

Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico

J. García-Consuegra Molina, R. Merino Muñoz, J. de Inocencio Arocena y Grupo de Estudio del Síndrome de Activación Macrofágica y Artritis Idiopática Juvenil, de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica

Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave de la artritis idiopática juvenil con forma de comienzo sistémico (AIJ-S).

Objetivo

Describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con SAM diagnosticados en las unidades de reumatología pediátrica en España.

Pacientes y método

Se elaboró un protocolo de recogida de datos que se distribuyó a pediatras y reumatólogos que atienden niños con enfermedades reumáticas.

Resultados

Se recogieron datos de 31 pacientes (16 varones y 15 mujeres) que desarrollaron 37 episodios de SAM. Un total de 27 tuvieron un solo episodio; en 3 casos hubo dos episodios y 1 tuvo cuatro episodios, con intervalos entre ellos de 1 a 33 meses. La media de edad en el primer episodio fue 5,9 años (rango 1-23). El SAM fue la primera manifestación de AIJ-S en 9 casos. El síntoma más frecuente fue la fiebre (97%), seguido de exantema (49%), alteraciones neurológicas (41%) y digestivas (15%). Los datos analíticos más frecuentes fueron trombocitopenia (78%) y aumento de las enzimas hepáticas (70%). En 16 de 30 médulas óseas examinadas se objetivó hemofagocitosis. Todos los episodios menos uno fueron tratados con corticoides. Ciclosporina A fue utilizada en 15 episodios y etopósido, en seis. En un paciente se realizó un trasplante hepático previo al diagnóstico de SAM. El nivel de mortalidad fue del 6,5% (2/31).

Conclusiones

El SAM es una complicación grave, potencialmente fatal, de la AIJ-S. Las alteraciones características de la enfermedad de base dificultan el diagnóstico. La disminución en el

recuento de plaquetas y la elevación de las enzimas hepáticas fueron los hallazgos más frecuentes y precoces. Un alto grado de sospecha, un diagnóstico y un tratamiento precoces son esenciales para la resolución del cuadro.

Palabras clave:

Síndrome de activación macrofágica. Artritis idiopática juvenil. Linfoblastocitosis hemofagocítica secundaria.

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS. A MULTICENTER STUDY

Introduction

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

Objective

To describe the clinical characteristics and outcome of patients diagnosed with MAS in Spanish pediatric rheumatology units.

Patients and method

A protocol for data collection was designed and distributed to pediatricians and rheumatologists attending children with rheumatic diseases.

Results

Information was available from 31 patients (16 boys and 15 girls) who had 37 MAS episodes. Twenty-seven children had only one episode, three had two episodes and one had four episodes. The interval between episodes ranged from 1 to 33 months. The median age was 5.9 years (range 1-23). MAS was the initial manifestation of sJIA in nine patients. The most frequent symptom was fever (97%), followed by skin rash (49%), central nervous system dysfunction (41%), and gastrointestinal abnormalities (15%). Abnor-

Correspondencia: Dra. J. García-Consuegra Molina.
Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: reumaped.hulp@salud.madrid.org

Recibido en octubre de 2007.

Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

mal laboratory findings included thrombopenia (78 %) and elevated levels of hepatic enzymes (70 %). Hemophagocytosis was confirmed in 16 of 30 bone marrow samples evaluated, 15 with cyclosporine A and six with etoposide. All episodes but one were treated with steroids. One patient received a liver transplant before diagnosis. The mortality rate was 6.5 % (2/31).

Conclusion

MAS is a severe, potentially lethal, complication of sJIA. The clinical and laboratory abnormalities characteristic of sJIA complicate its diagnosis. The earliest and most frequent findings were decreased in platelet count and elevation of hepatic enzymes. A high degree of suspicion as well as early diagnosis and prompt treatment are essential in this disease.

Key words:

