

Artículo original

Síndrome de activación macrofágica en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica: análisis de 17 casos observados en un hospital terciario

Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: analysis of 17 cases followed in a tertiary hospital

Dres. Ricardo A. G. Russo*, María M. Katsicas*, Matías M. Oleastro* y Marta Zelazko*

Resumen

Introducción. El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una grave complicación de ciertas enfermedades reumáticas, especialmente la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de pacientes con AIJS que desarrollaron SAM, así como su respuesta a diferentes esquemas terapéuticos.

Población, material y métodos. Estudio observacional y retrospectivo de un grupo de niños con diagnóstico de AIJS que desarrollaron un SAM entre 1993 y 2007. El diagnóstico de SAM se realizó sobre la base de elementos clínicos, bioquímicos y, en algunos casos, histopatológicos.

Resultados. Se incluyeron 17 pacientes (14 niñas). La edad de los niños varió entre 1 y 16 años (mediana 10 años). El SAM se desarrolló en el primer año de evolución de AIJS en 10 niños (en 6 fue la manifestación inicial). Sus principales características fueron: fiebre continua (100%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (76%), erupción cutánea (59%), adenomegalias (53%), hemorragias (53%), compromiso del sistema nervioso central (SNC) (41%), edemas (29%); enzimas hepáticas elevadas (94%), plaquetopenia (76%), eritrosedimentación normal (76%), hipertrigliceridemia (71%), coagulopatía (65%), leucopenia (59%), hipofibrinogenemia (47%); se halló hemofagocitosis en 9 de 13 (69%) pacientes biopsiados. El tratamiento incluyó corticosteroides en altas dosis en 17 (100%) casos, inmunosupresores en 6 (35%). Doce (71%) pacientes remitieron y 5 (29%) fallecieron en fallo multisistémico.

Conclusiones. El SAM es un síndrome de variable gravedad que ocasiona morbimortalidad significativa. La presencia de fiebre continua, hepatosplenomegalia, coagulopatía, compromiso del SNC, citopenias hemáticas y normalización de la eritrosedimentación en un niño con AIJS deben despertar la sospecha diagnóstica, aun sin evidencia de hemofagocitosis. El tratamiento inmunosupresor resultó efectivo en la mayoría de los pacientes estudiados.

Palabras clave: síndrome de activación macrofágica, artritis juvenil, hemofagocitosis.

Summary

Introduction. Macrophage activation syndrome is a severe complication of certain rheumatic diseases, mainly systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA).

The objective of this presentation is to describe the clinical and biochemical features of patients with SJIA who developed MAS, and their response to different therapeutic regimes.

Population, materials and methods. Retrospective, observational analysis of children with a diagnosis of SJIA who developed MAS between 1993 and 2007. Diagnosis of MAS was formulated based upon clinical, biochemical and, in some cases, histopathological evidence.

Results. Seventeen children (14 girls) were included. Age varied between 1 and 16 years (median 10 years). MAS developed during the first year of AIJS course in 10 children (it was the presenting manifestation in 6). Its main features were: continuous fever (100%), hepatomegaly (100%), splenomegaly (76%), cutaneous rash (59%), lymphadenopathy (53%), hemorrhage (53%), CNS involvement (41%), edema (29%); elevated liver enzymes (94%), thrombocytopenia (76%), normal sedimentation rate (76%), hypertriglyceridemia (71%), coagulopathy (65%), leukopenia (59%), hypofibrinogenemia (47%); hemofagocytosis was found in 9 out of 13 (69%) patients who underwent biopsy. High-dose corticosteroids were prescribed in 17 cases and immunosuppressants in 6. Twelve patients remitted and 5 died due to multiorgan failure.

Conclusions. MAS is a syndrome of variable severity that may cause significant morbimortality. Presence of continuous fever, hepatosplenomegaly, coagulopathy, CNS involvement, cytopenias and normal sedimentation rate in a child with AIJS should prompt diagnosis, even without evidence of hemofagocytosis. Immunosuppressive therapy was effective in the majority of the studied patients.

Key words: macrophage activation syndrome, juvenile arthritis, hemofagocytosis.

