8.000 µg/ml; urea, 216 mg/dl; creatinina, 2,6 mg/dl; bilirrubina total (BT), 3,9 mg/dl; bilirrubina directa (BD), 3,6 mg/dl; transaminasa glutámicooxalacética (GOT), 150 U/l; transaminasa glutamicopirúvica (GPT) 108 U/l; velocidad de sedimen-

Correspondencia: Dr. J.A. Soult Rubio.
Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.
Hospital Infantil Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.
Correo electrónico: jasoult@terra.es

Recibido en julio de 2001.

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

tación globular (VSG), 66 $\mu\text{l}/1.3\text{ h}$; proteína C reactiva (PCR) 101 mg/dl; serología reumática, ANA, ENA, anti-ADN, anti-centrómero, LK, ANCA, y fenómeno LE: negativos. Todos los cultivos y serología fueron negativos, excepto PCR positiva a parvovirus B19. Se realizaron dos estudios de medula ósea que no fueron diagnósticos, observándose sólo hipocelularidad y alteraciones madurativas. Se inició tratamiento con corticoides en dosis altas, con evolución desfavorable hacia el fallo multiorgánico, y falleció a los 20 días de su ingreso. El estudio necrópico demostró histiocitosis con eritrofagocitosis en medula ósea y ganglios linfáticos, compatible con síndrome hemofagocítico.

Caso 2

Niña de 4 años, diagnosticada de artritis crónica juvenil (ACJ) de comienzo sistémico, que ingresó unos meses después del caso n.º 1, por fiebre vespertina de 15 días de evolución y artralgias. En la exploración destaca: palidez cutánea, poliadenopatías, enanema oral con exudado en amígdalas y hepatosplenomegalia. Durante su ingreso presenta clínica de insuficiencia hepática aguda, motivo por el que se traslada a UCIP. Exploraciones complementarias: hemoglobina, 6,9 g/dl; hematócrito, 19,8%; TTPA, 128,2 s; fibrinógeno, 0,4 g/l; dímeros D, 1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$; GOT, 931 U/l; GPT, 520 U/l; gammaglutamil transpeptidasa (GGT), 506 U/l; BD, 3,36 mg/dl; BT, 3,64 mg/l; triglicéridos, 694 mg/dl; VSG, 55 mm/1.3 h; PCR, 88 mg/l; ferritina: 20.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El estudio microbiológico fue negativo excepto IgM positiva a virus Epstein-Barr. En el examen de medula ósea se observó macrofagia aumentada, con abundante material fagosómico. Confirmado el diagnóstico de SAM se inició tratamiento con metilprednisolona en dosis altas (30 mg/kg/día) objetivándose mejoría clínica. Durante la reducción de dosis de corticoides reapareció la fiebre, la cual remitió tras iniciarse terapia con ciclosporina A (6 mg/kg/día). Realizó tratamiento de larga duración con ambos fármacos y actualmente permanece asintomática después de 15 meses de seguimiento.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de síndrome de activación del macrófago²

Clínicos
Fiebre (> 7 días)
Esplenomegalia (> 3 cm)
De laboratorio
Citopenia de al menos 2 líneas hematológicas sin medula hipocelular o displásica
Hemoglobina < 9 g/dl
Plaquetas < 100.000/ μl
Neutrófilos < 1.000/ μl
Hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (< 1,5 g/l)
Histológicos
Hemofagocitosis en medula ósea, bazo o ganglios linfáticos, sin hipoplasia o neoplasia

DISCUSIÓN

El SAM o síndrome hemofagocítico es una entidad poco conocida, infrecuente y que puede ser letal, incluido dentro de las histiocitosis de la clase II. Se distinguen dos formas, una familiar y otra secundaria a enfermedades subyacentes o síndrome hemofagocítico reactivo¹. Los 2 casos presentados son secundarios y fueron desencadenados por infecciones virales demostradas. La infección por virus de Epstein-Barr ha sido descrita con relativa frecuencia como causa de SAM, pero la infección por parvovirus B19 es una causa menos conocida de la que sólo se han comunicado algunos casos en adultos⁴. Sin embargo, probablemente su incidencia sea mayor, ya que es posible encontrar en la bibliografía algún caso de fallo multiorgánico en niño con infección por parvovirus B19⁵, cuya clínica bien pudiera corresponder a un SAM, aunque no se llegara a ese diagnóstico. La ACJ se considera actualmente una de las posibles causas de SAM^{6,7}. En nuestra experiencia, el caso 2 fue desencadenado por una infección por virus de Epstein-Barr en una niña con ACJ. Algunos casos muy similares, en los que se asocia ACJ con SAM e infección por virus, se han comunicado en la bibliografía^{8,9}, por lo que es lógico pensar que la ACJ puede no ser una causa de la enfermedad, sino una situación clínica que predisponga a su desarrollo ante cualquier estímulo antigénico.

