

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA SECUNDARIO A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA DIAGNÓSTICADO DE NOVO: A PROPÓSITO DE UN CASO

TREATMENT OF SECONDARY MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WHEN DIAGNOSED DE NOVO: ON A SPECIFIC CASE

Sara Guijarro Herrera^a y Misael Rodríguez Goicoechea^{b}*

Fechas de recepción y aceptación: 3 de julio de 2019, 31 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) se trata de una linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria a enfermedades inflamatorias autoinmunes que cursa con una respuesta inmune masiva y anormal. Entre dichas afecciones, se encuentran la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), siendo su equivalente adulto la enfermedad de Still ellupus eritematoso sistémico (LES), entre otras. Debuta a los pocos días o semanas del inicio de la AIJs, aunque puede ocurrir en cualquier punto del curso de la enfermedad¹. Hasta un 10 % de los niños con AIJs presenta manifestaciones de SAM. Su mecanismo patogénico no está totalmente elucidado, pero se sabe que se caracteriza por una “tormenta de citoquinas”, una proliferación incontrolada de linfocitos T, así como una activación excesiva de macrófagos².

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

^b Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Santa Catalina de Girona.

* Correspondencia: Hospital Santa Catalina de Girona. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Carrer del Dr. Castany, s/n, 17190 (Salt) Girona. España.

E-mail: sguijarro@catalut.cat



El SAM se trata de un cuadro clínico agudo que se asocia a fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, linfaadenopatía generalizada, síntomas neurológicos (letargia, irritabilidad, desorientación, convulsiones o coma) y manifestaciones hemorrágicas, acompañado de parámetros analíticos tales como: pancitopenia, hiperferritinemia, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa, triglicéridos, dímero D y disminución de los niveles de fibrinógeno³. Se han propuesto otros marcadores, tales como la medición de la cadena alfa del receptor soluble de IL-2 (CD25) y CD163, que refleja el grado de activación y expansión de células T y macrófagos respectivamente⁴.

Su rápido diagnóstico, así como una rápida instauración del tratamiento, es vital para evitar un desenlace mortal debido a fallo multiorgánico. Su mortalidad se encuentra en torno al 30 %².

Los criterios diagnósticos de la HLH no se pueden aplicar al SAM por ser muy escritos y no permiten identificar a los pacientes con AIJs del SAM⁵. La importancia de su diagnóstico diferencial erradica cuando el SAM es la presentación inicial de la AIJs sin que el paciente presente artritis, pues comparten características clínicas similares. Además, nos encontramos con la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial frente a una HLH primaria, que, aunque ambas se tratan de forma similar, requiere otros tratamientos tales como etopósido y dexametasona, pudiendo requerir incluso un trasplante alogénico de médula ósea⁶.

Disponemos de herramientas para distinguir entre HLH primario del SAM por AIJs, como la desarrollada por Minoia et al., llamada MH (MAS-HLH) Score, donde se asignan diferentes puntos según la edad de inicio, el recuento de neutrófilos y plaquetas, el fibrinógeno, la esplenomegalia y la hemoglobina⁷. También disponemos de la escala elaborada por Ravelli et al. de la Liga Europea Contra el Reumatismo, la Sociedad Americana de Reumatología y la Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Infantil, en los que se ha colaborado para describir los criterios diagnósticos para establecer un SAM, los cuales serían: fiebre en paciente con sospecha o diagnóstico de AIJ junto con niveles de ferritina > 684 ng/mL y presentar dos de los siguientes criterios: recuento de plaquetas $\leq 181 \times 10^9$ /L, aspartato aminotransferasa > 48 UI/L, triglicéridos > 156 mg/dL y fibrinógeno ≤ 360 mg/dL. En la médula ósea se pueden observar numerosos macrófagos en hemofagocitosis pero no siempre se encuentran alterados⁸.



En cuanto al tratamiento del SAM, se conoce el papel que juegan las diferentes citoquinas inflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). El tratamiento consiste en medidas de soporte como la corrección de la homeostasis y electrolitos, así como la administración de bolos intravenosos de metilprednisolona a 10-30 mg/kg /día (máximo 1 gramo diario) durante 3-5 días consecutivos, seguidos de prednisona vía oral a 2 mg/kg/día en 3-4 dosis. Sin embargo, cuando este resulta ineficaz, pueden asociarse a ciclosporina (oral o parenteral a 4-8 mg/kg/día)², así como a otros tratamientos descritos en la literatura, tales como inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, anakinra (anti IL-1) o etopósido^{9,10}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 7 años (peso: 28 kg, talla: 122 cm) que ingresa para estudio de fiebre prolongada (> 2 semanas), exantema micropapular en tronco y extremidades con descamación en tórax y poliartritis. En la auscultación se palpan adenopatías pequeñas laterocervicales e inguinales, hepatomegalia de 3 cm, en ecocardiografía se observa un derrame pericárdico moderado en la aurícula derecha de 14 mm y en la radiografía de tórax se constata la condensación del lóbulo inferior izquierdo. Se asocia ibuprofeno, cefotaxima a 250 mg/kg/día repartida en 4 dosis y azitromicina 300 mg/día. La paciente se mantiene febril, por lo que no se decide iniciar corticoterapia.