Macrophage activation syndrome. Juvenile idiopathic arthritis. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave de las enfermedades reumáticas infantiles y, en especial, de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en su forma sistémica (AIJ-S)¹⁻⁸. Se incluye en la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) como se muestra en la tabla 1⁹. La etiología es desconocida, aunque fármacos y virus se describen como posibles desencadenantes. En la patogenia está implicada una proliferación incontrolada de linfocitos T y de macrófagos que da lugar a una liberación excesiva de citocinas inflamatorias, responsables del daño tisular y de las alteraciones analíticas¹⁰. Se caracteriza clínicamente por fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia y alteración del sistema nervioso central (SNC). En los análisis se encuentra pancitopenia, aumento de enzimas hepáticas y coagulopatía. Otros hallazgos habituales son la normalización y la disminución paradójica de la velocidad de sedimentación globular (VSG), el aumento de ferritina, triglicéridos y lactato deshidrogenasa (LDH). El dato anatomopatológico característico es la presencia de macrófagos bien diferenciados fagocitando células hematopoyéticas. El diagnóstico no es fácil debido a que algunos síntomas son comunes con la AIJ-S y las alteraciones hematológicas pueden estar ocultas por alteraciones previas debidas al proceso inflamatorio de base. El objetivo de este trabajo es describir los casos de SAM en nuestro país y analizar sus dificultades diagnósticas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se elaboró un protocolo de recogida de datos que se distribuyó a pediatras y reumatólogos que atienden a niños con enfermedades reumáticas. Se incluyeron los pacientes con AIJ-S según los criterios establecidos por la International League of Associations for Rheumatology¹¹ y aquéllos con AIJ-S “probable”, que se definió como aquella en que los pacientes tuvieron fiebre en picos, persistente al menos

durante 2 semanas, con estudios etiológicos negativos (infecciones, tumores, etc.) y que no habían presentado artritis o ésta había tenido una duración inferior a 6 semanas. Para el presente estudio, la enfermedad se consideró “activa” cuando había signos clínicos o analíticos de actividad inflamatoria durante el mes anterior al comienzo del SAM. Se definió “inactiva con tratamiento” si el paciente recibía tratamiento y estaba sin signos de actividad desde al menos un mes antes, e “inactiva sin tratamiento” si no había signos de actividad ni había requerido tratamiento el mes anterior. Se consideró el exantema signo clínico de SAM si era diferente al típico de la AIJ-S. Se definió “recidiva” cuando un nuevo episodio apareció al menos un mes después de la normalización clínica y analítica de un SAM previo. Dos casos se han descrito con anterioridad^{12,13}. Los resultados se analizaron con el programa SPSS versión 11.0 mediante el test de Wilcoxon para datos pareados.

RESULTADOS

Características generales

Se recogieron los datos de 31 pacientes, 16 varones y 15 mujeres. En total se estudiaron 37 episodios de SAM. Un total de 27 niños habían tenido un único episodio, 3 casos tuvieron dos episodios y otro niño tuvo cuatro. La media de edad fue de 5,9 años (rango 1-23). El diagnóstico de la enfermedad de base fue AIJ-S en 25 pacientes y AIJ-S “probable” en seis, sin que se apreciaran diferencias en las características del SAM entre ambos grupos. La AIJ-S estaba activa en 22 episodios, inactiva con tratamiento en cuatro e inactiva sin tratamiento en dos. En los restantes nueve episodios el SAM fue la primera manifestación de la AIJ-S. En la mayoría de los episodios (24/37) los pacientes tomaban una o varias medicaciones en el momento del desarrollo del SAM: 21 antiinflamatorios no esteroideos, 14 corticoides, 4 metotrexato, 3 etanercept y 3 anakinra. Tres habían

TABLA 1. Clasificación de la linfohistiocitosis hemofagocítica⁹

LHH genética o primaria
LHH familiar
Defectos genéticos conocidos: perforina, otros
Defectos genéticos desconocidos
Déficit inmunológicos
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Griscelli
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
LHH adquirida o secundaria
Infección (agentes infecciosos, toxinas): síndrome hemofagocítico asociado a infección
Productos endógenos (daño tisular, productos metabólicos)
Enfermedades reumáticas: síndrome de activación macrofágica
Enfermedades malignas

LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica.

