15

Síndrome de activación macrofágica en la enfermedad reumática

M. J. Rúa Elorduy

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación posible en cualquier momento de la evolución de ciertas enfermedades sistémicas de origen autoinmune, especialmente la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico.

Definición

Lo defenimos como un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, asociado a la presencia inconstante en médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis.

Por su analogía con el síndrome de activación linfohistiocitaria de origen genético o la forma inducida por virus, se puede considerar como la expresión de una activación y proliferación de macrófagos y linfocitos T, no maligna, y como consecuencia de una hipercitocinemia responsable de los principales signos biológicos.

Etiología

Aunque han sido considerados ciertos factores predisponentes para el desarrollo de este síndrome, su etiología es desconocida.

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una enfermedad de evolución imprevisible que puede complicarse por un síndrome de activación del macrófago o activación linfohistiocitaria. Son implicados como factores desencadenantes: infecciones por *virus*, tratamiento con *sales de oro*, *salazopirina*, algunos *antiinflamatorios* no esteroideos, la *aspirina* y asociación *aspirina-indometacina*. No siempre se ha podido relacionar con cambios del tratamiento o enfermedad vírica.

Patogenia

La activación anómala del sistema histiocitario traduce una respuesta inadaptada del sistema inmune y se manifiesta clínicamente de una forma grave característica, asociada a un grupo heterogéneo de enfermedades.

En las formas de reacción linfohistiocitaria inducidas por virus y genéticas, la producción de ciertas citocinas es responsable de la expresión de la enfermedad, así como del CD25 y MIP-1alfa (proteína macrofágica inflamatoria): activación de plaminógeno, formación de plasmina y disminución de fibrinógeno. El nivel de interferón gamma y CD25 se relaciona con la gravedad.

La actividad NK de los linfocitos está disminuida en la linfohistiocitosis familiar.

El aumento de TNF-alfa puede ser responsable del cuadro de la fibre, aumento de triglicéridos y pancitopenia para la cual interviene la eritrofagocitosis y la propia coagulopatía de consumo.

En la artritis juvenil idiopática, la alteración de la coagulación se ha relacionado con la toxicidad hepática por aspirina y otros antiinflamatorios, favorecida por las dosis altas

requeridas y los niveles bajos de albúmina en estos pacientes.

No se conoce el motor que pone en marcha la activación del macrófago.

Enfermedades inflamatorias asociadas al síndrome de activación macrofágica

- Artritis idiopática juvenil sistémica.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Paniculitis.

Otras causas etiológicas o desencadenantes

1. Infecciones:
   — Virus de EB, CMV, VIH, herpes, *adenovirus*, varicela, *parvovirus*.
   — *Toxoplasma*, *Rickettsia*, *Salmonella*, enterobacterias, BK, *Aspergillus*, *Candida*, *Histoplasma*, *Leihmania*, *Plasmodium*.
2. Causas genéticas:
   — Enfermedad de Chédial-Higashi.
   — Albinismo parcial con déficit inmunitario.
   — Enfermedad de Purtilo (síndrome linfoproloferativo ligado al cromosoma X, localizado en Xq24-27).
   — Linfohistiocitosis familiar (LHF).
3. Hemopatías malignas: linfoma T, leucemia, Hodgkin.
4. Trasplante de médula u órgano.
5. Otras aisladas. Administración parenteral de emulsiones lipídicas, sínd. hiper-IgM, ataxia-telagiectasia y granulomatosis séptica crónica.

Cuadro clínico

- Afectación grave del estado general.
- Fiebre.
- Somnolencia.
- Síndrome hemorrágico: melenas, sangrado de encías, púrpura.
- Hepatosplenomegalia.
- Rash cutáneo en algunos pacientes.
- Poliadenopatía.

Cuadro biológico

La biología muestra un cuadro de insuficiencia hepática y coagulopatía graves con modificaciones importantes y repentinas de la analítica que previamente expresaba su enfermedad.

