



ORIGINAL BREVE

## Fracaso multiorgánico como forma de presentación del síndrome de activación macrofágica en la enfermedad de Still infantil

M. López-Sánchez<sup>a,\*</sup>, I. Rubio-López<sup>a</sup>, T. Obeso-González<sup>a</sup>, J.L. Teja-Barbero<sup>a</sup>, J.P. Santidrián-Miguel<sup>a</sup> y E. Peiro-Callizo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Recibido el 25 de diciembre de 2009; aceptado el 19 de mayo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Artritis juvenil sistémica idiopática; Enfermedad de Still infantil; Shock séptico; Síndrome de activación macrofágica; Linfohistiocitosis hemofagocítica; Fracaso multiorgánico

### KEYWORDS

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis; Childhood Still's disease;

### Resumen

El síndrome de activación macrofágica es una forma de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedades reumáticas. La artritis juvenil sistémica idiopática o enfermedad de Still infantil es la enfermedad con la que más frecuentemente se asocia. La hemofagocitosis forma parte de un síndrome clínico similar a la sepsis causado por elevación de citocinas en el contexto de una respuesta inmune aumentada pero inefectiva. Los criterios diagnósticos clínicos son coagulopatía y hemorragias, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, fiebre, rash, hepatoesplenomegalia y alteraciones del SNC, entre otros. No obstante, el diagnóstico es a menudo difícil debido a la inespecificidad de los signos clínicos. Presentamos el caso de un niño de 8 años que ingresa en UCI con letargia, fiebre, insuficiencia respiratoria aguda, coagulopatía, acidosis metabólica y fracaso multiorgánico. El diagnóstico inicial es de shock séptico, confirmándose finalmente un síndrome de activación macrofágica con respuesta satisfactoria a corticoides e inmunoglobulinas intravenosas.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Multi-organ failure as first clinical sign of macrophage activation syndrome in childhood Still's disease

### Abstract

Macrophage activation syndrome is a form of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis seen in the context of rheumatic diseases. It is seen most frequently in association with systemic onset juvenile arthritis or childhood Still's disease. Hemophagocytosis is part

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martalopez@humv.es (M. López-Sánchez).

Septic shock;  
Macrophage  
activation syndrome;  
Hemophagocytic  
lymphohistiocytosis;  
Multiorgan failure

of a sepsis-like clinical syndrome caused by hypercytokinemia due to a highly stimulated but ineffective immune response. Coagulopathy and hemorrhages, decreased white cell count, elevated levels of aspartate aminotransferase, fever, rash, hepatosplenomegaly and central nervous system dysfunction are some of diagnostic criteria of macrophage activation syndrome, but it is very difficult to diagnose due to the lack of specific clinical signs. We report a 8-year-old child who was admitted to the ICU with lethargy, fever, acute respiratory failure, coagulopathy, metabolic acidosis and multiorgan failure. Septic shock was suspected, but he was diagnosed with macrophage activation syndrome and treated with corticosteroids and intravenous immunoglobulin and later discharged from the ICU.  
© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una forma adquirida o secundaria de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). La LHH, también llamada síndrome hemofagocítico, se caracteriza por una proliferación sistémica de histiocitos con hemofagocitosis que puede presentarse asociada a enfermedades infecciosas, cáncer y también a enfermedades autoinmunes, en cuyo caso se denomina SAM<sup>1</sup>.

El SAM fue descrito por primera vez en 1985 por Hadchouel et al en pacientes con artritis juvenil sistémica idiopática (AJSI) que presentaban fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia<sup>2</sup>. Se considera una enfermedad rara, que aparece en el 7% de los pacientes con AJSI, con una mortalidad de hasta el 22%, pero con un pronóstico ominoso cuando se hace un diagnóstico tardío o en presencia de fracaso multiorgánico (FMO), neutropenia y coagulopatía grave, afectación del SNC y mala respuesta al tratamiento<sup>3</sup>.