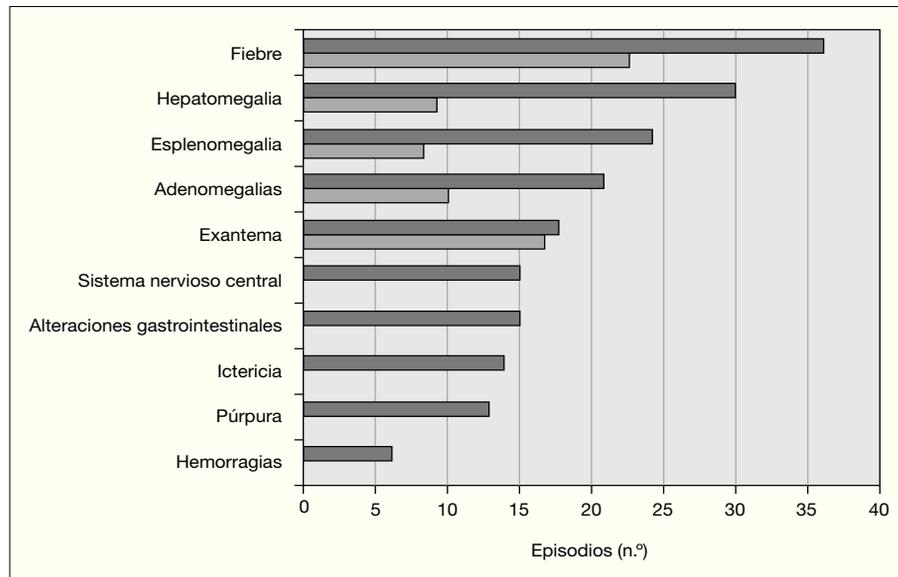


Figura 1. Manifestaciones clínicas en 37 episodios de síndrome de activación macrófágica (barras oscuras) y de artritis idiopática juvenil sistémica, en el mes precedente (barras claras).

recibido gammaglobulina intravenosa en el mes anterior y otro, sales de oro intramuscular¹². Un total de 8 niños habían tomado antibióticos; 2 aciclovir, y otros 2, tuberculostáticos por sospecha de tuberculosis, que no se confirmó. Asimismo, 8 niños habían tomado al menos uno de los siguientes fármacos: tacrólimus, sulfadiazina, itraconazol o alendronato sódico. Un paciente con AIJ-S refractaria estaba recibiendo fludarabina y globulina antitumoral como tratamiento acondicionador para trasplante autólogo de médula ósea (TMO) y a los 30 días del mismo presentó un nuevo episodio de SAM¹³. Se recogió el antecedente de infección del tracto respiratorio en siete episodios, gastroenteritis aguda en tres, mononucleosis infecciosa en dos, varicela en uno y herida infectada en otro. Un paciente tenía un síndrome nefrótico secundario a una amiloidosis por AIJ-S.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SAM y de la AIJ-S en el mes anterior se muestran en la figura 1. El síntoma más frecuente fue la fiebre (97%), seguido de exantema (49%), alteraciones neurológicas (41%) y digestivas (15%). El exantema fue descrito como fijo y generalizado en la mitad de los casos y con componente purpúrico el 42% de las veces. Las manifestaciones neurológicas fueron alteración de la conciencia en 11 episodios y convulsiones en cuatro. Dos pacientes tuvieron hemorragia gingival; otro, melenas; otro, rectorragia, y dos, epistaxis. Un niño presentó hematuria macroscópica. Las alteraciones digestivas fueron vómitos en doce ocasiones y diarrea en siete. Se objetivó hepatomegalia en el 81% de los episodios y esplenomegalia, en el 65%. Se detectó derrame pleural en 4 casos, pericarditis en 2, ascitis en otros 2 y pancreatitis con desarrollo posterior de pseudoquistes en uno.

Los datos analíticos previos al SAM, al inicio del mismo y durante la evolución se muestran en la tabla 2. Los leucoci-

tos fueron $\leq 4 \times 10^9/l$ en 8 episodios y los neutrófilos fueron $\leq 1 \times 10^9/l$ en 3. Las plaquetas estuvieron por debajo de $150 \times 10^9/l$ en 29 episodios y la hemoglobina, $\leq 9 g/l$ en 19. Dado que muchos pacientes partían de cifras muy altas de leucocitos y de plaquetas debido a la AIJ-S, se calculó el porcentaje de disminución de dichos parámetros, que fue del 42% para los leucocitos, del 39% para los neutrófilos y del 71% para las plaquetas. En 10 episodios se encontró un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno. Un niño a quien se le realizó punción lumbar presentó pleocitosis. La VSG disminuyó un 58% en la mitad de los episodios. Las transaminasas eran $\geq 100 UI/ml$ en 29 episodios y el tiempo de protrombina estuvo por debajo del 63% en la mitad de ellos. La ferritina, previamente elevada en muchos pacientes, subió espectacularmente en algunos casos. La actividad citotóxica de las células *natural killer* (NK) y la expresión de perforina fue normal en un paciente en el que se estudió y el nivel del receptor soluble de la cadena alfa de la IL-2 (sCD25) en ese caso fue de 3.556 pg/ml (normal: 0-1.900).

