

PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome de macrófago activado y lupus eritematoso sistémico. Presentación de un caso

Samanda Adriana Rojas¹, Paul Méndez P.², José Félix Restrepo S.³, Federico Rondón H.⁴, Antonio Iglesias Gamarra⁵

Resumen

El síndrome del macrófago activado representa una entidad rara, presentándose principalmente en la infancia y caracterizado por la proliferación de macrófagos persistentemente activados y linfocitos. El síndrome se ha descrito principalmente como una entidad secundaria en niños que tienen ciertas enfermedades sistémicas, la mayoría de casos informados asociados a la artritis reumatoide juvenil, y algunos pocos casos asociados al lupus eritematoso sistémico (LES). Las manifestaciones clínicas del síndrome están asociadas a la producción de citoquinas, y en muchos casos ponen en peligro la vida. Describimos un caso de una niña con LES que tenía muchas manifestaciones clínicas, ninguna asociada a actividad de la enfermedad de base y habiendo descartado infección sistémica, presentó mejoría luego de los estudios confirmatorios del síndrome de macrófago activado y luego de recibir tratamiento con ciclosporina

Este artículo describe una corta revisión de la literatura sobre este síndrome y la asociación con LES, se discute su fisiopatología y la diferenciación con la actividad de enfermedad de base, infección agregada o el síndrome de macrófago activado, lo cual representa un problema frecuente.

Palabras clave: síndrome de Macrófago activado-lupus eritematoso sistémico.

Summary

Activated macrophage syndrome represents a rare entity, being mainly presented in infancy and characterized by the proliferation of persistently activated macrophages and lymphocytes. The syndrome has mainly been described as a secondary entity in children having systemic diseases, the greatest number of reported with juvenile rheumatoid arthritis, and few cases associated with systemic lupus erythematosus (SLE). The clinic manifestations of the syndrome are associated to the cytokine production, and in many cases are life-threatening. We describe a case of a girl with SLE who had many clinic manifestations no associated to disease activity and with systemic infection discarded, having a good improvement after confirm studies to activated macrophage syndrome and receive a cyclosporine treatment.

This article describes the literature about the syndrome in association with LES, and discusses its main physiopathology since differentiating between base disease activity, aggregated infection or activated macrophage syndrome represents a frequently occurring problem.

Key Words: Macrophage activation syndrome, systemic lupus erythematosus

1 Internista-Reumatóloga. Universidad Nacional.

2 Reumatólogo. Universidad Nacional.

3 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional. Coordinador Unidad de Reumatología.

4 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología.

5 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional.

Enviado para publicación: Diciembre 22/2003

Aceptado en forma revisada: Febrero 20/2004

El síndrome de macrófago activado es una entidad rara, que se presenta principalmente en la infancia y se caracteriza por la proliferación tanto de macrófagos persistentemente activados, como de linfocitos. Estos a su vez, por medio de una liberación de citoquinas sostenidas, ocasionan alteraciones sistémicas que pueden poner en peligro la vida, principalmente alteraciones del sistema de la coagulación y del sistema nervioso central¹.

El síndrome se ha descrito principalmente como una entidad secundaria en niños con enfermedades sistémicas, entre ellas, el mayor número de casos informados, con artritis reumatoide juvenil o síndrome de poliartritis indiferenciada². Se han descrito también algunos casos asociados al lupus eritematoso sistémico (LES), aproximadamente 9³.

Describimos un caso con asociación a LES y discutimos su principal fisiopatología cuando se presenta concomitantemente con esta enfermedad, ya que es un problema frecuente la diferenciación entre la actividad de la enfermedad de base, la infección agregada o el síndrome de macrófago activado.

Caso clínico

CD, procedente de Barranquilla, de 16 años de edad, consultó a los 13 años, en 1999, por presentar fiebre, artralgias, alopecia lineal en el cuero cabelludo y anemia persistente, considerándose posible enfermedad del tejido conectivo. Antecedente familiar de dos primas con lupus eritematoso sistémico. Se documentan ANAS positivos a título alto, anti DNA positivo, anti Sm Ro y La positivos, con C3 y C4 bajos. Se hace diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