El FMO con necesidad de ventilación mecánica (VM) y soporte inotrópico como forma de presentación de la LHH o el SAM es muy raro y habitualmente fatal, pudiendo plantearse el diagnóstico de shock séptico con un retraso inherente en el diagnóstico<sup>4,5</sup>. Por tanto, la hemofagocitosis en la LHH forma parte de un síndrome clínico denominado «sepsis-like» en la literatura médica anglosajona, motivado por niveles muy elevados de citoquinas como consecuencia de una enorme pero inefectiva respuesta inmunitaria<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un varón de 9 años diagnosticado de enfermedad de Still que ingresa en UCI con el diagnóstico de shock séptico y FMO de probable origen urinario cuyo diagnóstico final es un SAM con evolución favorable.

## Caso clínico

Paciente de 9 años con antecedentes de enfermedad de Still que previamente había sido tratado con corticoides, metotrexate y anakinra. Acude al hospital por un cuadro de fiebre, dolor faríngeo y disfagia de una semana de evolución, junto con exantema macular, dolor articular y en el hemiabdomen derecho. A las 48 h del ingreso presentó deterioro del nivel de consciencia, TA de 80/24 mmHg, FC de 120 latidos/min, relleno capilar retardado, temperatura de 38 °C, taquipnea a 32 respiraciones/min, SatpO<sub>2</sub> del 91% (O<sub>2</sub> x gafas a 3 l/min), dolor abdominal difuso, esplenomegalia, soplo mitral, edemas en los pies y exantema eritematoso que desaparecía con la presión en el tronco y la zona

proximal de los muslos y los tobillos. Ante la sospecha de shock séptico se trasladó a UCI.

Al ingreso en UCI presentaba de 149.000 plaquetas/ $\mu\text{m}^3$ , 1% de esquistocitos, 7.400 leucocitos/ $\mu\text{l}$  (97% de segmentados, 2% de linfocitos), hemoglobina 10,2 g/dl, Hto 29,9%, VCM 73 fl y HCM 24,8 pg. En la bioquímica destacaba urea 142 mg/dl, creatinina 2,7 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 5,6 mEq/l, GOT 250 UI/l, GPT 52 UI/l, GGT de 82 UI/l, procalcitonina de 97,5 ng/ml, ferritina > 16.000 ng/ml, con triglicéridos y VSG normales. Una gasometría venosa mostró pH 7,27, pCO<sub>2</sub> de 33 mmHg, pO<sub>2</sub> 47 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 15,6 mmol/l, BE -10,7 mmol/l y Sat O<sub>2</sub> 75%. La actividad de protrombina era del 67% y el fibrinógeno de 521 mg/dl. Ante la presencia de bacteriuria intensa, se sospechó shock séptico de origen urinario, iniciándose tratamiento con piperacilina-tazobactam. Los cultivos de esputo, orina, heces y sangre fueron negativos. Las serologías de adenovirus, parvovirus, CMV, toxoplasma y herpes fueron negativas. La ecografía abdominal mostró esplenomegalia, adenopatías mesentéricas y líquido libre en los espacios de Douglas y Morrison.

A las 12 h aparecieron lesiones purpúricas en manos, atribuidas al shock séptico, junto con una disminución progresiva del nivel de consciencia, por lo que fue intubado y conectado a VM. La TC craneal fue normal. Evolucionó a FMO (hepático, renal, respiratorio, neurológico y hemodinámico) y CID (fibrinógeno 60 mg/dl), precisando hemoderivados. Presentó varios episodios de bradicardia que cedieron con atropina, e hipotensión refractaria que precisó noradrenalina en dosis de 0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Un ecocardiograma mostró una función ventricular izquierda hiperdinámica con FEVI del 85%.