En 14 de 30 aspirados y en 4 de 9 biopsias de médula ósea se encontró hemofagocitosis. Los resultados entre el aspirado y la biopsia no siempre concordaron. Se realizaron 5 biopsias hepáticas y 4 ganglionares; sólo en una de cada se objetivó hemofagocitosis y en ambos casos ya había sido encontrada en la muestra de médula ósea. En total, la hemofagocitosis se observó en 16 episodios. El número de criterios diagnósticos varió entre 1 y 6 de los establecidos por la Sociedad Histiocítica (tabla 3)⁹ y entre 2 y 8 considerando los propuestos por Ravelli et al¹⁴ (tabla 4).

Tratamiento y evolución

Todos los episodios salvo uno fueron tratados con corticoides, 21 en forma de bolos intravenosos (i.v.) de metil-

TABLA 2. Datos de laboratorio en 37 episodios de síndrome de activación macrofágica antes del comienzo del mismo, al inicio y durante la evolución

	Pre-SAM	Inicio del SAM	p**	Evolución	p***
	Media (rango intercuartílico)	Media (rango intercuartílico)		Media (rango intercuartílico)	
Leucocitos ($\square 10^9/l$)*	14,2 (8,7-23,9)	9,5 (5,2-16,8)	0,004	6 (3,9-8,5)	< 0,001
Neutrófilos ($\square 10^9/l$)*	10 (4,9-20,1)	6 (2,5-10)	0,010	3,2 (1,4-5,7)	0,001
Plaquetas ($\square 10^9/l$)*	376 (283-515)	102 (69-158)	< 0,001	84 (45-153)	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)*	11,2 (10-12)	9 (8,2-10,3)	< 0,001	8,8 (7,5-10)	< 0,001
Ferritina ($\mu\text{g/l}$)	846 (212-2.867)	4.102 (999-20.000)	0,017	4.680 (1.374-34.304)	0,068
VSG (mm/h)	71 (33-95)	23 (15-43)	0,003	24 (15-41)	0,008
PCR (mg/l)	78 (7,5-135)	78 (36-109)	0,435	17 (8-71)	0,203
Proteínas (g/l)	6,7 (6,5-7,5)	5,8 (5-6,2)	< 0,001	5,5 (4,7-6,7)	0,037
Albumina (g/l)	3,4 (2,9-3,7)	2,8 (2,5-3,3)	0,075	2,5 (2,1-2,9)	0,500
Triglicéridos (mg/dl)	96 (56-146)	284 (136-400)	0,043	321 (189-434)	0,080
LDH (UI/l)	471 (384-717)	1.292 (786-3.904)	< 0,001	1.227 (646-6.556)	0,012
Bilirrubina (mg/dl)	0,4 (0,3-0,6)	1,5 (0,5-3,1)	0,001	3,1 (1,1-6,7)	0,017
GPT (UI/l)	15 (9-28)	210 (79-476)	< 0,001	218 (64-409)	0,002
Protrombina (%)	80 (74-89)	63 (46-78)	0,049	64 (34-91)	0,345
Fibrinógeno (g/l)	5,3 (2,2-6,9)	1,8 (1-3,2)	0,026	2,3 (0,9-3,6)	0,183

*Se excluye el caso en tratamiento acondicionador para trasplante autólogo de médula ósea.

**Diferencia entre los valores previos a la presentación del SAM y el comienzo del mismo.

***Diferencia entre los valores previos a la presentación del SAM y durante la evolución del mismo.

GPT: transaminasa glutámica pirúvica; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SAM: síndrome de activación macrofágica; VSG: velocidad de sedimentación globular.

prednisolona (MP) a 10-30 mg/kg/día. Se utilizó ciclosporina A (CyA) en 15 episodios, inicialmente i.v. en 11 casos, en dosis de 2-8 mg/kg/día. En seis episodios (5 pacientes) se utilizó etopósido a 150/mg/m² y el número de dosis varió entre 3 y 15. La respuesta se consideró buena en todos. Otros tratamientos fueron hemofiltración en tres episodios, plasmaféresis en dos, tacrólimus en dos, gammaglobulina i.v. en uno y anakinra en otro. En 15 ocasiones fue necesaria la estancia en cuidados intensivos.