A los dos meses presenta hematuria asociada a dolor en el flanco derecho, fiebre durante 36 horas, se hospitaliza y se documenta hematoma intravesical por tomografía axial computarizada, se aplica plasma, con lo cual mejora el sangrado, y se inicia estudio para alteración de la coagulación. Refiere que ha presentado equimosis a repetición en los muslos y migraña, se inicia suministro de prednisolona a dosis de 30 mg/día. Se realiza estudio para síndrome antifosfolípido, encontrando anticardiolipina IgG, anticardiolipina IgM y anticoagulante lúpico positivos. Se continúa con la prednisolona y se adiciona ácido acetil salicílico. Sale del hospital. A los tres

meses presenta sangrado menstrual profuso durante 13 días, siendo nuevamente hospitalizada. El sangrado cede con la aplicación de plasma y luego con la administración de dosis altas de hidrocortisona. Se encuentran todos los factores de la coagulación sin alteración y a la vez anticuerpos contra los mismos negativos.

A los seis meses de seguimiento persiste la caída del cabello, mejora el dolor articular y abdominal, no presenta nuevos episodios de sangrado, pero inicia tendencia a la leucopenia. Se inicia protocolo de hidroxycloquina (200 mg al día). Al año de recibir esteroides aumentan las artralgias y presenta disnea progresiva, documentando neumonitis lúpica por clínica y radiología, presenta derrame pleural y síndrome convulsivo. Se inicia administración de clobazam y se hospitaliza, recibiendo bolos de metilprednisolona (250 mg IV durante tres días) con diagnóstico de lupus activo. Mejora la sintomatología, pero persiste la disnea y aumenta la leucopenia con el c4 bajo. Se da salida, recibiendo prednisolona (20 mg/día).

A los tres meses presenta nuevo derrame pleural, persiste anémica y se documenta infiltrado intersticial en radiografía de tórax. Se hospitaliza nuevamente y se empieza a administrar azatioprina (50 mg/día) junto con metilprednisolona oral (8 mg/día). Persiste en mal estado, con disnea y se documentan tractos fibrosos en ambas bases pulmonares en la tomografía de tórax de alta resolución e hipertensión pulmonar en el ecocardiograma. Persiste anémica, mejora el conteo leucocitario, se aplican tres bolos de gammaglobulina intravenosa mejorando la disnea, se encuentra severa alteración restrictiva en la curva de flujo volumen e hipoxemia moderada a severa en los gases arteriales, por lo que se inicia administración de oxígeno mejorando la disnea; se da salida con seguimiento ambulatorio.

A los 5 meses presenta hepatoesplenomegalia, eritema malar, fiebre, mayor anemia, aumento de la disnea, proteinuria leve. Se diagnostica lupus activo con compromiso leve renal y moderado pulmonar. Se aplica bolo de ciclofosfamida (500 mg IV) y metilprednisolona (250 mg IV por tres días) con mejoría parcial y temporal, saliendo de la hospitalización.

A los seis meses presenta brote generalizado con lesiones puntiformes eritematosas pruriginosas (fi-



Figura 1. Múltiples lesiones eritematosas puntiformes en el área de muslos.



Figura 2. Lesiones eritematosas en placa y puntiformes con algunas áreas de descamación, en palmas.



Figura 3. Múltiples lesiones eritematosas y confluentes en la zona posterior de los brazos.

Figura 1), alteración psicótica y convulsiones. Se hospitaliza nuevamente y se aplica metilprednisolona intravenosa (250 mg IV) con lo cual mejoran los síntomas neurológicos. Estando hospitalizada se descarta infección sistémica.

Dos meses después presenta aumento del brote en piel (figuras 2 y 3), fiebre diaria durante casi cuatro meses, con picos en diferentes horas, anemia persistente. No presenta nuevas convulsiones, pero sí alteraciones psicóticas, sin compromiso de la función renal, ni deterioro de la disnea, con niveles de complemento normales y anti DNA negativo. Se decide estudiar ferritina, albúmina y sodio, encontrando hiperferritinemia, con albúmina y sodio bajos. Se practica aspirado de médula ósea que muestra actividad hemofagocítica aumentada moderada. Se considera síndrome del macrófago activado y se inicia suministro de ciclosporina (50 mg/día). Se documenta hepatoesplenomegalia por ecografía. Mejora la presentación de la fiebre y las alteraciones en piel a las dos semanas luego de empezar con la ciclosporina.