Al cuarto día, la paciente comienza con picos febriles < 39 °C junto con edemas palpebrales, pretibiales y ascitis. Al día siguiente se registran picos febriles superiores a 39 °C, acompañado de dolor en hombro izquierdo espontáneo y movilización. Junto con los datos diagnósticos previos (fiebre de más de dos semanas y termometrada durante más de tres días, exantema, artritis transitoria, adenopatías, hepatomegalia y serositis) y descartando otras patologías de etiología infecciosa, se confirma el diagnóstico de AIJs y se pautan 3 bolos de metilprednisolona a 20 mg/kg. Al segundo día de inicio de la corticoterapia, la paciente continúa con exantema morbiliforme pruriginoso en tronco y extremidades, edematizada, signos de mucositis y un JADAS10 de 29.2. Al quinto día de inicio de la corticoterapia, se pauta metilprednisolona



2 mg/kg/día cada 8 horas en ausencia de picos febriles en las últimas 24 horas y mejoría de la sintomatología.

Al séptimo día, en la valoración de planta se encuentran a la paciente con decaimiento y dolorimiento general. En el control analítico, se objetiva elevación aguda de las transaminasas y LDH. Saturación al 90 % y taquipnea sin disnea junto con oliguria, ante empeoramiento clínico y analítico, se decide traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), donde se realiza ecografía abdominal para apoyar el diagnóstico de sospecha de SAM, donde se confirma hepatomegalia y leve esplenomegalia. A nivel neurológico, la paciente sufre una crisis de hipertonia y desviación de la mirada a la derecha que cede en un minuto antes de poner diazepam. Se pauta bolo de dexametasona y varios bolos de suero salino hipertónico 3 % y fenitoína 20 mg/kg. En poco tiempo continua con movimientos iguales de hiperextensión con flexión de manos hacia dentro e hiperextensión de pies junto pupilas midriáticas, isocórica con respuesta lenta a la luz. Se decide intubación y ventilación mecánica. A nivel analítico, transaminasas GOT/GPT 818/192 U/L, gamma glutaril transferasa (GGT) 468 U/L, LDH 3.400 U/L, albúmina 2,8g/dL, Na 134mEq/L, triglicéridos (TG) 799 mg/dL, ferritina 4.268 mg/mL, PCR 29 mg/L, VSG 53, plaquetas 174.000, fibrinógeno 141 mg/dL y dímero D 27 mg/L. En ese momento, dada la extrema gravedad y alta sospecha de SAM, se inicia tratamiento con ciclosporina 6 mg/kg/día continuando con dexametasona 15 mg/m². En PAMO se evidencia pleiocitosis a expensas de mononucleares con aumento de proteínas. En RMN cerebral se sugiere lesiones de probable naturaleza vascular de evolución reciente que se relacionan con patología vasculítica, por lo que le asocian metotrexato y corticoides via intratecal.

La paciente en tratamiento comienza con mejoría clínica y analítica, se pasa a ciclosporina 5 mg/kg/día vía oral y a dexametasona 10 mg/día junto con metotrexato intratecal. A los dos días la analítica muestra plaquetas dentro de la normalidad, ferritina 2.826 mg/mL, GGT 1461 U/L, TG 839 mg/Dl y fibrinógeno 212 mg/Dl, se realiza ecografía abdominal con hígado de tamaño aumentado (15 cm de diámetro creneo-caudal) y ante la persistencia de febrícula, se solicita al servicio de farmacia anakinra a 2 mg/kg/díase.



Finalmente, el cuadro de SAM junto con debut de AIJs se resuelve y recibe el alta con la asociación de dexametasona 10 mg/día, ciclosporina 5 mg/kg/d y anakinra 2 mg/kg/día.

La paciente acudió a sucesivas consultas con excelente control y remisión completa del SAM, con disminución progresiva de la medicación con suspensión de ciclosporina a los cuatro meses y prednisona a los siete, quedando en tratamiento en monoterapia con anakinra a 2 mg/kg/día subcutáneo.

