

Síndrome de Activación Macrofágica

Ximena Norambuena R.

Unidad de Inmunología, Servicio de Pediatría
Hospital Dr. Exequiel González Cortés

GENERALIDADES

Síndrome de activación macrofágica (SAM) es un síndrome clínico, potencialmente fatal, ocasionado por una excesiva activación y proliferación de macrófagos bien diferenciados, que se ha descrito en un grupo heterogéneo de enfermedades. Se ha reportado su relación con infecciones, inmunodeficiencias, neoplasias, entre otras (1). Representa, además, una potencial complicación de algunas enfermedades reumatológicas juveniles y Enfermedad de Still del adulto. Se reconoce más frecuentemente como complicación grave, a veces fatal (2), de la forma sistémica de Artritis Idiopática Juvenil. En ese estudio retrospectivo de 20 años en una unidad de reumatología pediátrica británica se comunica que nueve pacientes con enfermedades reumatológicas presentaron este síndrome, de los cuales dos fallecieron.

Su etiología y frecuencia son desconocidas aún. La incidencia en los análisis retrospectivos ha estado limitada por el uso de criterios de diagnósticos y clasificaciones que tienen algunos comunes denominadores y que han sido descritos anteriormente (3), que son de variada sensibilidad y especificidad. Surge la necesidad de unificar criterios de diagnóstico para cuantificar la magnitud de este síndrome, diagnosticarlo oportunamente y evaluar respuestas terapéuticas. Su patogenia tiene reconocida la participación activa del sistema mononuclear fagocítico, con activación y proliferación descontrolada de macrófagos y linfocitos T, con disregulación de citoquinas, que pueden ser a menudo gatillados por virus (4). El reconocimiento precoz de este síndrome en los pacientes susceptibles facilitará terapias energéticas y oportunas, ya que el compromiso multisistémico es un signo de mal pronóstico (2).

Este síndrome fue descrito por Risdall y cols. en 1979 (5) como un síndrome hemofagocítico asociado a virus y que se diferenciaba de las histiocitosis malignas. El término de Síndrome de Activación Macrofágica fue acuñado por Hadchouel y cols. en 1985 al describir en siete pacientes con artritis reumatoídea juvenil un síndrome caracterizado por manifestaciones hemorrágicas, neurológicas, hepáticas, hematológicas y metabólicas que no se reconocían como Síndrome de Reye u otro conocido. Esta

complicación severa podría ser inducida por activación macrofágica secundaria a drogas o a infección intercurrente (6). El término de linfocitosis hemofagocítica reactiva también es usado para describir esta condición (4, 7).

En 1985, la Sociedad Internacional del Histiocito estableció criterios clínicos, de laboratorio e histológicos que aún sirven como guías de diagnóstico (8).

PATOGENIA

Proliferación no controlada de histiocitos de morfología normal que se manifiesta por infiltración multisistémica con fenómenos de hemofagocitosis en la médula ósea y/o en el sistema reticuloendotelial.

Su proliferación se acompaña de una disminución de linfocitos T citotóxicos y de la actividad de células Natural Killer con aumento de macrófagos y selectivo de linfocitos T (9, 10), con el consiguiente aumento de citoquinas proinflamatorias. Este estado lo pueden precipitar algunos agentes infecciosos: bacterias, hongos y parásitos, infecciones virales, particularmente por virus Epstein-Barr, e infecciones causadas por otros miembros de la familia herpesvirus. En varios reportes este síndrome se ha presentado concomitantemente con modificaciones en terapias, más comúnmente sales de oro, metotrexato, sulfasalazina y agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral. Sin embargo, estas asociaciones deben ser interpretadas cuidadosamente (4).

DIAGNOSTICO

Se basa en criterios clínicos de laboratorio e histopatológicos (Tabla 1) publicados en 1991 por Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society (8). Dentro de las guías de diagnóstico hay una versión propuesta en SAM del adulto (11), que presenta ciertas limitaciones, porque no siempre se puede demostrar hemofagocitosis, y parámetros de laboratorio como los triglicéridos elevados; ello tiene un valor limitado (12), quedando el diagnóstico de SAM a menudo reconocido en la etapa avanzada, cuando el estado de enfermedad es refractario con una alta mortalidad (13).