Un niño que había tenido convulsiones durante el SAM volvió a presentarlas un mes después de controlado el proceso, sin otros síntomas acompañantes. Un paciente presentó un SAM estando en tratamiento acondicionador para un TMO. Tras su recuperación, y al mes del TMO, presentó una recidiva. En otro paciente se realizó un trasplante hepático antes de conocerse el diagnóstico. Nueve meses después presentó un nuevo episodio. En la actualidad está asintomático tras 2 años de seguimiento. En total, 4 pacientes tuvieron seis recidivas, en un tiempo que osciló entre 1 y 33 meses tras la recuperación del primer episodio (media de 10 meses). Dos pacientes murieron, uno de ellos a los 10 días, que además tenía una amiloidosis secundaria a la AIJ-S con insuficiencia renal; el otro falleció a los 2 días del ingreso por un fallo multiorgánico. El SAM se resolvió en 35 episodios en un período que osciló entre los 3 y los 180 días (media de 20 días).

DISCUSIÓN

El SAM es una complicación grave de la AIJ-S que se encuadra dentro de la LHH secundaria. La LHH es un término general que incluye un espectro de enfermedades pro-

TABLA 3. Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica⁹

Enfermedad familiar o defecto genético conocido
Criterios clínicos y de laboratorio (5 de 8 criterios)
Fiebre
Esplenomegalia
Citopenia en dos o más líneas celulares:
Hemoglobina < 9 g/dl
Plaquetas < 100 $\square 10^9/l$
Neutrófilos < 1 $\square 10^9/l$
Hipertrigliceridemia ≥ 3 mmol/l en ayunas
o hipofibrinogenemia < 1,5 g/l
Ferritina ≥ 500 $\mu\text{g/l}$
sCD25 ≥ 2.400 UI/ml
Disminución o ausencia de la actividad de las células NK
Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios

Los siguientes datos apoyan el diagnóstico: síntomas cerebrales con moderada pleocitosis y/o proteínas elevadas, aumento de las transaminasas, bilirrubina y lactato deshidrogenasa.

LCR: líquido cefalorraquídeo; NK: *natural killer*; sCD25: receptor soluble de la cadena alfa de la interleucina-2.

ducidas por proliferación y activación de linfocitos T y macrófagos que conduce a una respuesta inflamatoria excesiva con hipersecreción de citocinas como el interferón gamma (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 y el factor estimulante de las colonias de macrófagos, responsables del daño tisular y de las alteraciones analíticas^{10,15-17}. Se clasifica en genética o primaria y adquirida o secundaria (tabla 1)^{9,15,18}. La LHH primaria suele manifestarse en el primer año de vida. La LHH secundaria se presenta en

TABLA 4. Criterios diagnósticos del síndrome de activación macrófaga en la artritis idiopática juvenil sistémica¹⁴

<p>Criterios de laboratorio Disminución del recuento de plaquetas ($\leq 262 \square 10^9/L$) Aumento de GPT (> 59 UI/L) Disminución de los leucocitos ($\leq 4,00 \square 10^9/L$) Hipopfibrinogenemia</p> <p>Criterios clínicos Disfunción del SNC (irritabilidad, desorientación, letargia, cefalea, convulsiones, coma) Hemorragias (púrpura, sangrado gingival, etc.) Hepatomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal)</p> <p>Criterio histopatológico Evidencia de hemofagocitosis macrófaga en el aspirado de médula ósea</p> <p>Reglas diagnósticas El diagnóstico de SAM requiere la presencia de dos o más criterios de laboratorio o dos o más criterios clínicos o de laboratorio Un aspirado de médula ósea para demostrar hemofagocitosis es necesario solamente en casos dudosos</p> <p>Recomendaciones Los criterios referidos sólo son válidos para pacientes con AIJ-S. Los valores entre paréntesis sólo son dados como ejemplo</p> <p>Comentarios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El criterio clínico es probablemente más útil como criterio de clasificación que como criterio diagnóstico, debido a que aparece tardíamente en el transcurso del SAM y, por lo tanto, puede tener un valor limitado para usarlo como sospecha del SAM 2. Otros datos clínicos anormales en el SAM por AIJ-S son: fiebre alta no remitente, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada, mejoría paradójica de los signos y síntomas de artritis 3. Otros datos analíticos anormales en el SAM por AIJ-S son: anemia, disminución de la VSG previamente alta, aumento de transaminasas, bilirrubina, LDH, triglicéridos y ferritina, disminución del sodio y de la albúmina y presencia de productos de degradación del fibrinógeno
--

AIJ-S: artritis idiopática juvenil sistémica; GPT: transaminasa glutámica pirúvica; LDH: lactato deshidrogenasa; SAM: síndrome de activación macrófaga; SNC: sistema nervioso central; VSG: velocidad de sedimentación globular.

infecciones, tumores y enfermedades reumáticas, y en este caso se le denomina SAM. Las infecciones más frecuentes que se asocian a LHH son las producidas por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes virus, de ahí la denominación de *virus-associate haemophagocytic syndrome* o VAHS, pero también se ha observado en infecciones por bacterias, protozoos y hongos, por lo que el término más correcto sería el de síndrome hemofagocítico asociado a infección (SHAI). En la LHH secundaria a enfermedades malignas y reumáticas dichas infecciones desempeñan potencialmente un papel desencadenante.