* Servicio de Inmunología y Reumatología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Ricardo A. G. Russo russo@garrahan.gov.ar

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una enfermedad crónica que compromete estructuras articulares y extraarticulares con variado grado de gravedad.¹ Comprende aproximadamente el 15% de todas las formas de artritis

idiopática juvenil y representa su forma más grave, que justifica la mayor parte de la morbimortalidad en las artritis juveniles.²

El síndrome de activación macrofágica (SAM) o síndrome hemofagocítico es una complicación de algunas enfermedades reumáticas, especialmente la AIJS.³ El SAM es una forma de linfocitosis reactiva caracterizada por la activación y proliferación exageradas de linfocitos T y macrófagos que resulta en una infiltración histiocítica difusa y consiguiente daño multiorgánico mediado por altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias. Su cuadro clínico, similar al de las formas primarias y secundarias de la linfocitosis hemofagocítica, incluye fiebre alta, hepatosplenomegalia y pancitopenia grave, lo que hace que el SAM frecuentemente simule una sepsis.⁴ Dado su habitual curso rápido y alta morbimortalidad, el tratamiento efectivo del SAM requiere una sospecha y diagnósticos oportunos para su pronta implementación. En los últimos años se elaboraron guías para el diagnóstico del SAM en AIJS⁵ que son diferentes a los criterios de diagnóstico de la linfocitosis elaborados por la Sociedad del Histiocito.⁶ Las guías de Ravelli et al.⁵ incluyen variables de laboratorio (plaquetopenia, elevación de aspartato aminotransferasa, leucopenia, hipofibrinogenemia), clínicos (compromiso del sistema nervioso central [SNC], hemorragias, hepatomegalia) y la demostración de hemofagocitosis en médula ósea en casos dudosos. De acuerdo a estas guías, el diagnóstico de SAM requiere al menos 2 criterios de laboratorio o al menos 3 criterios clínicos o de laboratorio.

El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas, así como la respuesta a diferentes esquemas terapéuticos, de una serie de niños con AIJS que sufrieron SAM observados en un centro pediátrico.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional basado en el análisis de datos obtenidos de historias clínicas y bases de datos confeccionadas en forma prospectiva. Todos los niños con diagnóstico de AIJS⁷ que presentaron un cuadro de SAM en el período enero 1993-enero 2007 y que fueron atendidos en el Servicio de Inmunología y Reumatología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" fueron incluidos en este estudio. El diagnóstico se realizó en todos los casos sobre la base de elementos clínicos (fiebre, organomegalia, edemas, alteración del SNC, hemorragias) y bioquímicos (citopenias hemáticas, coagulopatía, elevación de enzimas hepáticas, hiponatremia, hipofibrinogenemia), en ocasiones apoyados por

datos inmunológicos (elevación de los niveles séricos de receptor soluble de IL-2 [sIL-2R], disminución de la actividad NK) o histopatológicos (presencia de hemofagocitosis). A partir del año 2005 se aplicaron las guías diagnósticas publicadas por Ravelli et al. a 3 pacientes.⁵ Se registraron los siguientes datos: antecedentes previos a la aparición del SAM (actividad articular y sistémica de la AIJS, tratamiento, infecciones); signos y síntomas durante la presentación y evolución del cuadro; estudios en sangre: glóbulos blancos, hemoglobina, plaquetas, eritrosedimentación, fibrinógeno, ferritina, natremia, albuminemia, autoanticuerpos (factor antinuclear, factor reumatoideo, por inmunofluorescencia indirecta y nefelometría o aglutinación, respectivamente), sIL-2R (ELISA), actividad NK (ensayo de citotoxicidad: medición de ⁵¹Cr liberado por células diana marcadas y enfrentadas con células mononucleares de sangre periférica); estudios histopatológicos.

RESULTADOS

De una población de 194 niños con diagnóstico de AIJS seguidos en el periodo de observación, 17 (9%) pacientes desarrollaron SAM. Todos los casos cumplieron con los criterios de las guías diagnósticas de Ravelli et al.⁵ Las características demográficas de los pacientes se describen en la *Tabla 1*.