Ante la sospecha de síndrome hemofagocítico secundario a enfermedad de Still se realizó aspirado de médula ósea que mostró hemofagocitosis macrofágica, iniciándose tratamiento con metilprednisolona (10 mg/kg/día), inmunoglobulinas (1 g/kg/día x 3 días) y ciclosporina A (5 mg/kg/día). El paciente mejoró progresivamente, pudiendo retirarse vasopresores al tercer día, y siendo extubado al séptimo día. Los datos analíticos se normalizaron progresivamente, siendo dado de alta tras 2 semanas. Recibió el alta hospitalaria 15 días más tarde.

## Discusión

La LHH puede aparecer a cualquier edad, englobando un grupo heterogéneo de enfermedades (tabla 1). La LHH

genética (forma primaria) se presenta antes del año de vida en el 70–80% de los casos; la LHH adquirida (forma secundaria) se relaciona, entre otros, con procesos infecciosos que suelen estar presentes también en las formas primarias<sup>1</sup>.

La fiebre prolongada, la hepatoesplenomegalia y las citopenias son los síntomas cardinales de la LHH. Los hallazgos de laboratorio incluyen elevación de triglicéridos, ferritina, transaminasas, bilirrubina, LDH y descenso de fibrinógeno<sup>1,6</sup>. La elevación de citoquinas inflamatorias y la infiltración orgánica de linfocitos activados e histiocitos motivan la sintomatología. La activación de los macrófagos da lugar a elevación de la ferritina y del activador del plasminógeno, con la consiguiente hiperfibrinólisis<sup>1,4</sup>.

La LHH es una entidad infradiagnosticada, dada su similitud con un amplio espectro de enfermedades como la sepsis, las enfermedades autoinmunes, las infecciones virales y el cáncer<sup>4</sup>. Considerando las LHH primarias y las secundarias, la mortalidad oscila entre el 50 y 63% (el 50% en las secundarias)<sup>4-6</sup>. La presencia de FMO con necesidad de VM y soporte inotrópico se asocia a una evolución fatal en la mayoría de los casos<sup>3,4</sup>.

El SAM es una forma especial de LHH secundaria que se presenta en niños y adultos, especialmente en la AJSI que representa el 10–20% de las artritis juveniles idiopáticas. El SAM afecta igualmente a ambos sexos, y aunque la mayoría de los niños tienen enfermedad activa en el momento del diagnóstico, hay casos descritos de SAM en pacientes en remisión<sup>7</sup>. La fisiopatología de la enfermedad se explica por una hiperproducción de citoquinas que induce, a su vez, una proliferación anormal de macrófagos y una coagulopatía de consumo más pronunciada que en otras formas de LHH<sup>8</sup>. En cuanto a los factores desencadenantes del SAM en la AJSI se han implicado las infecciones, fundamentalmente víricas (Epstein-Barr, varicela, coxsackie, parvovirus B19, hepatitis A), bacterianas (*Salmonella*, *Enterococcus*), *Pneumocystis carinii*, los fármacos (AAS, AINE, metotrexate, anakinra, sulfasalazina) y el trasplante autólogo de células madre en pacientes refractarios<sup>1,3</sup>. En nuestro caso, el shock séptico

de origen urinario pudo ser el desencadenante del SAM, dada la presencia de bacteriuria, procalcitonina muy elevada (97,5 ng/ml), ausencia de depresión medular y fibrinógeno alto (521 mg/dl). En este contexto, la evolución a FMO con CID se justificaría por la presencia de SAM asociado a la enfermedad de Still ya conocida.

No obstante, el hecho de que la enfermedad de Still (AJSI) y el SAM compartan signos y síntomas dificulta en muchas ocasiones su distinción, y muchos autores afirman que se trata de dos enfermedades en distinto momento evolutivo dentro de un mismo espectro<sup>3</sup>. Recientemente, Parodi et al han concluido que la presencia de fiebre elevada, citopenia y hiperferritinemia marcada en cualquier paciente con AJSI debe hacernos sospechar un SAM como complicación de dicha enfermedad<sup>9</sup>. Estos parámetros estaban presentes en nuestro paciente.