Los mecanismos patogénicos involucrados en el SAM no se conocen. En la LHH familiar la proliferación incontrolada de células T y macrófagos está asociada con disminución de la actividad de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos, secundario a mutaciones del gen de la perforina (*PRF1*)^{19,20}. En pacientes con SAM asociado a

AIJ-S se han encontrado alteraciones inmunológicas similares¹⁰. Bleesing et al²¹ encuentran valores elevados del receptor alfa soluble de la IL-2 y del CD163 soluble durante la fase aguda del SAM, que se normalizan al resolverse el cuadro. Wulffraat et al²² indicaron una disminución de la expresión de perforina en las células NK y en linfocitos T citotóxicos en niños con AIJ-S comparados con los que tienen otra forma de AIJ. Estos datos parecen sugerir que la disminución de la función de las NK asociada a valores anormales de expresión de perforina puede ser un dato que diferencie a pacientes con AIJ-S de los afectados por otras formas de AIJ y que explique la mayor incidencia del SAM en las primeras²³.

El cuadro clínico del SAM comienza de forma aguda, con fiebre persistente, cambios del estado mental, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, facilidad para hematomas y sangrado de mucosas. Estos signos se asocian con una disminución de la cifra de plaquetas, leucocitos y hemoglobina. Las enzimas hepáticas están habitualmente aumentadas y a veces se observa hiperbilirrubinemia y disminución de la albúmina. La hepatopatía está inducida por la infiltración por macrófagos. La coagulopatía es la alteración más importante, y se observan alargamiento del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina, hipofibrinogenemia y déficit de factores de la coagulación^{1-8,24-26}. Es secundaria a la afectación hepática, aunque pueden contribuir a su desarrollo un grado de coagulopatía de consumo²⁷ y el incremento de la actividad del TNF- α encontrado en la AIJ-S²⁸. Una caída en la VSG es otro dato característico. Otras alteraciones son las concentraciones elevadas de triglicéridos, LDH y ferritina. El SAM puede ser la primera manifestación de la AIJ-S, lo que dificulta el diagnóstico²⁹. Anteriormente se ha hecho mención a la posibilidad de que se presenten recidivas^{5,7,30}.

Se desconoce cuál es la incidencia del SAM. Los criterios diagnósticos utilizados para la LHH (v. tabla 3)⁹ son difíciles de aplicar por varias razones la fiebre es un síntoma y un criterio tanto de AIJ-S como de LHH, los niños con AIJ-S suelen presentar cifras muy elevadas de leucocitos, plaquetas y fibrinógeno, por lo que cuando desarrollan un SAM, la leucopenia, la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia pueden ser relativas. La hemofagocitosis no siempre se encuentra y su búsqueda, en ocasiones, puede demorar el diagnóstico y el tratamiento. El estudio de la actividad de las células NK y del valor del sCD25 es laborioso y requiere un laboratorio altamente especializado. Por todo ello, Ravelli et al¹⁴, tras un estudio en el que se comparaba pacientes con brote de actividad de AIJ-S con otros con SAM, proponen unos criterios preliminares (v. tabla 4), insistiendo en la necesidad de validarlos prospectivamente.

El objetivo del tratamiento es frenar el proceso hiperinflamatorio. Para una normalización rápida de las alteraciones analíticas se recomiendan bolos i.v. de MP (30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos) seguidos por 2-3 mg/kg/día en 3 o 4 dosis. Tras la normalización de