Antecedentes previos y probables desencadenantes

El SAM se desarrolló como primera manifestación de la AIJS en 6 (35%) niños previamente sanos. En los otros 11 (65%) pacientes, el SAM ocurrió después de 2 años (mediana) de evolución de la AIJS. En estos casos, la enfermedad de base se encontraba activa en 10 niños (todos con actividad articular, 3 con actividad sistémica).

En 8 niños (3 con SAM en el debut y 5 con SAM durante el curso de la AIJS) se encontraron evidencias de infecciones recientes: serologías positivas para virus de Epstein-Barr (IgM VCA) en 3, para hepatitis A (IgM HAV) en 3, para *Mycoplasma* (IgM) en 1 y para citomegalovirus (IgM) en 1. En 2 niños había ocurrido un cambio en la medicación de base en la semana previa al comienzo de los síntomas de SAM: introducción de azatioprina y de leflunomida en cada uno de ellos.

Forma de presentación

El SAM se presentó con fiebre alta (entre 39° C y 40° C) y continua, de al menos 5 días de duración, en todos los casos. Se desarrollaron hemorragias cutáneas o mucosas en 6 niños, un cuadro

neuroológico (convulsiones en 2, depresión del sensorio en 2) en 4 niños, e ictericia en 1 paciente.

Manifestaciones clínicas en el curso del SAM

La complejidad y la gravedad del cuadro clínico fueron variables. En 3 (18%) pacientes se observó solamente fiebre y organomegalias; en 7 (41%) pacientes fiebre, organomegalias e ictericia; y 7 (41%) pacientes presentaron distintos cuadros con algunos de estos signos y combinados con evidencias de hemorragias, edemas o compromiso del SNC. Las principales manifestaciones clínicas se exponen en la *Figura 1*.

Luego del comienzo del SAM, todos los niños prosiguieron con fiebre alta y continua, decaimiento, hiporexia y malestar general. Se detectó hepatomegalia en 17 (100%) casos, esplenomegalia en 13 (76%) y adenomegalias en 9 (53%). Diez (59%) niños desarrollaron una erupción eritematosa fija, diferente al *rash* evanescente de la AIJS; 7 (41%) pacientes presentaron ictericia y 5 (29%) edemas en miembros. En 9 (53%) hubo hemorragias, manifestadas por petequias, sangrados de mucosa oral, o hematoquezia. Ocurrió compromiso del SNC en 7 (41%) niños: somnolencia y letargia en 5 (29%), irritabilidad en 4 (24%), coma en 4 (24%) y convulsiones en 3 (18%). Se evidenció pleuritis en 2 (12%) pacientes y pericarditis en 1 (6%) niño. El compromiso articular evidenció mejoría (disminución del número de articulaciones activas) en 8 de los 10 niños con artritis antes del debut del SAM.

Manifestaciones hematológicas y bioquímicas

En 10 de los 11 niños en quienes el SAM se desarrolló en el curso de la AIJS se observó rápida disminución (50-95%) de la cifra de glóbulos blancos y de plaquetas en sangre periférica con respecto a la última determinación previa al comienzo del síndrome. Se detectó anemia (hemoglobina infe-

rior a 11 g/dl) en 16 (94%) niños, plaquetopenia (cifras de plaquetas inferiores a 100.000/mm³) en 13 (76%) y leucopenia (< 4.500/mm³) en 10 (59%) pacientes. La eritrosedimentación fue normal (\leq 20 mm/h) en 13 (76%) niños, y experimentó una disminución del 50-90% con respecto a los valores previos al comienzo del SAM en 10 de 11 pacientes.