DISCUSIÓN

El SAM puede ocurrir en los primeros días o semanas de debut de la AIJs, como fue en nuestro caso; su mortalidad hace del rápido diagnóstico e instauración del tratamiento, el éxito de la curación. Como hemos podido comprobar, no tenemos un criterio diagnóstico de referencia, además de la dificultad de distinguir el inicio del SAM con el debut de la AIJs. De la misma manera, en la literatura actual, no encontramos un consenso sobre el tratamiento del SAM, quedando únicamente establecido el primer escalón con corticoides.

Es importante saber que con cierta frecuencia los pacientes presentan corticorresistencia al tratamiento, lo que constituye una dificultad para los clínicos en la instauración de una sucesiva línea de tratamiento. Minoia et al.⁶ reflejan que hasta un 61 % de los pacientes fueron tratados con ciclosporina, como fue el caso de nuestra paciente. El uso de otras líneas como etopósido, ciclofosfamida, inmunoglobulinas y agentes biológicos también son recogidos en la literatura.

En nuestro caso, se optó por el tratamiento con anakinra, un fármaco anti IL-1. El uso de fármacos biológicos crea cierta controversia, como en el caso reportado por Phahalad et al., donde se recoge el uso de etanercept (anti TNF- α) de forma satisfactoria¹¹, así como SAM desencadenados por su uso¹². En cuanto al tratamiento con anakinra, se han publicado casos de buena respuesta^{9,10,13}, así como otros en donde los pacientes en tratamiento con anakinra o para AIJs debutaron con un SAM¹⁴.

Anakinra se dosifica a 1-2 mg/kg/día para el tratamiento de AIJs, pero en el contexto del SAM puede modificarse la dosis según clínica, pues anakinra



cuenta con una vida media corta de 4-6 h. Nuestra paciente se inició a 1 mg/kg/día, que, ante buena tolerancia, se aumentó a 2 mg/kg/día, lo que conllevó finalmente a la resolución del cuadro; pero debemos tener en cuenta que se encontraba también en tratamiento concomitante con corticoides y ciclosporina, como reportan los autores Miettunen et al¹³.

Podemos concluir, por tanto, que el tratamiento concomitante de corticoides, ciclosporina y anakinra se muestra como una opción adecuada y segura (siempre teniendo en cuenta el carácter inmunosupresor del tratamiento) en el tratamiento del SAM corticorresistente siempre y cuando se haga un uso racional y una posterior discontinuación progresiva para mantener el agente biológico en monoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*, 2014; 28: 135-142. doi:10.1016/j.blre.2014.03.002
2. RemesalCambaAetal. Síndrome de Activación del Macrófago. *ProtocdiagnPediatr*, 2014; 1: 49-56. Disponible en: <www.aeped.es/protocolos/>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
3. Kenneth LM, Olive E. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis, and complications. Waltham (MA): UpToDate, 2019. Disponible en: <<http://www.uptodate.com>>; fecha de consulta: 9 julio 2019.
4. Blessing 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(3): 965-71.
5. Davì S, Minoia F, Pistorio A et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66: 2871.
6. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 2016; 36(10): 1421-1429. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510530>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.



7. Minoia F, Bovis F, Davì S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoì S et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr*, 2017; 189: 72-78.e3. Disponible en: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347617307837>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
8. Ravelli A, Minoia F, Dav S, Horne A, Bovis F, Pistorio A et al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis A. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. *ARTHRITIS Rheumatol*, 2016. Disponible en: <<https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/A-and-R-Classification-Criteria-Macrophage-Activation-Syndrome-2016.pdf>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
9. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F. Rapid and Sustained Remission of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Macrophage Activation Syndrome Through Treatment With Anakinra and Corticosteroids. *J Clin Rheumatol*, 2011; 17(1): 23-27. Disponible en: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124743-201101000-00005>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
10. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014; 15(5): 401-408. Disponible en: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-201406000-00001>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
11. Prahalad S, Bove KE, Dickens D et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*, 2001; 28(9): 2120-2124.
12. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003; 30(2): 401-403.



13. Miettunen P, Narendran A, Jayanthan A, Behrens E, Cron R. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology*, 2011; 50 (2): 417-419; 17(1): 23-27. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693540>>; fecha de consulta: 6 julio 2019.
14. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, Demarco G, Pontikaki I, Gattinara M et al. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL1 therapy (anakinra) in a patient affected by systemic juvenile arthritis (soJIA): a report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2005; 3: 79-85.