las alteraciones hematológicas y la resolución de la coagulopatía, la disminución de los corticoides debe hacerse lentamente para evitar reactivaciones^{4,10,18}. Con cierta frecuencia el proceso es resistente a los corticoides, y se ha descrito el caso de muertes incluso en pacientes tratados con dosis masivas de corticoides. En estos casos se debe asociar CyA oral o parenteral a dosis de 2-8 mg/kg/día^{31,32}. Hasta ahora los casos tratados con etopósido, un derivado del alcaloide podofilotoxina, son anecdóticos; sin embargo, la mayor experiencia con este compuesto en el tratamiento de la LHH familiar³³ hace razonable su uso en pacientes con SAM grave que requieran dosis altas de corticoides, aunque la pauta de administración se adapte a la respuesta del paciente. También se ha usado inmunoglobulina i.v.³⁴. Los receptores solubles del TNF y de la IL-1 (etanercept y anakinra, respectivamente) se han utilizado con una buena respuesta en algunas ocasiones, pero paradójicamente también se han descrito como desencadenantes³⁵⁻³⁹. Otras medidas importantes son la investigación y el tratamiento de posibles infecciones asociadas, así como la retirada de fármacos que puedan favorecer el proceso. Un adecuado tratamiento de soporte es imprescindible en situaciones graves.

En este estudio se revisan las características de 37 episodios de SAM ocurridos en 31 niños. El proceso se presentó con igual frecuencia en ambos sexos y el rango de edad fue muy amplio. En el 38% de las ocasiones los pacientes habían tenido una infección y en el 65% estaban tomando alguna medicación. El valor de estos factores como desencadenantes o la posibilidad de que sea una coincidencia son difíciles de determinar. El SAM fue la primera manifestación de la AIJ-S en el 29% de los pacientes en este estudio, mientras que en la serie de Stéphan et al⁵ esto sucedió en el 12,5% y en la de Kounami et al⁷, en el 40%. La mayoría de los pacientes tuvieron fiebre, al igual que en el resto de los casos publicados. Tanto los médicos como los padres refirieron que el exantema era diferente al típico de la AIJ-S. Este dato está poco descrito, probablemente debido a la dificultad para diferenciarlo de la erupción cutánea característica de la AIJ-S. Las manifestaciones del SNC se encontraron en el 41% de los episodios, similar a la referida por otros autores^{5,7,14}, y la alteración del estado mental—en concreto, la somnolencia— fue uno de los síntomas iniciales más frecuentes. En la bibliografía hay pocas referencias a las manifestaciones digestivas no hemorrágicas, pero en nuestro estudio se encontraron en el 15% de los episodios. La hepatomegalia, la esplenomegalia y las adenomegalias fueron los signos clínicos más observados, pero, como muestra la figura 1, estaban presentes en un porcentaje de pacientes antes del inicio del SAM, lo que disminuye su poder discriminativo. Los leucocitos, neutrófilos y plaquetas, aunque con frecuencia dentro de parámetros normales, presentaron una disminución importante en relación con los valores previos al SAM, dando lugar a una “citopenia relativa”. La VSG, elevada en los controles previos, mostró a

menudo una “mejoría paradójica”. Las enzimas hepáticas y la LDH estuvieron elevadas en la mayor parte de los episodios al igual que en el resto de las series. Sólo en un caso se estudió la actividad de las células NK y la expresión de perforina, con resultados normales. El valor del sCD25 en ese mismo paciente estuvo por encima del rango normal. El 13% de los pacientes presentaron recidivas, algo menos que las comunicadas por otros autores^{5,7}.

En todos los episodios estaban presentes al menos dos criterios de SAM asociado a AIJ-S propuestos por Ravelli et al¹⁴, pero sólo 11 reunían cinco criterios de los exigidos por la Sociedad Histiocítica para el diagnóstico de LHH⁹.

Todos los episodios, menos uno, fueron tratados con corticoides. Se añadió CyA cuando el paciente no respondió adecuadamente o desde el comienzo si la gravedad del cuadro lo aconsejaba. En seis episodios se utilizó etopósido en dosis y frecuencia variables, y se consideró que la respuesta fue buena en todos. Dos pacientes fallecieron; uno tenía una situación clínica mala, con un síndrome nefrótico secundario a amiloidosis, y el otro falleció a las 48 h de su ingreso a pesar del tratamiento intensivo. El paciente que recibió un trasplante hepático cursó como insuficiencia hepática grave sin otros signos de linfocitosis. La evolución final fue buena en el 90% de los pacientes con recuperación total de los parámetros analíticos.

En resumen, el presente estudio es una revisión de los SAM, diagnosticados por pediatras y reumatólogos habituados al tratamiento de pacientes con enfermedades reumáticas infantiles, con el objetivo de documentar la experiencia conseguida. Como conclusión, consideramos que, en un paciente con AIJ-S, una disminución del recuento de plaquetas, una elevación de enzimas hepáticas y una caída de la VSG deben hacer sospechar un SAM inminente, y el tratamiento rápido e intensivo puede prevenir el desarrollo del proceso a gran escala.