Se encontraron las siguientes alteraciones bioquímicas: elevación de aspartato-aminotransferasa (AST) y de alanino-aminotransferasa (ALT) en 16 (94%) pacientes; hipoalbuminemia (valores inferiores a 3,5 g/dl) en 16 (94%); disminución de la concentración de protrombina (valores inferiores a 78%) en 14 (82%); prolongación del KPTT (mayor de 42 seg) en 13 (76%); hipertrigliceridemia (valores superiores a 150 mg/dl) en 12 (71%); hiponatremia (menor a 135 mEq/L) en 11 (65%) niños; hipofibrinogenemia (valores inferiores a 200 mg/dl) en 8 (47%); hiperbilirrubinemia (mayor a 1 mg/dl) en 7 (41%) pacientes. En 5 niños en los que se determinaron niveles plasmáticos de ferritina, se los halló marcadamente elevados. En 3 niños se realizó análisis citoquímico del líquido céfalorraquídeo, con resultados normales. Una síntesis de los hallazgos hematológicos y bioquímicos se expone en la *Tabla 2*.

Manifestaciones inmunológicas

No se detectaron autoanticuerpos en ningún paciente. Se determinó la actividad NK en 6 niños, que se halló disminuida con respecto a los valores normales en 4 (valores normales 15-25% lisis). En 2 pacientes se determinaron los niveles plasmáticos de sIL-2R (ELISA): en ambos estuvieron elevados: 24.500 y 120.000 U/ml, respectivamente (valores normales 269-1116 U/ml).

Hallazgos histopatológicos

Se realizó punción aspiración de médula ósea en 13/17 niños: en 8 (62%) pacientes la celularidad

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de 17 pacientes con AIJS que desarrollaron SAM

Sexo	14 F 3 M
Edad (años)*	10 (1-16)
Edad de comienzo de AIJS (años)*	7 (1-15)
Tiempo de evolución de AIJS (años)*	1 (0-12)
Pacientes con AIJS en actividad al comienzo del SAM	10
Pacientes bajo tratamiento con MTX al comienzo del SAM	7
Tiempo transcurrido entre comienzo de SAM e inicio del tratamiento (días)*	10 (5-73)
Pacientes que ingresaron a Cuidados Intensivos durante el SAM	4
Tiempo de seguimiento posterior al SAM (años) *	3 (0-11)

* mediana (intervalo)

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica

SAM: síndrome de activación macrofágica

MTX: metotrexate

se encontraba disminuida, y en 5 (38%) era normal. Se detectó hemofagocitosis en 8 (62%) de los 13 casos. En otro paciente, sin hemofagocitosis en la médula ósea, se detectó este fenómeno en biopsia de ganglio linfático.

Diagnóstico, tratamiento y evolución

El diagnóstico se realizó sobre la base de la combinación de los hallazgos clínicos, bioquímicos y hematológicos, en algunos casos apoyados por las evidencias histopatológicas. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de las guías diagnósticas de Ravelli et al.:⁵ 6 pacientes cumplieron 5 criterios, 5 cumplieron 7, 4 cumplieron 4, y 2 niños alcanzaron 6 criterios. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas del SAM (fiebre continua) y la formulación del diagnóstico correcto osciló en 5-73 días (mediana: 10 días). En los 7 casos diagnosticados en los años noventa esta demora tuvo una mediana de 15 días, mientras que en aquellos de la década en curso fue de 10 días.

En todos los niños se implementaron medidas generales de sostén; 4 pacientes ingresaron a unidad de cuidados intensivos por requerir asistencia respiratoria mecánica y manejo hemodinámico. En el tratamiento inicial se utilizaron corticosteroides en altas dosis en todos los pacientes: pulsos endovenosos de m-prednisolona (30 mg/kg/dosis durante 3 días) en 13 (76%) niños, m-prednisona 2 mg/kg/día en 2 (12%) y dexametasona 10 mg/m²/día en 2 (12%). Adicionalmente, se agregó ciclosporina a la dosis de 3 mg/kg/día en 5 (71%) pacientes, gammaglobulina endovenosa (2 g/kg) en 2 (12%) y etopósido en 1 (6%). El descenso de la dosis de esteroides fue paulatino.