TABLA 1.
CRITERIOS DIAGNOSTICOS

CLINICOS	LABORATORIO	HISTOLOGICO
Fiebre > 7 días Esplenomegalia	Citopenia de 2 líneas hematológicas • Hb < 9 g/dL • Plaquetas < 100.000 cels/mm ³ • Neutrófilos < 1.000 cel/mm ³ Hipertrigliceridemia >200 mg/dL y/o Hipofibrinogenemia < 1,5 g/L	Hemofagocitosis • médula ósea • bazo • ganglios linfáticos Sin hipoplasia o neoplasia

LABORATORIO ADICIONAL: Algunos índices de laboratorio se han demostrado elevados en pacientes con SAM y que corresponden a los criterios publicados por Imashuku (Tabla 2) (11):

Los niveles de ferritina sérica se encuentran elevados en la Enfermedad de Still del adulto, en niveles más altos que lo que se podría esperar en un estado inflamatorio simple (14), y los valores encontrados eran superiores a otras enfermedades inflamatorias severas. En 3 de 10 pacientes con Enfermedad de Still las cifras de ferritina eran superiores a 3.500 ng/ml. Ellos reportaron un caso en que la ferritina era 3.600 ng/ml y el estudio de médula ósea demostró marcada hiperplasia de histiocitos maduros, y otros dos pacientes con niveles de ferritina sérica de 65.000 ng/ml y 250.000 ng/ml presentaban manifestaciones de síndrome de hemofagocitosis. El aumento de la ferritina puede atribuirse a una síntesis elevada por los hepatocitos y otras células en respuesta a citoquinas y también por aumento en la actividad en las células Kupffer y macrófagos esplénicos. En el proceso de hemofagocitosis, los monocitos también acumulan ferritina intracelular durante su rápida diferenciación a macrófagos; por lo tanto, el nivel de ferritina sérica elevada puede ser expresión de la activación del sistema reticuloendotelial, indicando que la hiperferritinemia en la Enfermedad de Still

del adulto se relaciona con la activación del sistema reticuloendotelial (15).

ETIOLOGIA

No es clara aún. En la forma primaria, que se presenta habitualmente en el lactante, se ha demostrado defecto en los genes de cromosomas 9 y 10, relacionado con defecto en la perforina, una proteína que media la actividad citotóxica de Natural Killer y linfocitos T. En la forma secundaria se ha demostrado la alteración de la perforina en dos de siete niños y disminución de la función Natural Killer en la Artritis Idiopática Sistémica (16).

Este síndrome es de difícil diagnóstico. Por lo general, se plantea muy tardíamente y se sospecha con mayor frecuencia en la morbilidad pediátrica, por su relación con la artritis idiopática juvenil sistémica (17) y enfermedades linfoproliferativas. En adultos, también debiera ser considerado este diagnóstico en pacientes cuya patología de base como infecciones, neoplasias, inmunodeficiencias, Enfermedad de Still y lupus eritematoso sistémico presenten un curso inhabitual o atípico.

En un estudio realizado en adultos (12) se analizaron retrospectivamente el perfil clínico y de laboratorio de 57 pacientes con 60 episodios de SAM, entre octubre de 1993 y junio de 2001 (Tabla 3). Se les determinó ferritina sérica y/o demostración morfológica de hemofagocitosis. Se utilizaron los criterios diagnósticos publicados por Imashuku y estos datos fueron comparados con la literatura (Tabla 4 y 5).

