

## **Síndrome de activación macrofágica: simulación de una sepsis generalizada**

### **Macrophage activation syndrome: a systemic sepsis simulation**

**Amaris Alonso Castillo,<sup>I</sup> Dolores Cantera Ocegüera,<sup>II</sup> Vilma Hernández Hernández,<sup>III</sup> Frances Seiglie Díaz<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Pediatría. Diplomado de Reumatología Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I y II Grado en Reumatología. Profesora Auxiliar de Pediatría. Máster en atención integral al niño. Hospital Pediátrico Universitario «Pedro Borrás Astorga». La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Reumatología Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

El síndrome de activación macrofágica es un síndrome clínico, potencialmente fatal, ocasionado por una excesiva activación y proliferación de macrófagos bien diferenciados e intensa proliferación de linfocitos *T* con la consecuente liberación de citocinas; la etiología es desconocida pero se expone la posibilidad de algunos agentes desencadenantes como: agentes infecciosos (bacterias, hongos, parásitos y virus), el uso de fármacos, como sales de oro, metotrexato, sulfasalazina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, etanercept, y el trasplante autólogo de células madres en pacientes con enfermedades autoinmunitarias o hematológicas. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, de laboratorio e histológicos; si se sospecha a tiempo y se realiza un diagnóstico precoz, existe una buena respuesta al uso de esteroides administrados por vía parenteral o citostáticos. El principal reto radica en la similitud de la presentación con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o fallo multiorgánico, por lo cual se debe tener en cuenta, en la práctica pediátrica y en las unidades de cuidados

intensivos, ante un niño que sorprenda con un cuadro grave de etiología desconocida.

**Palabras clave:** Síndrome de activación macrofágica, macrófagos, artritis idiopática juvenil, sepsis generalizada.

---

## ABSTRACT

Macrophage activation syndrome is a clinical condition potentially fatal produced by a excessive activation and proliferation of well differentiated macrophages and a intense T lymphocytes proliferation with the consequent cytokines release; its etiology is unknown but the possibility of some triggering agents is exposed including infectious agents (bacteria, fungus, parasites and virus), the drug use such as gold salts, methotrexate, sulfasalazine, aspirin, non-steroid anti-inflammatory drugs, etanercept, and the stem cells autogenous transplant in patients presenting with autoimmune or hemato-oncologic diseases. Diagnosis is based on clinical, laboratory and histological criteria, if it is suspected in time and an early diagnosis is made, there is a good response to steroid use administered by parenteral rout or cytostatic drugs. The main challenge lies in the presentation similarity with a systemic inflammatory response syndrome or multiorgan failure being necessary to take it into account in pediatric practice and in intensive care units in the face of a child presenting with a severe situation of unknown etiology.

**Key words:** Macrophage activation syndrome, macrophages, juvenile idiopathic arthritis, systemic sepsis.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) también conocido como enfermedad por citocinas, síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva es un síndrome clínico, potencialmente fatal, ocasionado por una excesiva activación y proliferación de macrófagos bien diferenciados e intensa proliferación de linfocitos T con la consecuente liberación de citocinas.<sup>1,2</sup>

En el campo de la hematooncología, se define como «linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva», según el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society, que ha incluido esta entidad dentro de las diferentes variantes de la histiocitosis de clase II. Este grupo de histiocitosis se subdivide en una forma primaria familiar (linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o LHHF) y otra reactiva o secundaria a enfermedades subyacentes, ya sean virales, bacterianas, tumorales, autoinmunitarias o inmunodeficiencias.<sup>3</sup>

El primer término utilizado en la literatura para el SAM fue *linfohistiocitosis hemofagocítica* (LH) descrita por primera vez por Farqhar y Claireaux, en 1952, como una reticulosis medular hereditaria. En 1979 Risdall y cols. describieron el síndrome hemofagocítico asociado a infección viral por y posteriormente, Hadchouel y cols. en 1985 lo hicieron a partir del caso de un paciente con síndrome

hemofagocítico asociado a enfermedad reumática. El término *síndrome de activación macrófaga* se introdujo inicialmente en 1993 por Stephan y cols., en un artículo sobre el SAM y enfermedades reumáticas en niños.<sup>4</sup>