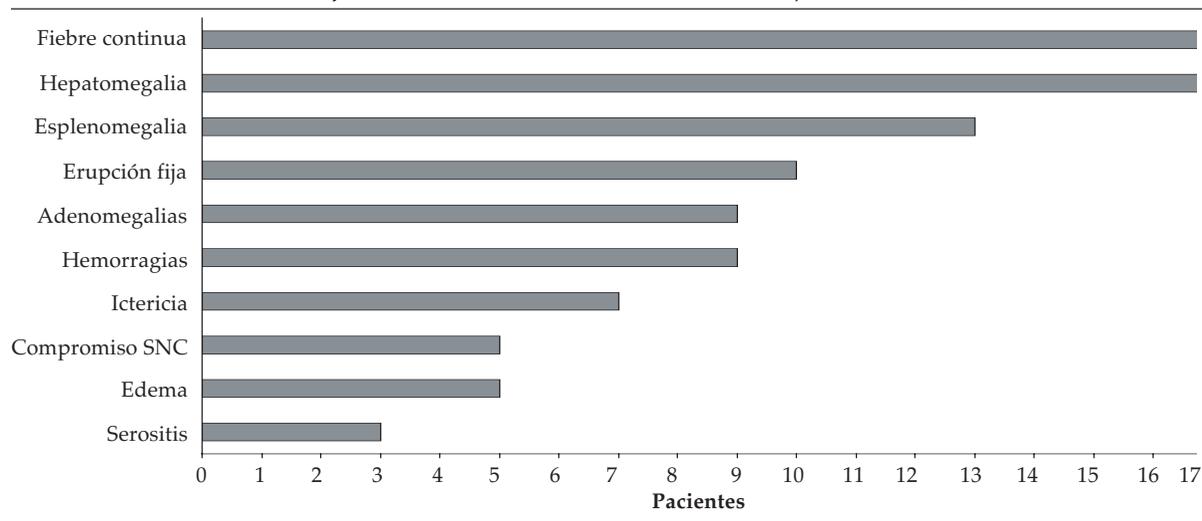
En 13 niños se observó una remisión del SAM (desaparición de fiebre, signos neurológicos y organomegalias; normalización de parámetros hematológicos y bioquímicos). La desaparición de la fiebre se desarrolló en los primeros días del tratamiento en todos los casos, mientras que la desaparición de la organomegalia y la normalización de los valores hematológicos y bioquímicos se alcanzó dentro del mes de iniciado el tratamiento. La duración del tratamiento varió entre 1 y 6 meses (mediana: 3 meses).

Cuatro (24%) pacientes fallecieron debido a fallo multiorgánico durante el curso del SAM. Otro niño falleció debido a sepsis un mes después de la remisión. Los 12 sobrevivientes fueron seguidos por un período de entre 1 y 11 años (mediana 3 años). Después del tratamiento del SAM, se observó una remisión de los marcadores clínicos y químicos de actividad de la AIJS en 8 (67%) pacientes, la que duró entre 6 meses y 3 años (mediana: 1 año), mientras que los otros 4 (33%) niños persistieron con actividad articular o sistémica.

DISCUSIÓN

Aproximadamente una décima parte de nuestra población de niños con AIJS presentó durante el debut o el curso de su enfermedad un cuadro grave, manifestado por fiebre, organomegalias, alteraciones neurológicas, hemorragias y citopenias hemáticas, que demostró corresponder a un SAM. Se pudo evidenciar hemofagocitosis en 8 de 13 (62%) casos. El tratamiento estándar con altas dosis de corticoides y, en algunos casos, el agregado de inmunosupresores indujo la remisión del cuadro en la mayoría de los pacientes.

FIGURA 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas del SAM observadas en 17 pacientes con AIJS



El SAM es una complicación frecuente y grave de la AIJS y de otras enfermedades reumáticas de la infancia.⁸ El síndrome clínico compuesto por anormalidades hemorrágicas, hepáticas, neurológicas y hematológicas en pacientes con AIJS fue descrito por primera vez por Hadchouel y cols. en 1985; en 1993, el mismo grupo de investigadores propuso la actual nomenclatura.^{9,10} Existe consenso entre los diferentes investigadores de este tema en considerarlo una forma de linfocitosis secundaria o reactiva. La linfocitosis reactiva ha sido observada en una variedad de condiciones clínicas, que incluyen infecciones virales, enfermedades oncológicas e inmunodeficiencias primarias.¹¹