Grupo de Estudio del Síndrome de Activación Macrofágica y Artritis Idiopática Juvenil

Inmaculada Calvo Penadés (Hospital La Fe, Valencia); Purificación Moreno Pascual (Hospital Carlos Haya, Málaga); Consuelo Modesto Caballero (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); M.^ª Jesús Rúa Elorduy (Hospital de Cruces, Bilbao); Jordi Antón López (Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona); Pilar Solís Sánchez (Hospital Clínico-Universitario, Valladolid); Silvia Rodríguez Rubio, M.^ª Luz Gámir Gámir (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Soledad Camacho Lovillo (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Rosa Bou Torrent (Hospital Parc Taulí, Barcelona); Mercedes Ibáñez Rubio, M.^ª Dolores López Saldaña (Hospital del Niño Jesús, Madrid); M.^ª Antonia Carballo Silva (Hospital Xeral Cies, Pontevedra); Sagrario Bustabad Reyes, Juan-José Bethencourt Baute (Hospital Universitario de Canarias).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stéphan JL, Zeller J, Hubert PH, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:451-6.

2. Tapia Ceballos L, Picazo Angelin B, Romero Sánchez J, Díaz Cabrera R, Romero Narbona F, Romero González J. Síndrome de activación del macrófago secundario a enfermedad de Still. *An Esp Pediatr.* 1999;51:194-6.
3. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001;85:421-6.
4. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:548-52.
5. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology.* 2001;40:1285-92.
6. Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ, Muñoz Sáez M, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr.* 2002;56:165-7.
7. Kounami S, Yoshizawa M, Nakayama K, Okuda M, Okuda S, Aoyagi N, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Haematol.* 2005;113:124-9.
8. Petty RE, Cassidy JT. Systemic arthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 5ª ed. Philadelphia: Ediciones Elsevier Saunders; 2005. p. 295-6.
9. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004;124:4-14.
10. 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.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-3.
12. Bustabad Reyes S, González García T, Trujillo Martín E, Gantes Mora M, Rodríguez-Lozano B. Efecto tóxico de la segunda dosis de auriomalato sódico en la artritis crónica juvenil, forma sistémica. *An Esp Pediatr.* 1997;46:391-3.
13. Ferreira RA, Vaster SJ, Abinun M, Foster HE, Modesto C, Olivé T, et al. Hemophagocytosis during fludarabine-based SCT for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:249-51.
14. 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.
15. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:157-66.
16. Sastre Urgellés A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. *An Esp Pediatr.* 2002;56:95-8.
17. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;82-8.
18. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007;166:95-109.
19. Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2001;114:761-9.
20. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev.* 2004;3:69-75.
21. Blesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukine-2 receptor α -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:965-71.
22. Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, Broomans R, Kuis W. Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology.* 2003;42:375-9.
23. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2003;142:292-6.
24. Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, Lotito AP, Mendroni Junior A, Jacob CM, et al. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:517-22.
25. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux Ch, Bihl F, Semela D, et al. Reactive macrophage activation syndrome: A simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:230-6.
26. Bihl F, Emmenegger U, Reichen J, Neftel KA, Zimmermann A, Cerny A. Macrophage activating syndrome is associated with lobular hepatitis and severe bile duct injury with cholestasis. *J Hepatol.* 2006;44:1208-12.
27. Blomm BJ, Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. Fibrin D-dimer as a marker of disease activity in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998; 25:1620-5.
28. De Benedetti F, Pignatti P, Massa M, Sartirana P, Ravelli A, Casanovi G, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor levels reflect coagulation abnormalities in systemic juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:581-8.
29. Avcin T, Tse SML, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 2006;148:683-6.
30. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:38-41.
31. Ravelli A, de Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully with cyclosporine. *J Pediatr.* 1996;28:275-8.
32. 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;129:750-4.
33. Henter JL, Horne AC, Aricò M, Egeler M, Filipovich A, Imashuku S, et al, for the Histiocyte Society. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
34. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: Rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:253-8.
35. Buoncompagni A, Loy A, Sala I, Ravelli A. The paradox of macrophage syndrome triggered by biologic medications. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2005;3:70-3.
36. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:2120-4.
37. Sarwar H, Espinoza LR, Gedalia A. Macrophage activation syndrome and etanercept in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:623-4.
38. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:401-3.
39. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, Demarco G, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL 1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2005;3:79-85.