## LOS MACRÓFAGOS

El descubrimiento de los macrófagos se inicia por Elie Metchnikoff, de nacionalidad rusa, quien recibió en 1908 el Premio Nobel de Fisiología por sus trabajos sobre la inmunidad. En sus inicios descubrió que ciertas células aisladas digerían partículas que él había introducido en el tubo digestivo de las larvas de peces con las que estudiaba. A estas células las llamó *fagocitos* y más tarde los identificó como glóbulos blancos, y vio que formaban la primera línea de defensa contra las infecciones en los seres vivos.<sup>5</sup>

El término *macrófago* fue asignado por Aschoff en 1924 para nombrar un conjunto de células componentes del sistema retículo-endotelial que estaba formado no sólo por monocitos, macrófagos e histiocitos, sino también por fibroblastos, células endoteliales y células reticulares.<sup>5</sup>

Después de 1969, se definió el concepto de *sistema fagocítico mononuclear*, formado por una variedad de macrófagos, derivados de monocitos procedentes de la médula ósea, y se abandonó el concepto de sistema retículo-endotelial, que está constituido por células funcional e inmunológicamente distintas.<sup>5</sup>

Los macrófagos proceden de los monocitos. Éstos se forman en la médula ósea, procedentes de células pluripotenciales de la serie granulocítico-monocítica, gracias al factor de crecimiento GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*) y otras citocinas como la interleucina 3 (IL-3).<sup>5</sup>

Cuando estos factores de crecimiento están presentes en la médula ósea, la célula progenitora prolifera y se diferencia a promonocitos, células que en divisiones celulares posteriores darán origen a los monocitos. La diferenciación celular de la célula madre está asociada con la expresión de receptores de membrana para citocinas específicas. Los monocitos permanecen en la médula ósea menos de 24 h, después pasan a la circulación sanguínea y son distribuidos por todo el organismo. En esta etapa, se visualizan al microscopio en los frotis de sangre periférica como células de mayor tamaño, cuyo diámetro oscila entre 15 a 30  $\mu\text{m}$  y poseen una alta relación núcleo/citoplasma.<sup>5</sup>

En adultos sanos normales, la vida media de un monocito circulante se estima en 70 h y en una proporción del 1 al 6 % del total de leucocitos en un recuento normal en sangre periférica. Una vez que los monocitos salen de los capilares sanguíneos y se localizan en los tejidos se transforman en macrófagos. Esta diferenciación de monocito a macrófago afecta a gran cantidad de cambios que incluyen un aumento del tamaño celular de 5 a 10 veces, sus organelos incrementan tanto su número como su complejidad, adquiere capacidad fagocítica, produce altas concentraciones de enzimas líticas y la célula empieza a secretar gran variedad de mediadores solubles que realizan diferentes funciones. Los macrófagos son activados por gran variedad de estímulos durante la respuesta inmunitaria. La fagocitosis de antígenos sirve como estímulo inicial; sin embargo, tanto el número de macrófagos y su actividad pueden aumentarse por citocinas secretadas por linfocitos T colaboradores y productos bacterianos. Uno de los más potentes activadores de macrófagos es el interferón gamma.<sup>5</sup>

Los macrófagos reciben diferentes nombres según el lugar donde se encuentren, debido a que históricamente no se reconocían como el mismo tipo celular. Así, los macrófagos se denominan:<sup>6</sup>

- Microglías: los macrófagos del cerebro.
- Células de Kupffer: los macrófagos del hígado.
- Células dendríticas: los macrófagos de los ganglios linfáticos.
- Células de Langerhans: los macrófagos de la piel.
- Osteoclastos: los macrófagos del tejido óseo.
- Histiocitos: los macrófagos del tejido conectivo.
- Macrófagos alveolares: los macrófagos del pulmón.