En nuestra cohorte, según nuestro conocimiento la más numerosa observada en un solo centro, todos los pacientes tuvieron diagnóstico de AIJS. En algunos casos, el SAM ocurrió como primera manifestación de la enfermedad, y el diagnóstico de AIJS se formuló posteriormente. Existen descripciones en la bibliografía de pacientes con AIJS que manifestaron un SAM como primera expresión de su enfermedad.^{8,12,13} Como fue observado por otros autores,⁸ el SAM se presentó en nuestros niños como un evento temprano en la evolución de la AIJS: ocurrió en el primer año del curso de la enfermedad en 14 de los 17 (82%) pacientes. No existe predominio de género en la AIJS, pero el SAM ocurrió principalmente en pacientes de sexo femenino, al igual que en otras series.^{8,13}

Se pudo comprobar evidencia de infección reciente en 8 (47%) niños. Diversos desencadenantes biológicos, como virus de Epstein-Barr, virus varicela-zoster, virus Coxsackie, parvovirus y virus de la hepatitis A, han sido relacionados con diversos casos de SAM asociado a AIJS.^{7-9,13-17} Por otra parte, en 2 de nuestros pacientes existió la introducción de una nueva droga (leflunomida y azatioprina) pocos días antes del desarrollo de SAM. Ninguna de ellas se menciona en la bibliografía como precedentes del SAM, pero el metotrexate, las sales de oro y la sulfazalacina sí se han asociado con el desarrollo del síndrome.¹⁸⁻²⁰

La presencia de fiebre continua (distinta a la fiebre intermitente típica de la AIJS activa) y el desarrollo de hemorragias o signos neurológicos marcó el comienzo del SAM en la mayoría de los casos presentados. En otros niños, la caída de las series celulares hemáticas en sangre periférica o la brusca y paradójica disminución (y normalización) de la eritrosedimentación en un paciente que clínicamente se agrava despertaron la sospecha de SAM. Es de notar que, a diferencia de lo que ocurre en los casos de linfocitosis reactiva en cuadros sin AIJS, en algunos de nuestros pacientes no se desarrolló leucopenia o plaquetopenia. Es probable que en los niños con AIJS, quienes habitualmente demuestran leucocitosis y trombocitosis como parte de la reacción de fase aguda durante los períodos de actividad, el SAM haya inducido una significa-

TABLA 2. Anormalidades bioquímicas y hematológicas de 17 pacientes con SAM como complicación de AIJS. Las cifras representan medianas (intervalo)

Variables	Previo SAM *	Durante SAM	
<i>Hematológicas</i>			
Hemoglobina (g/dl)	11 (7,5-13,9)	8,3 (5,4-12,6)	p= 0,003**
Leucocitos (/mm ³)	18.500 (5.000-40.000)	1.400 (600-24.400)	p= 0,001**
Plaquetas (/mm ³)	330.000 (200.000-591.000)	54.000 (2.000-309.000)	p= 0,001**
<i>Bioquímicas</i>			
VSG (mm/h)	90 (30-120)	15 (5-115)	p= 0,001**
Concentración de protrombina (% normal)		60 (14-91)	
KPTT (segundos)		46 (30-120)	
Trigliceridemia (mg/dl)		235 (85-400)	
Fibrinogenemia (mg/dl)		132 (19-500)	
Ferritinemia (ng/ml)		4.879 (1.100-30.000)	
AST (UI/L)		400 (26-11.820)	
ALT (UI/L)		269 (31-6.380)	
Albuminemia (g/dl)		2,6 (1,7-3,8)	
Natremia (mEq/L)		133 (117-140)	

* Existen datos previos al desarrollo del SAM en 11 individuos.

**Prueba del orden con signo (*signed rank test*).

tiva caída de estas series, pero sin desencadenar leucopenia o trombocitopenia. Cabe una consideración similar con respecto a la fibrinogenemia, que habiendo estado previamente elevada disminuye a valores normales o subnormales durante el SAM. Esta disminución del fibrinógeno es probablemente la principal causa de la sorprendente caída (o normalización) de la eritrosedimentación en la mayoría de estos pacientes.