- Leucopenia.
- Trombocitopenia.
- Anemia.
- Elevación de las transaminasas y bilirrubina.
- Alteración de la coagulación: hipofibrinogenemia, disminución de los factores II, III y VII sin déficit o leve del factor V. Elevación de PT y PTT. Aumento de PDF.
- Aumento de triglicéridos.
- Caída brusca de la VSG.
- EEG: lentificación de la actividad de base.
- Otros: aumento de LDH, aumento policlonal de inmunoglobulinas séricas, hiperamoniemia e hiperferritinemia.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico ante un enfermo con enfermedad reumatológica previa conocida.

Junto a una fiebre permanente, agravación del estado general y obnubilación, son signos índices: *1) citopenia con disminución de la leucocitosis previa, anemia y plaquetopenia; 2) disminución del fibrinógeno; 3) aumento de las transaminasas, y 4) caída brusca de la VSG*.

El cuadro se verá agravado por el síndrome clínico hemorrágico con alteración de factores de coagulación, y aumento del tiempo de trombina. Se produce elevación de ferritina y de triglicéridos.

El mielograma puede confirmar el SAM: hemofagocitosis por macrófagos activada.

En la biopsia hepática, no necesaria, se observa hipertrofia de células de Küpffer y presencia de infiltrado benigno de histiocitos, presentes igualmente en órganos linfoides.

Consideraciones diagnósticas

— El diagnóstico es complicado cuando el síndrome se produce junto a las primeras manifestaciones de una AIJ sistémica.

— Un tratamiento previo como la utilización de transfusiones puede modificar los resultados del mielograma, dando lugar a resultados negativos.

— La evidencia de hemofagocitosis no es constante. Su ausencia no anula el diagnóstico.

— Es imperativo el tratamiento urgente dada la evolución letal.

— En ausencia de enfermedad previa y sin criterios clínicos de causa conocida, el descubrimiento de un agente infeccioso, especialmente el virus de EB, no tranquiliza el diagnóstico sin aclarar un posible déficit inmunológico.

Tratamiento

El tratamiento está basado en altas dosis de corticoides intravenosos; sin embargo algunos casos de evolución fatal han conducido a considerar la utilización de ciclosporina A en asociación con corticoterapia.

1. Glucocorticoides por vía parenteral. Metil-prednisolona en pulsos a 30 mg/kg/bolus diluido en suero glucosado (máximo de 1 gramo).
2. Ciclosporina i.v.: 3-5 mg/kg/día. Se asocia desde el comienzo o 24 horas después si no hay mejoría con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos.
3. Medidas de corrección de la hemostasis, electrólitos y de mantenimiento hermodinámico en una unidad de cuidados intensivos.
4. Continuación de la corticoterapia: prednisona oral: 1,5-2 mg/kg/día en 4 dosis.
5. Etopósido VP-16. Su utilización en la LHF induce a remisiones, pero la experiencia es limitada en el SAM asociado a enfermedad reumática. Puede reservarse para los casos de máxima gravedad si no hay respuesta al tratamiento anterior 1+2.

Bibliografía

1. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. *Acute hemorrhagic, hepatic and neurologic manifestations in jevenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs o infection*. J Pediatr 1985; 106: 561-6.
2. Herrero A, Blasco A, Oliva I, Montes de Oca F, Moreno P, García F, Martínez A. *Síndrome de*

activación del macrófago en artritis crónica juvenil forma sistématica. Arch Pediatr (Esp) 1997; 48: 195-201.

3. Mouy R, Stephan JL, Pillet P et al. *Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrphage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases*. J Pedriatr 1996; 129: 750-4.
4. Ravelli A, De BEnedetti F, Viola S, Martini A. *Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine*. J Pediatr 1996; 128: 275-8.
5. Stephan 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: 451-6.
6. Stephan JL, Galambrun R, Mouy R. *Syndrome d'activation macrophagique et maladies inflamatoires*. En: Anne-Marie Prieur, "Rheumatologie Pediátrique". París, Ed Flammarion Medecine Sciences, 1999; 515-20.

NOTAS