## **LOS MACRÓFAGOS Y SUS FUNCIONES**

### **Fagocitosis**

Los macrófagos forman parte de la inmunidad celular innata, es decir, inician una respuesta natural contra los microorganismos, porque los macrófagos expresan receptores de membrana para numerosas moléculas bacterianas, por ejemplo: receptor para lipopolisacárido (CD14), receptores C11b/CD18, receptores para manosas y receptor para glúcidos, entre otros. Los macrófagos de los vertebrados y de los invertebrados participan en gran medida de la respuesta inmunitaria innata a infecciones gracias a sus receptores barredores (o `scavengers'), que poseen una amplia especificidad a ligandos como lipoproteínas, proteínas, poli y oligonucleótidos, polisacáridos aniónicos, fosfolípidos y otras moléculas. La función principal de los macrófagos es la de fagocitar todos los cuerpos extraños que se introducen en el organismo, como las bacterias y sustancias de desecho de los tejidos. Los macrófagos son fagocitos junto con los neutrófilos y otras células.<sup>5</sup>

### **Células presentadoras de antígeno**

Cuando los macrófagos fagocitan un microbio, procesan y presentan los antígenos en su superficie que son reconocidos por los linfocitos T colaboradores, que producen linfocinas que activan a los linfocitos B. Por eso los macrófagos forman parte de las células presentadoras de antígeno, ya que poseen en sus membranas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad MHC de clase II. Los linfocitos B activados producen y liberan anticuerpos específicos a los antígenos presentados por el macrófago. Estos anticuerpos se adhieren a los antígenos de los microbios o de células invadidas por virus y así atraen con mayor avidez a los macrófagos para fagocitarlos.<sup>5</sup>

### **Quimiotaxis**

En esta función son atraídos y desplazados hacia una determinada localización por la presencia de determinados factores quimiotácticos para monocitos como la interleucina-I, trombina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de complemento C5a, fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, calicreína, activador del plasminógeno, inmunoglobulinas y leucotrienos.<sup>5</sup>

Otra función importante consiste en intervenir en la hemostasia: el macrófago produce una serie de sustancias que participan en la coagulación, como son:

proteína C, trombomodulina, factor tisular, factor VII, factor XIII y el inhibidor del activador del plasminógeno.<sup>5</sup>

## ¿CÓMO LLEGAMOS AL SAM?

La fagocitosis es una de las principales funciones del histiocito o macrófago tisular. La proliferación de los histiocitos se conoce como *histiocitosis*.

El síndrome hemofagocítico se define como un trastorno reactivo del sistema fagocítico mononuclear, caracterizado por proliferación generalizada y benigna del histiocito con hemofagocitosis intensa en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos.<sup>1</sup>

El empleo de estos términos por otras especialidades (hematología, oncología, urgencias) y las actuales clasificaciones de estas entidades ayudan a ubicar a clínicos, pediatras y reumatólogos en el síndrome de activación macrofágica, en el cual ocurre una activación desordenada y amplificada de la fagocitosis. El SAM es una condición clínicamente indistinguible de la linfocitosis hemofagocítica.<sup>7</sup>

## ¿Qué fagocita el macrófago?

El macrófago activado fagocita:

- eritrocitos,
- leucocitos,
- plaquetas,
- sus precursores y otros fragmentos celulares.<sup>5</sup>

## PATOGENIA DEL SAM

En este síndrome clínico ocurre una proliferación no controlada de histiocitos de morfología normal que se manifiesta por infiltración multisistémica con fenómenos de hemofagocitosis en la médula ósea o en el sistema reticuloendotelial. Su proliferación se acompaña de una disminución de linfocitos T citotóxicos y de la actividad de células asesinas naturales o células NK (del inglés 'natural killer cell') con aumento de macrófagos y selectivo de linfocitos T con el consiguiente aumento de citocinas proinflamatorias.<sup>2,3</sup>

Un nuevo mecanismo patogénico propone una disminución de la función citotóxica, probablemente debida a una mutación del gen que codifica la perforina, una proteína principalmente implicada en mediar la actividad citotóxica tanto de las células NK como de los linfocitos T CD8+; además, la perforina puede estar involucrada en la regulación negativa de la activación inmunitaria celular.<sup>3,4,8</sup>

Sobre la base de estas consideraciones se ha propuesto que un déficit de perforina en el SAM, que podría conducir a una activación linfocitaria persistente asociada a la producción de grandes cantidades de INF- $\gamma$  y factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), los cuales son importantes activadores de los macrófagos.<sup>3</sup>

Finalmente, se ha descrito que la IL-18 podría desempeñar un papel crucial en los síndromes hemofagocíticos asociados con enfermedades autoinmunitarias, y que ésta interleucina se correlacionaría positivamente con los niveles de ferritina sérica, que constituyen un marcador de actividad de la enfermedad. Estudios recientes han puesto en evidencia una alteración funcional de la perforina en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) en la forma sistémica.<sup>3,4</sup>

