

Síndrome de Activación Macrofágica, diagnóstico clínico y tratamiento oportuno, a propósito de un caso

Dra. Lorena Gabriela Valverde Palma
Posgradista de pediatría R4. Dr. Hospital Francisco De Icaza Bustamante.
Dra. Tania Cecilia Hurtado Cherez.
Pediatra Intensivista. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un conjunto de manifestaciones de carácter inflamatorio de inicio agudo y de evolución grave, caracterizado por una triada clínica típica que incluye fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, pero puede presentarse simplemente como un empeoramiento brusco de la enfermedad de base, con afectación multiorgánica, pudiendo simular una sepsis (Núñez Cuadro et al., 2020). Es causado por la confluencia de diversos factores genéticos y ambientales, así como desencadenantes infecciosos, especialmente el virus de Epstein Barr y otros farmacológicos.

Objetivo: Determinar el cumplimiento de los criterios clínicos y de laboratorio para considerar el diagnóstico de SAM en un paciente pediátrico. Metodología: análisis documental. Caso clínico: paciente con criterios clínicos para SAM sin factor desencadenante identificado. La evolución fue favorable posterior al manejo con pulsos de corticosteroides.

Conclusión: El mejor conocimiento sobre las características clínicas del SAM y el manejo basado en pulsos de

metilprednisolona, influye en la evolución de los pacientes hacia la recuperación.

Palabras clave: síndrome de activación macrofágica (SAM), criterios diagnósticos, tratamiento

ABSTRACT

Macrophage activation syndrome (MAS) is a set of inflammatory manifestations with acute onset and severe evolution, characterized by a typical clinical triad that includes fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, but it can simply present as a sudden worsening of the underlying disease, with multiorgan involvement, and may simulate sepsis. It is (Núñez Cuadro et al., 2020) caused by the confluence of various genetic and environmental factors, as well as infectious triggers, especially the Epstein Barr virus and other pharmacological factors. Objective: Determine compliance with the clinical and laboratory criteria to consider the diagnosis of MAS in a pediatric patient

Methodology: documentary analysis
Clinical case: patient with clinical criteria for SAM without identified triggering factor. The evolution was favorable after management with pulses of corticosteroids
Conclusion: Better knowledge about the

clinical characteristics of MAS and management based on pulses of methylprednisolone influences the evolution of patients towards recovery.

Keywords: macrophage activation syndrome (MAS), diagnostic criteria, treatment

INTRODUCCION

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM, considerado dentro del espectro de las Linfocitosis Hemafagocíticas, es un fenómeno hiperinflamatorio causado por la activación descontrolada de las células T y los macrófagos secundario a infecciones, malignidad o estados reumatológicos (Bagri et al., 2021); generalmente se presenta como una enfermedad febril aguda o subaguda asociada a compromiso de múltiples órganos (Gámez-González et al., 2024). Su mecanismo fisiopatológico no está totalmente definido pero se lo considera una combinación de factores: disfunción inmunológica por una enfermedad reumática de base, dentro de las más comunes nombradas en la literatura son el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Idiopática Juvenil (Boon et al., 2015), agentes infecciosos generalmente virus y finalmente la activación persistente de los CD8, las células T y los macrófagos, lo que resulta en un círculo vicioso de respuesta inflamatoria descontrolada, producción masiva de citoquinas inflamatorias o función alterada de las mismas, que conlleva a una desregulación del proceso de hemafagocitosis en diferentes órganos (Abdirakhmanova et al., 2021), (Baldo et al., 2020).

Los signos y síntomas iniciales del SAM pueden simular infecciones comunes, fiebre de origen desconocido, hepatitis o encefalitis. Pueden presentar la tríada clásica de fiebre, hepatomegalia y linfadenopatías, así como solo manifestar un subconjunto de los criterios diagnósticos clásicos de laboratorio, como los mencionados a continuación. (Aydın et al., 2021)

Citopenias se observan en más del 80% de los pacientes al momento de la presentación. Niveles de ferritina sérica: un nivel muy alto de ferritina sérica es común, especialmente en los niños. Tiene una alta sensibilidad y especificidad.