Otros indicadores biológicos del SAM, que son criterios diagnósticos en la linfocitosis hemofagocítica,⁶ son la hiperferritinemia y la hipertrigliceridemia.^{21,22} Si bien se los pesquisó en sólo algunos pacientes, su hallazgo contribuyó a configurar el diagnóstico.

Un evento también sorprendente, ya observado por otros investigadores, es la mejoría de los signos articulares.⁸ En nuestros pacientes, el compromiso articular mejoró cuantitativa y cualitativamente durante el curso del SAM, situación que se prolongó en el tiempo. Se desconocen las causas de este fenómeno.

En nuestro grupo, el SAM fue una complicación seria, aunque de variable gravedad relacionada con los sistemas orgánicos comprometidos. Los 4 pacientes que fallecieron debido al SAM habían presentado compromiso hepático, hematológico, neurológico y hemorragias profusas, y 3 de ellos cumplían todos los 7 criterios de la guía diagnóstica de Ravelli et al.⁵ A pesar de que nuestra serie es pequeña para establecer factores pronósticos, resulta claro que el compromiso multisistémico conlleva mayor mortalidad.

La presencia de hemofagocitosis en médula ósea o ganglios linfáticos es un hallazgo característico y frecuente, pero no constante en el SAM que complica a AIJS.^{8,13,19} Por esta razón, y por la dificultad de realizar un procedimiento de obtención de muestra en algunos pacientes coagulopáticos, se formuló el diagnóstico del SAM sin la evidencia de hemofagocitosis en varios de nuestros pacientes, de manera tal de comenzar precozmente con el tratamiento. Esta es la conducta recomendada por varios investigadores.^{5,8,13}

En la fisiopatología del SAM en AIJS participan mecanismos secundarios a déficit de inmunorregulación similares a los de la linfocitosis hemofagocítica, con la que comparte marcadas semejanzas clínicas, bioquímicas e histológicas.¹¹ En ambas entidades, los macrófagos que infiltran diferentes tejidos muestran signos de activación y existe una notable hipercitoquinemia.^{23,24} Trabajos recientes²⁵⁻²⁷ han demostrado que las células NK (citocidas naturales) son defectuosas en pacientes con AIJS, y que sus defectos se exageran durante el

curso del SAM. Estas anomalías permitirían activación y proliferación linfocitarias excesivas, que darían origen a hipercitoquinemia proinflamatoria, infiltración linfocitaria difusa, y lesión orgánica resultante. En algunos de nuestros pacientes se pudo demostrar alteración de la actividad NK, y excesiva actividad linfocitaria expresada por los altos niveles séricos de sIL-2R. Recientemente se ha descrito en pacientes con SAM el aumento de los niveles séricos de CD 163 soluble, una proteína que refleja hiperactividad macrofágica y que puede incrementar la sospecha diagnóstica en ciertos casos.²⁸

El tratamiento del SAM debe ser temprano debido a la rápida y espontánea evolutividad del síndrome hacia el compromiso multiorgánico grave. El objetivo del tratamiento es la inmunosupresión, que se logra a través del uso de corticoides en altas dosis (preferentemente por vía endovenosa en forma de pulsos) con el eventual agregado de ciclosporina A.^{8,19,29} Recientes descripciones han mostrado éxito con el uso de etanercept, un bloqueante del factor de necrosis tumoral,³⁰ que también ha sido asociado al desencadenamiento del síndrome en otro informe.³¹ El tratamiento del SAM, que puede incrementar el riesgo de infecciones, debe ser diseñado según las características clínicas y la respuesta a los corticoides de cada paciente. Debido a la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas y la gravedad del compromiso orgánico, no se debería usar un protocolo estándar en ninguna circunstancia. Asimismo, la duración del tratamiento debe adecuarse a la persistencia de los signos clínicos y bioquímicos de actividad del SAM.