### **Relación patogenia y clínica**

- Fiebre: es producida por la liberación de prostaglandina-E2, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ .
- Hiperlipidemia: producida por inhibición de la lipoproteinlipasa.
- Insuficiencia hepática: producida por acción del TNF- $\alpha$  y TNF- $\gamma$ .
- Coagulación intravascular diseminada: producida por liberación de factores tisulares procoagulantes.
- Compromiso neurológico: producido por infiltración de macrófagos.
- Aumento de niveles sanguíneos del receptor soluble de IL-2: los valores más altos se asocian a un peor pronóstico.
- Citopenias: se producen por hemofagocitosis, menor proliferación de células progenitoras y por acción de citocinas inhibitorias.
- Niveles elevados del ligando Fas soluble (proteína implicada en la muerte celular apoptótica de las células que expresan el antígeno Fas): en hepatocitos, células renales, timo y corazón.
- Los niveles aumentados de interferón gamma (INF- $\gamma$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), disminuyen a valores normales cuando el enfermo entra en remisión clínica.
- La hiperactividad de los macrófagos es la responsable de la hemofagocitosis y la infiltración histiocitaria en el parénquima de distintos órganos.<sup>3,8</sup>

La etiología es desconocida... Se invocan agentes desencadenantes:

- Agentes infecciosos.
- Bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Brucella abortus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Babesia microtii*, *Histoplasma capsulatum*, gramnegativos entéricos.
- *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Hongos: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*.
- Parásitos: *Leishmania donovani*.
- Virus: virus de Epstein Barr, citomegalovirus, herpes simple virus, virus de la varicela zoster, adenovirus, parvovirus B19, virus de la hepatitis A y C.
- Micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. leprae*.
- Rickettsias: *Coxiella brunetii*.<sup>1,10,11</sup>

En pacientes con enfermedades autoinmunitarias o hematológicas el uso de fármacos como sales de oro, metotrexato, sulfasalazina, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, etanercept y en el trasplante autólogo de células madre.<sup>3,5,12</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del SAM se basa en manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio e histológicos, de los cuales algunos constituyen criterios diagnósticos. Vale

recordar que debe sospecharse siempre en pacientes con enfermedad autoinmunitaria (artritis idiopática juvenil sistémica, lupus eritematoso sistémico).

Manifestaciones clínicas:

- Afectación grave del estado general.
- Fiebre alta no remitente, de más de 7 días de duración, mayor de 38 °C.
- Somnolencia o afectación del sistema nervioso central.
- Síndrome hemorrágico: melenas, sangrado de encías, púrpura.
- Hepatomegalia o esplenomegalia.
- *Rash* cutáneo o exantema.
- Linfadenopatías.

Hallazgos de laboratorio:

- Citopenias
  - Hb < 9 g/dL
  - Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$
  - Neutrófilos  $\leq 1,0 \times 10^9/L$
- Aumento de enzimas hepáticas y Coagulopatía.
- Normalización y disminución paradójica de la velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Ferritina sérica > 10 000 g/L
- Hipertrigliceridemia  $\geq 3$  desviaciones estándar de valores normales para la edad o hipofibrinogenemia  $\leq 1,5$  g/L
- Aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) > 1000UI/L
- Disminución o ausencia de la actividad de las células NK.

## Histopatología

Mielograma. Hemofagocitosis en medula ósea, ganglios linfáticos, bazo o líquido cefalorraquídeo.<sup>3</sup>

Los criterios diagnósticos han sido publicados por el Hemophagocytosis Lymphohistiocytosis Study Group of Histiocyte Society, y postulados por Imashuku y Ravelli entre otros. Constituyen criterios los siguientes: fiebre y esplenomegalia (criterios clínicos); citopenia de dos o más líneas celulares más hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia (criterios de laboratorio) y la evidencia de hemofagocitosis (criterio histopatológico). Este último no es constante ya que puede no encontrarse al inicio de la enfermedad, por tanto su ausencia no anula el diagnóstico.<sup>2,9,13-15</sup>

## TRATAMIENTO

Debe ser enérgico ya que se trata de un cuadro grave que compromete la vida del paciente si no se actúa de forma precoz e intensiva. El tratamiento inicial se basa en mejorar las condiciones del paciente, tratar la falla de múltiples órganos en los casos graves, tratar las infecciones en los casos secundarios, disminuir y controlar la producción de citocinas o frenar y eliminar las células activadas.