Anomalías en la función hepática y la coagulación: casi todos los pacientes tendrán hepatitis, evidenciada por pruebas de función hepática alteradas, que incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT), lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubinas. También se observan con frecuencia triglicéridos elevados y parámetros de coagulación anormales (especialmente dímero D elevado).

Hallazgos neurológicos: se han observado anomalías neurológicas en un tercio de los pacientes, las cuales son muy variables y pueden incluir convulsiones.

Otros hallazgos: El SAM puede afectar otros sistemas entre los que se incluyen respiratorio, cardiovascular y dermatológico.

Tratamiento: De acuerdo a estudios retrospectivos tiene dos pilares fundamentales los cuales son: el de tipo inmunosupresor no específico (corticoides, ciclosporina, dexametasona eptoside más metotrexate intratecal e inmunoglobulinas intravenosa) y la terapia biológica (alemtuzumab, anakinra, globulina antitumoral, rituximab) (Fenton & Heo, 2020)

Objetivo: Determinar el cumplimiento de los criterios clínicos y de laboratorio para considerar el diagnóstico de SAM en un paciente pediátrico

Metodología: Análisis documental de la historia clínica y de revistas científicas, textos y guías de práctica clínica. La información se obtuvo mediante búsqueda bibliográfica en bases de datos (Medline, Scielo...), utilizando las palabras clave

“SAM, criterios diagnósticos, tratamiento”, en idioma inglés y español, publicadas en los últimos 5 años.

Tabla No 1 Criterios de laboratorio para Síndrome de Activación Macrofágica

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica)
Hemoglobina menor de 9g/dl, (en niños menores de 4 semanas hemoglobina menor de 10g/dl)
Plaquetas menores a 100000 x mm ³
Neutrófilos menores a 1000/ml
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia:
Triglicéridos en ayuno mayor 265 mg/dl
Fibrinógeno menor 1.5 g/l
Hemafagocitos en médula ósea, ganglios o bazo
No evidencia de malignidad
Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
Cd25 soluble mayor a 2400 U/ml
Ferritina mayor 500 ug/l

Es necesario cumplir 5 criterios para realiza diagnóstico de Síndrome de Activación Macrofágica. (Núñez Cuadro et al., 2020)

CASO CLINICO

Paciente preescolar femenina de 3 años, que ingresa por cuadro clínico de 5 días de evolución caracterizado por fiebre termometrada de 38 grados centígrados, continua que no cede a antitérmicos ni medios físicos. Valorada por médico particular que solicita biometría hemática, la misma que reporta leucopenia y trombocitopenia, por lo que decide referirla a un hospital pediátrico ante la posibilidad de que se trate de Dengue con signos de alarma. A nivel hospitalario recibió tratamiento para el diagnóstico mencionado, pero persiste febril, con hepatoesplenomegalia, en el cuarto día de hospitalización se añaden datos de dificultad respiratoria con requerimiento de oxígeno y fuga capilar (derrame pleural laminar con

volumen de 26 ml en espacio pleural derecho, 7.2 ml en el izquierdo y ascitis). La evolución fue tórpida, con fiebre persistente a pesar de medidas para su control e hidratación adecuada. Los resultados de exámenes reportan dentro de la línea roja anemia normocítica normocrómica, en la línea blanca leucopenia, y en la línea de las plaquetas trombocitopenia, no evidenciándose formas inmaduras dentro del frotis de sangre periférica; en el perfil bioquímico desde el ingreso con elevación de transaminasas, que persistieron durante toda su hospitalización; también presentó hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, reactantes de fase aguda elevadas como ferritina, dímero D, dengue negativo, pruebas de COVID antígeno positivo. Con estos resultados y la clínica del paciente se inicia abordaje para Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIMS) con inmunoglobulinas a dosis de 2 gramos/kg, intravenoso durante dos días, luego con corticoterapia intravenosa y oral con seguimiento multidisciplinario, pese a tratamiento no se evidencia mejoría clínica ni de datos de laboratorio, en los cuales persiste bicitopenia y reactantes de fase aguda elevados (ferritina, dímero D).