La mayoría de nuestros pacientes logró la remisión del SAM, sin recaídas posteriores. El 24% de nuestros niños falleció durante el curso del síndrome, y un paciente que había remitido con el uso de esteroides y ciclosporina, falleció dos meses después del comienzo del SAM debido a sepsis, lo cual ilustra los riesgos de la inmunosupresión. La mortalidad ha sido similar en otras series publicadas.^{8,13} En la evolución posterior de los 12 sobrevivientes no existieron recaídas después de un seguimiento de entre 1 y 11 años. La AIJS mostró fases de remisión y actividad variables en cada paciente, aunque en 7 de ellos se observó una mejoría duradera de los síntomas.

La demora en la formulación del diagnóstico guarda relación con el conocimiento y el grado de sospecha de la existencia del síndrome en cuestión. La experiencia acumulada a lo largo de los años probablemente haya tenido influencia en la reducción del tiempo transcurrido hasta la formulación

del diagnóstico en nuestra serie, y es esperable que a medida que el pediatra se familiarice con las características tempranas del cuadro esta demora se reduzca aún más.

CONCLUSIONES

El síndrome de activación macrofágica fue una complicación frecuente que se diagnosticó en el 9% de nuestra población de niños con AIJS. Los signos clínicos cardinales del síndrome fueron: fiebre continua, hepatomegalia, esplenomegalia, hemorragias, diversos signos de compromiso del SNC y edemas. Los estudios complementarios que apoyaron la sospecha diagnóstica fueron caída en las cifras de leucocitos y plaquetas, caída en los valores de eritrosedimentación, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, coagulopatía y elevación de las enzimas hepáticas. El tratamiento con corticoides (y, en ciertos casos, inmunosupresores) fue efectivo en el control del SAM en la mayoría de los pacientes. El SAM es una complicación potencialmente fatal de la AIJS. La sospecha y la definición del diagnóstico tempranos, aun sin la evidencia de hemofagocitosis, son imprescindibles para realizar un tratamiento oportuno. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Petty RE, Cassidy JT. Systemic arthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. Textbook of Pediatric Rheumatology, 5th ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2005. Págs. 291-303.
- Wulffraat NM, Kuis W. Transplantation in JRA. *J Rheumatol* 2001; 28:929-931.
- Prieur AM, Stéphan JL. Macrophage activation syndrome in children with joint diseases. *Rev Rheum [Engl. Ed.]* 1994;61:385-388.
- Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Op Rheumatol* 2002; 14:548-552.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146:598-604.
- Henter JJ, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-392.
- Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 2001; 40:1285-1292.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli S. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985;106:561-566.
- Stéphan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:451-456.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-357.
- Avcin T, Tse SM, Schneider R, et al. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic disease in childhood. *J Pediatr* 2006; 148:683-686.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-426.
- 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 PJJ, Davson J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:349-353.
- Davies SV, Dean JD, Wardrop CAJ, Jones JH. Epstein-Barr virus associated haemophagocytic syndrome in a patient with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:495-497.
- González T, Garay SM, Donatone J. Síndrome hemofagocítico con IgM positiva para virus de la Hepatitis A. *Pediatr Trika* 1997;17:299-301.
- Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1983;103:872-876.
- Mouy R, Stéphan JL, et al. Efficacy of cyclosporin A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-754.
- Ravelli A, Caria MC, Buratti S, et al. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:865-867.
- Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N, et al. High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol* 2003;30:1027-1028.
- Coffernils M, Soupert A, Pradier O, et al. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 1992;19: 1425-1427.
- Goldberg J, Nezelof C. Lymphohistiocytosis: a multifactorial syndrome of macrophage activation. Clinico-pathological study of 38 cases. *Hematol Oncol* 1986;4:275-289.
- Billiau AD, Roskams T, van Damme-Lombaerts R, et al. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- γ -producing lymphocytes and IL-6- and TNF- α -producing macrophages. *Blood* 2005;105:1648-1651.
- 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;142:292-296.
- Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, et al. Reduced perforin expression in systemic onset juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem cell transplantation. *Rheumatology* 2003;42:375-379.
- Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30-R37.
- Bleesing J, Prada A, Siegel DM, 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;56:965-971.
- Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporin. *J Pediatr* 1996;128:275-278.
- Prahalad S, Bove KE, Dickens D, et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-2124.
- Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401-403.