El tratamiento de primera línea lo constituyen los corticoesteroides en altas dosis, administrados por vía parenteral como sigue:

- Metil-prednisolona en pulsos de 10 a 30 mg/(kg·día) diluido en suero glucosado (máximo de 1 g) al día.
- Seguimiento de terapia inmunosupresora: Ciclosporina A endovenosa: 3-5 mg/(kg·día). Se asocia desde el comienzo o 24 h después si no hay mejoría con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos.
- Medidas de corrección de la hemostasia, electrolitos y de mantenimiento hemodinámico en una unidad de cuidados intensivos.
- Continuación de la corticoterapia: prednisona oral: 1,5-2 mg/(kg·día) en 4 dosis.

Otras alternativas de tratamiento han sido el etanercept, el etopósido y la gammaglobulina.<sup>4,8,10,12,16,17</sup>

En la práctica pediátrica es importante el alto índice de sospecha de dicha entidad ya que puede presentarse clínicamente como una supuesta sepsis generalizada. Sin embargo, implica un manejo completamente diferente en aras de salvar la vida del paciente, lo cual se logra si se actúa de forma precoz. De igual modo se recomienda la protocolización de esta entidad en las unidades de cuidados intensivos, así como incluir en los perfiles de sepsis que se realizan a todo paciente grave la determinación de triglicéridos, ferritina, fibrinógeno y LDH, que constituyen fuertes criterios diagnósticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perotti Alicia I. Síndrome hemofagocítico asociado a infección aguda por Epstein Barr. Arch. Argent. Pediatr 2000;98(1):44.
2. Ximena Norambuena R. Síndrome de activación macrofagica. Reumatología 2004;20(3):130-2.
3. Kleinert Maria M. Síndrome hemofagocítico reactivo en pacientes graves. Comunicación de 4 casos. Medicina (B. Aires) 2007;67(1):1-8.
4. Kouris E, Giansante E. Síndrome de activación macrofágica. Med Ctan Iber Lat Am 2006;34(4):145-54.
5. Wikipedia. [sitio en Internet]. Macrófago. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/macroc%C3%B3fago> [citado 19 de junio 2009].
6. Asociación española contra la histiocitosis. Macrófago. [sitio de internet]. Disponible en: <http://www.histiocitosis.org/index.php?id>. [citado 19 de junio 2009].
7. Owlia MB. Macrophage activation syndrome (MAS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)- Are they from a single spectrum? JIACM 2005;6(4):337-40.
8. Meyer K, Andrea. Síndrome de activación macrofágica. Reumatología 2002;18(4):190-7.
9. Sastre Urguellés A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. An Esp Pediatr 2002;56:95-8.

10. Rúa Elorduy MJ. Síndrome de activación macrofágica en la enfermedad reumática. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. [sitio de internet]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/index.htm> [citado Junio 2002].
11. Tejada Grande AM. Leishmaniasis visceral, a propósito de tres casos. Vox Paediatrica 2004;12(1):34-8.
12. Álvarez C, Maria E. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y síndrome de activación macrofágica. Reumatología 2005;21(4):237-41.
13. Ruso Ricardo AG. Síndrome de activación macrofágica en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica: análisis de 17 casos observados en un hospital terciario. Arch. Argent. Pediatr. 2007;105(6).
14. García Consuegra MJ. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. An Pediatr (Barc). 2008;68(2):110-6.
15. Henter JI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Hematology/Oncology Clinics of North America. 1998;12:417-33.
16. MK Kumar. Macrophage activation syndrome. J Assoc Physicians India. 2006;54:238-40.
17. Grom A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? Curr Opin Rheumatol 2003;15:587-90.
18. Remanan AV, Schneider R. Macrophage activation síndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30(2):401-3.

Recibido: 28 de septiembre de 2009.

Aprobado: 16 de octubre de 2009.

*Amaris Alonso Castillo*. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». Calle 100 y Perla. Altahabana. CP 10800. Boyeros. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [amaris@infomed.sld.cu](mailto:amaris@infomed.sld.cu)