Se han establecido recientemente criterios diagnósticos específicos para la LHH<sup>10</sup> y el SAM en la AJSI<sup>11</sup> (tabla 2). Según

**Tabla 2** Criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica y el síndrome de activación macrófaga

*Criterios diagnósticos de las LHH<sup>10</sup>*

- Enfermedad familiar o defecto genético conocido
- Criterios clínicos y de laboratorio (5 de 8 criterios)
  - Fiebre
  - Esplenomegalia
  - Citopenia de  $\geq 2$  líneas celulares:
    - Hemoglobina  $< 9$  g/dl
    - Plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$
    - Neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$
  - Hipertrigliceridemia  $\geq 3$  mmol/l en ayunas o fibrinógeno  $< 1,5$  g/l
    - Ferritina  $> 500$   $\mu$ g/l
    - sCD25  $\geq 2.400$  UI/ml
    - Disminución o ausencia de actividad de células NK
    - Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios

*Criterios diagnósticos del SAM<sup>11</sup> en la artritis reumatoidea juvenil sistémica idiopática*

- Criterios de laboratorio
  - Disminución del recuento de plaquetas ( $\leq 262 \times 10^9/l$ )
  - Aumento de GPT ( $> 59$  UI/l)
  - Disminución de leucocitos ( $\leq 4 \times 10^9/l$ )
  - Hipofibrinogenemia ( $\leq 2,5$  g/l)
- Criterios clínicos
  - Alteraciones del SNC (inestabilidad, desorientación, letargia, cefalea, convulsiones, coma)
  - Hemorragias (púrpura, sangrado de mucosas, etc.)
  - Hepatomegalia ( $\geq 3$  cm por debajo del reborde costal)

Criterio histopatológico: hemofagocitosis macrófaga en aspirado de médula ósea

Diagnóstico: el diagnóstico de SAM requiere la presencia de dos o más criterios de laboratorio o de dos o más criterios clínicos. El aspirado de médula ósea para demostrar hemofagocitosis es necesario solamente en casos dudosos

LCR: líquido cefalorraquídeo; LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica; NK: *natural killer*; SAM: síndrome de activación macrófaga; SNC: sistema nervioso central.

**Tabla 1** Clasificación de la linfohistiocitosis hemofagocítica

- *LHH genética o primaria*
  - LHH familiar: defectos genéticos conocidos (p. ej., perforina) o desconocidos
  - Déficits inmunológicos (síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X)
- *LHH adquirida o secundaria*
  - Infección (agentes infecciosos o toxinas): síndrome hemofagocítico asociado a infección
  - Productos endógenos: daño tisular, productos metabólicos
  - Enfermedades reumáticas (artritis reumatoidea, enfermedad de Still, LES, sarcoidosis, dermatomiositis): síndrome de activación macrófaga (SAM)
  - Enfermedades malignas (linfomas no hodgkiniano, tumores sólidos)

LES: lupus eritematoso sistémico; LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica; SAM: síndrome de activación macrófaga.

los criterios establecidos en el año 2004<sup>10</sup> y en el año 2005<sup>11</sup>, no es obligada la demostración de hemofagocitosis tisular para establecer el diagnóstico de la LHH ni del SAM en la AJSI.

En una serie de 11 pacientes con LHH de edades comprendidas entre 5 meses y 13 años, y con presencia de FMO, la afectación respiratoria primaria tuvo lugar en 7 pacientes en forma de distrés respiratorio del adulto, que precisó VM. La negatividad de los cultivos de secreciones respiratorias, la presencia de histiocitos activados con fagocitosis en la biopsia pulmonar y el líquido pleural apoyarían la afectación pulmonar primaria. La afectación cardiovascular estuvo presente en 5 pacientes, en forma de shock con necesidad de dosis elevadas de inotrópicos/vasopresores, y la afectación renal estuvo presente en 4 pacientes. Los autores concluyen que los elevados niveles de citoquinas y la infiltración tisular por histiocitos activados son los responsables del FMO asociado a las LHH<sup>4</sup>.