El diagnóstico de SAM se basa en criterios clínicos, analíticos e histopatológicos, establecidos en 1991 por el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society² (tabla 1). Es una enfermedad grave que suele evolucionar hacia el fracaso multiorgánico en un período corto de tiempo y con una elevada mortalidad a pesar de los tratamientos que se han ensayado a lo largo de los años. Por este motivo, consideramos fundamental descartar este síndrome ante un niño con fiebre y esplenomegalia, realizando los exámenes complementarios dirigidos a su diagnóstico precoz, según los criterios establecidos. El SAM supone un verdadero reto diagnóstico para el pediatra, e incluso se ha sugerido que sólo el 30% llega a diagnosticarse *ante mortem*³. En ocasiones, los exámenes complementarios pueden no ser concluyentes, como ocurrió en el caso 1, en el cual no se observaron los fenómenos de hemofagocitosis en medula ósea (criterio necesario para el diagnóstico), a pesar de realizarse dos punciones-biopsia. Por este motivo, además de conocer todas las entidades que potencialmente pueden llevar al niño a una situación crítica, debemos saber aplicar nuestra experiencia como en el caso 2, en el cual el diagnóstico estuvo dirigido desde el principio por la experiencia adquirida con el caso previo. Aunque el valor muy elevado de ferritina no se considera dentro de los criterios diagnósticos, algunos autores sugieren que una ferritina mayor de 10.000 ng/ml es diagnóstico de SAM¹⁰. Estamos de acuerdo con esta aseveración y consideramos que es muy importante tenerla en cuenta ya

que en nuestra experiencia, ante la sospecha de SAM se solicitó ferritina al caso 2 y el valor muy elevado de ésta (20.000 ng/ml) contribuyó de forma significativa a su diagnóstico.

Además de los procedimientos y técnicas de soporte necesarios según el grado de afectación orgánica, se han realizado ensayos clínicos con diferentes tratamientos y resultados muy dispares. Destaca el uso de corticoides en altas dosis, como terapia más establecida y aceptada por la mayoría de los autores. Otros tratamientos alternativos, que generalmente se asocian a la terapia con corticoides, son¹¹⁻¹⁴: ciclosporina-A, etopósido, VP-16, globulina antitumoral y metotrexato intratecal si existen síntomas neurológicos. En nuestro caso 2 la asociación de corticoides y ciclosporina A resultó ser un tratamiento eficaz para el control de la enfermedad. Finalmente, en los casos que presentan recidivas frecuentes y/o resistencia a la quimioterapia estaría indicado el trasplante alogénico de médula ósea^{14,15}.

En resumen, el SAM es una enfermedad poco frecuente, de difícil diagnóstico y elevada mortalidad. Debido a la importancia de establecer un diagnóstico y tratamiento precoces, consideramos que es necesario incluirla dentro del diagnóstico diferencial en todo niño con fiebre y esplenomegalia.

BIBLIOGRAFÍA

- Herrero A, Ramírez S, García F, Martínez A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.
- 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.
- Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
- Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995; 89: 923-926.
- Chundu KR, Lal S, Bartley DL. Multiple organ dysfunction caused by parvovirus B19. *West J Med* 1995; 163: 574-576.
- Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-456.
- Tapia L, Picazo B, Romero J, Díaz R, Romero F, Romero J. Síndrome de activación del macrófago secundario a enfermedad de Still. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 194-196.
- Heaton DC, Moller PW. Still's disease associated with coxsackie infection and haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 341-344.
- Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 349-353.
- Pallavi Metha MS. Correspondence about elevated serum ferritin levels: Associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1996; 101: 120-122.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, 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.
- Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su JJ, Huang LM, Lee PI et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; 89: 282-290.
- Kimura N, Ishii E, Sako M, Yoshida T, Nagano M, Takada H et al. Effect of chemotherapy and stem cell transplantation on T lymphocyte clones in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 822-831.
- Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: A single center study of 22 cases. *Blood* 1991; 78: 51-54.
- Durken M, Horstmann M, Bieling P, Erttmann R, Kabisch H, Loliger C et al. Improved outcome in hemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: A single-centre experience of 12 patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 1052-1058.