Discusión

El Síndrome de macrófago activado (SMA) se encuentra dentro del espectro de síndromes hemofagocíticos, secundario a enfermedades sistémicas, bien sea infección (virales), inmunosupresión o enfermedad inflamatoria sistémica, denominándose reactivo o secundario⁴. En 1985 Hadchouel⁵ mencionó las alteraciones del síndrome presentadas en niños con artritis inflamatoria juvenil y posteriormente en 1993, el mismo grupo de investigadores⁶, utilizó el término de síndrome de macrófago activado.

En general los desórdenes de linfocitosis hemofagocítica se caracterizan por la proliferación de células histiocíticas (macrófagos, células dendríticas, células presentadoras de antígeno) y existe una extensa clasificación relacionada con cada una de esas células y con malignidad^{1,4}.

Las manifestaciones clínicas se han descrito principalmente en niños con síndrome de poliartitis indiferenciada, con presentación aguda y dramática, fiebre alta de comienzo agudo que no remite, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía, alteración

del sistema nervioso central: letargia, irritabilidad, desorientación, cefalea y convulsiones^{1,7}. Puede simular sepsis o activación de la enfermedad de base, si bien el patrón de la fiebre es diferente al de la enfermedad de base.

En ocasiones puede haber mejoría paradójica de la enfermedad de base con desaparición de signos y síntomas de artritis (en ARJ).

Dentro de las alteraciones de laboratorio una de las más importantes es la hiperferritinemia, niveles altos de triglicéridos, deshidrogenasa láctica y sodio bajo, tiempos de coagulación prolongados, pancitopenia, hipofibrinogenemia y presencia de productos de degradación de fibrina^{1,8}.

Ravelli y colaboradores utilizaron varias de las características clínicas y paraclínicas para realizar el diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad en niños con artritis juvenil idiopática⁸. Uno de los hallazgos característicos es la presencia de *macrófagos* bien diferenciados fagocitando activamente células hematopoyéticas en el estudio de médula ósea, los cuales se pueden encontrar en varios órganos y ser responsables de las manifestaciones sistémicas⁹.

Los casos descritos se han asociado en su mayoría al síndrome de poliartritis indiferenciada en niños¹⁰ y en menor número a lupus eritematoso sistémico. Se han relacionado algunos factores precipitantes como infección, uso de metrotexate¹¹ y otros medicamentos como las sales de oro¹.

Dentro de la fisiopatogénesis se ha explicado como la alteración similar al síndrome de linfocitosis primaria⁹, en el cual existe una amplia diseminación de macrófagos activados y linfocitos los cuales amplifican la producción de citoquinas, especialmente las citoquinas pro inflamatorias con sus consecuentes manifestaciones sistémicas. La causa de la persistente activación del macrófago se ha relacionado en la linfocitosis primaria con una alteración del gen de la perforina, pues ésta es deficiente y evita la muerte celular de macrófagos y linfocitos con infección viral, lo que facilita su perpetuación⁹; en el síndrome de macrófago activado asociado a las enfermedades reumáticas no se ha estudiado esta alteración genética. El síndrome se ha informado como la presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda en niños¹² y se ha rela-

cionado con alteraciones de la apoptosis y altos niveles de fas ligando en los pacientes¹³.

Son pocos los casos que se han descrito asociados a lupus; Loncoint y colaboradores¹⁴ describen el caso de una niña de 11 años con paniculitis (lupus profundus), con hemofagocitosis, y tratan de explicar la alteración del macrófago inducida por la paniculitis, las citoquinas y los complejos inmunes. Otros autores¹⁵ han relacionado el síndrome de hemofagocitosis confirmado con estudio de médula ósea en pacientes con LES y pancitopenia febril. Se ha discutido también el papel de la IL-1 dentro del síndrome de hemofagocitosis en el LES¹⁶. Wong y colaboradores¹⁷ describen seis casos retrospectivamente, todos los cuales compartían pancitopenia severa, hemofagocitosis, anticuerpos antinucleares a títulos altos e hipocomplementemia, y proponen diferenciarlos de infección agregada al LES. En otro caso se documentó también la hemofagocitosis activa en médula ósea inducida por citoquinas con niveles de ferritina alta, c3 bajo y Anti DNA positivo, descartando infección previamente¹⁸.