En este estudio la mortalidad se correlacionó significativamente con trastornos de la coagulación ($p = 0,004$), disfunción hepática ($p = 0,01$), anemia ($p = 0,022$), trombocitopenia ($p = 0,001$). Menos significativas fueron la edad y ausencia de adenopatías. Dhote y cols. destacan dos factores asociados a mortalidad: terapia esteroideal y trombocitopenia, con una mortalidad de 38,5% (18). La

TABLA 2.
LABORATORIO ADICIONAL

SERICOS	OTROS
Ferritina sérica > 10.000 g/L * Deshidrogenasa láctica > 1.000 UI /L *	↓ Natural Killer **
* Son índices más sensibles e inespecíficos. ** Permanente en la forma primaria, transitoria en la secundaria. Su uso está limitado por el costo y disponibilidad.	

sobrevida en Enfermedad de Still que presentaba SAM estuvo relacionada significativamente con artralgias ($p = 0,001$) y leucocitosis ($p = 0,006$). Concluyen que el *screening* propuesto en esta serie, ferritinemia y hemofagocitosis, permite objetivar pacientes adultos con clínica compatible con SAM. Los niveles de ferritina sérica $> 10.000 \mu\text{g/L}$ en la mayoría de los enfermos se correlacionaron con algún grado de hemofagocitosis, por lo que las hiperferritinemias aconsejan estudio de médula ósea, por SAM o neoplasias. La ferritina sérica puede ser un marcador accesible y fácilmente cuantificable cuando hay alto riesgo de activación macrofágica.

El aumento de la sobrevida de la población infantil, entre ellos, los portadores de enfermedades reumatológicas que ya han presentado SAM, conforma uno de los grupos de riesgo por la mayor probabilidad de recurrencias de esta enfermedad. Por ello el reumatólogo de adultos debe estar en conocimiento de estos antecedentes, por lo que significa el diagnóstico precoz y tratamiento versus pronóstico de esta patología.

TABLA 3.

PACIENTES	57 (60 episodios SAM)
Edad 16 – 82	45,2 mediana
Género M / F	31 / 26
Infecciones	8
Tumores	16
Enfermedad de Still	23 (juvenil, adulto)
LES	1
Inmunodeficiencias	5
Desconocidas	10
Frec. mortalidad	35 %

TABLA 4.

CRITERIOS DE IMASHUKU	% encontrado
Fiebre	89
Citopenias	
Anemia	70
Trombocitopenia	47
Neutropenia	28
Hiperferritinemia	97
Aumento LDH	82
Hemofagocitosis	80
El 46% cumplían 5 criterios, 33% con 4 criterios, 17% 3 criterios y 4% tenían 2 criterios	

TABLA 5.

PACIENTES - RESULTADOS	Enf. Still (23)	Otros (34)
Edad (años)	36 ± 16	57 ± 17
Plaquetas (x 1000)	149 ± 102	66 ± 56
Creatinina (mg/dl)	1,27 ± 0,76	3,22 ± 2,80
Dialisis (N)	NO	9
Recurrencia SAM	3 (2)	0
() frecuencia		

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Grom AA y Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996; 129(5):630-32.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85(5):421-26.
- Meyer A. Síndrome de activación macrofágica. *Reumatología* 2002; 18(4):190-97.
- 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(3):689-98.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44(3):993-1002.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; 106(4):561-66.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130:352-57.
- Henter JL, Elinder G, Ost A and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18:29-33.
- Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; (Jun 1); 89(11):4100-03.
- Akashi K, Hayashi S, Gondo H, Mizuno S, Harada M et al. Involvement of interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Br J Haematol* 1994; 87(2):243-50.
- Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66(2):135-51.
- Emmenegger U, Reimers A, Frey U et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002 (May 4); 132(17-18):230-36.
- Kaito K, Kobayashi M, Katayama T et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59(4):247-53.
- Coffernils M, Soupart A, Pradier O et al. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19(9):1425-27.
- Kuramura S, Ishikura H, Munemasa S et al. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997; 24:1645-48.
- Grom AA, Villanueva J, Lee S et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003; 142(3):292-96.
- Miranda M. Síndrome de activación macrofágica en artritis crónicas idiopáticas infantiles. *Reumatología* 1998; 14(3):97-100.
- Dhote R, Simon J, Papo T et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003; 49(5):633-39.