Las LHH son enfermedades poco frecuentes en la población infantil, pero dado el pronóstico y las consecuencias del retraso en su diagnóstico deberían ser consideradas en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido en niños<sup>5</sup>. En un estudio multicéntrico español<sup>12</sup> con 31 pacientes y 37 episodios de SAM asociado a AJSI, la fiebre se presentó en el 97% de los casos, seguido del exantema (49%), las alteraciones neurológicas (41%) y las digestivas (15%). Se objetivó hepatomegalia en el 81% de los episodios y esplenomegalia en el 65%. El ingreso en UCI fue necesario en 15 pacientes y la mortalidad global fue del 6,5%.

El tratamiento del SAM incluye medidas de carácter general, como soporte respiratorio y hemodinámico si fueran precisos, trasfusión de hemoderivados, tratamiento de las infecciones y retirada de fármacos desencadenantes. En cuanto al tratamiento específico, los corticoides son los fármacos de primera línea. La metilprednisolona en dosis de 10–30 mg/kg/día  $\times$  3 días es la pauta más usada, seguida de 2–3 mg/kg/día en 3–4 dosis<sup>12</sup>. La prednisona (4 mg/kg/día) o la dexametasona (6 mg/m<sup>2</sup>/día) son otras pautas utilizadas. En pacientes con una pobre respuesta a corticoides puede utilizarse ciclosporina A oral o parenteral en dosis de 2–8 mg/kg/día, etopóxido o inmunoglobulinas intravenosas<sup>12,13</sup>. El etopóxido es especialmente eficaz en el tratamiento del SAM asociado a infección por el virus de Epstein-Barr, recomendándose su uso en pacientes de alto riesgo (afectación del SNC, insuficiencia renal severa, FMO o fracaso de corticoides)<sup>14</sup>. El uso de inmunoglobulinas en el SAM (1 g/kg/día  $\times$  3 días) tiene una eficacia variable<sup>15</sup>. Se recomienda evitar el uso de AINE y fármacos antiirreumáticos a excepción de los corticoides y la ciclosporina A, ya que pueden exacerbar la enfermedad<sup>3</sup>. En los pacientes que responden al tratamiento, la fiebre suele desaparecer en 24 h y las alteraciones analíticas suelen corregirse en 1–8 días<sup>12,14</sup>. Como en el caso que describimos, es importante recalcar que la terapia inmunosupresora utilizada en el SAM debe ser aplicada con extrema cautela en pacientes con shock séptico asociado<sup>6</sup>.

Se han sugerido varios factores de mal pronóstico asociados al SAM: el retraso en el diagnóstico, la presencia de FMO, la presencia de coagulopatía y neutropenia severas, la afectación del SNC y la mala respuesta al tratamiento. Las escasas series publicadas reportan una mortalidad del 6,5–22%<sup>6,12,16</sup>.

En conclusión, el SAM es una complicación rara de las enfermedades reumatológicas que puede estar desencade-

nada por infecciones o fármacos. Es potencialmente mortal y a menudo infradiagnosticada; por ello, debería considerarse en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido en la población infantil. Puede presentarse con signos y síntomas de shock séptico con FMO, con elevada mortalidad. Un diagnóstico y un tratamiento precoz mejoran el pronóstico de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21:245–53.
2. 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;106:561–6.
3. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:477–81.
4. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1:51–4.
5. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2003;36:306–12.
6. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:387–92.
7. Ramanan AV, Rosenblum ND, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R. Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2068–70.
8. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A, 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:R30–7.
9. Parodi A, Davi S, Pringne AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3388–99.
10. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:410–5.
11. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598–604.
12. García-Consuegra J, Merino R, De Inocencio J; Grupo de Estudio del SAM y Artritis Idiopática Juvenil, de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:110–6.
13. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* 2004;50:689–98.

14. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Hibi S. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2:1437–48.
15. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: Rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol*. 2003;9:253–8.
16. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85:421–6.