Además, se evidencia hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. En resultados de citometria de flujo de médula ósea se evidencia marcada disminución de línea granulocítica 19,23% y una hiperplasia eritroide 55.22%, no blastos. Ante el compromiso sistémico se realiza valoración multidisciplinaria y se considera que la paciente reunía criterios para diagnóstico de Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) basándose en la fiebre persistente, hepatomegalia, hipertrigliceridemia, bicitopenia, hipofibrinogenemia y ferritina elevada.

Se decide continuar con tratamiento con inmunomodulador e inmunosupresor (inmunoglobulina y corticoides intravenoso) cumplió un total de 6 días, con

discreta mejoría clínica pero no de laboratorio, por lo que se decide dar mantenimiento con esteroide orales. Posteriormente, la paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las patologías de enfoque reumatológico representan un desafío diagnóstico en los pacientes pediátricos ya que son enfermedades poco prevalentes y carecen de signos y síntomas patognomónicos.

Dentro de los criterios clínicos de SAM, es necesario destacar en el presente caso la presencia de fiebre y esplenomegalia asociados a alteraciones de laboratorio que reflejan una respuesta inflamatoria sistémica, que son descritos en la literatura como sospecha de la patología. Basado en estos criterios se replanteó el diagnóstico inicial, lo que permitió escalar el tratamiento instaurado hacia la terapia inmunosupresora que correspondía. La ausencia de macrófagos en punción y aspiración de médula ósea se atribuye a que esta no fue realizada al ingreso hospitalario, y recibió inmunosupresora tempranamente durante su estancia hospitalaria, por lo que se considera este examen como resultado no concluyente. Al cumplir los criterios clínicos y de laboratorio se determina que estamos ante un caso de SAM. La paciente evidenció mejoría clínica posterior al manejo basado en inmunomoduladores y corticosteroides, egresando asintomática a los 32 días de hospitalización, con controles subsecuentes por las sub-especialidades correspondientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Henter JJ, Horne AC, Arico M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:12431
2. S.F. BAbdirakhmanova, A., Sazonov, V., Mukusheva, Z., Assylbekova, M., Abdukhakimova, D., & Poddighe, D. (2021). Macrophage Activation Syndrome in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of the Diagnostic Aspects. *Frontiers in Medicine*, 8, 681875. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.681875>
3. Aydın, F., Çelikel, E., Ekici Tekin, Z., Coşkun, S., Sezer, M., Karagöl, C., Kaplan, M. M., Tekgöz, N., Kurt, T., Özcan, S., Kavurt, A. V., Özkaya Parlakay, A., & Çelikel Acar, B. (2021). Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24(4), 542-547. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14078>
4. Bagri, N. K., Gupta, L., Sen, E. S., & Ramanan, A. V. (2021). Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. *Indian Pediatrics*, 58(12), 1155-1161. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2399-8>
5. Baldo, F., Beretta, G., Tibaldi, J., Caorsi, R., & Minoia, F. (2020). Macrophage Activation Syndrome in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis, Genetics, Pathophysiology, and Treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*, 6(3), 245-259. <https://doi.org/10.1007/s40674-020-00153-y>
6. Boom, V., Anton, J., Lahdenne, P., Quartier, P., Ravelli, A., Wulffraat, N. M., & Vastert, S. J. (2015). Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 13(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0055-3>
7. Fenton, C., & Heo, Y.-A. (2020). Be alert for macrophage activation syndrome in