Papo y colaboradores³ describen cuatro pacientes con diferentes espectros de la enfermedad, teniendo índices de actividad de la enfermedad diferentes (SLEDAI), pero compartiendo todos hemofagocitosis demostrada en médula ósea, fiebre alta persistente, hiperferritinemia y pancitopenia; proponen la disfunción intrínseca del macrófago en el LES con activación específica del macrófago por linfocitos autoreactivos y a su vez activación de linfocitos y macrófagos por infección en LES.

En nuestro caso en particular encontramos características de actividad del Lupus en el comienzo de la enfermedad, sin embargo posteriormente, a pesar de tener los niveles de complemento normales, haber presentado mejoría desde el punto de vista respiratorio y con un escaso compromiso renal, se presentaron las manifestaciones sistémicas dadas, principalmente por las alteraciones en la coagulación, piel y la fiebre persistente, asociadas a las alteraciones del sistema nervioso central, todas ellas con remisión pobre utilizando el esquema convencional para un paciente con lupus activo (dosis elevada de esteroide, ciclofosfamida y gammaglobulina intravenosa), descartando infección sistémica concomitante. Por esa razón se decidió estudiar la posi-

bilidad del síndrome de macrófago activado, encontrando una importante hemofagocitosis en la médula ósea, a su vez los niveles de ferritina altos, hipertrigliceridemia y sodio bajo. Al utilizar ciclosporina A, luego de todos los esfuerzos farmacológicos, se inició la remisión de los síntomas persistentes así como se ha descrito en la literatura^{3,19-20}. El beneficio con la ciclosporina está relacionado con la inhibición en la liberación y producción de algunas citoquinas como la IL-2, así como con la interferencia del ciclo linfocitario. Habitualmente en el LES existe una hiperactividad de células B así como de células T; algunos estudios han mostrado alteraciones del macrófago. En estos casos los pacientes tienen muchos anticuerpos y posiblemente una hiperactividad de las citoquinas (IL-1, IL-6, TNF) producidas por macrófagos y linfocitos que interfieren en la depuración de los complejos inmunes, por ello se puede explicar la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía, la fiebre, el malestar general. La fiebre en general es monocotidiana con picos en horas diferentes a los que se observarían en la enfermedad de Still; ésta disfunción del macrófago probablemente está relacionada con la gran hiperactividad de citoquinas sin control paracrino, autocrino y endocrino, lo que conlleva a una serie de disfunciones inmunológicas biocelulares. En las enfermedades reumáticas, específicamente, existe siempre el mecanismo de presentación antigénica, activado permanentemente, lo cual está mediado por citoquinas.

Referencias

- Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheum* 2002; 14: 548-552.
- Grom A, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Pediatrics* 1996; 129: 630-632.
- Papo T, Andre MH, Amoura Z et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 927-930.
- Alexandra H. Filipovich. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immuno Allergy Clin North Am* 2002; 22: 138-142.
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relation to drug or infection. *J pediatr* 1985; 106: 561-566.
- Stéphan JL, Zeller J, Hubert PH, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451-456.
- Sawhney S, Woo P, Murray K J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421-426.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Foti T, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis: towards the development of diagnostic guidelines [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl): S166.
- Arico M, Danesino C, Pende D, et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematology* 2001; 114: 761-769.
- Prieur AM, Stephan J-L. Macrophage activation syndrome in children with joint diseases. *Rev Rhum Engl Ed* 1994; 61: 385-388.
- 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.
- Matsumoto H, Fujisawa T, Inui A, et al. Macrophage activation syndrome, the first sign of acute lymphoblastic leukemia in children? *J Pediatrics* 2001; 138: 953.
- Emmenegger U, Zehnder R, Frey U, et al. Elevation of soluble Fas and soluble Fas ligand in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2000; 64: 116-119.
- Lonceint J, Sassolas B, Lefur JM, et al. Panniculitis and macrophage activation syndrome in a child with lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1339-1342.
- Javier RM, Sibia J, Offner C, et al. Macrophage activation syndrome in lupus *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 831-835.
- Takahashi K, Kumakura S, Ishikura H, et al. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1998; 37: 550-553.
- Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 1991; 114: 387-390.
- Hayashi S, Nawata Y, Takabayashi K, et al. Hemophagocytic syndrome observed in a patient with systemic lupus erythematosus *Ryumachi* 1994; 34: 779-785.
- Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, et al. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 108.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatrics* 1996; 129: 750-754.