



SINDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

Dra. Sandra Toledo Cheuquepan
Residente Pediatría 1º

HOJA DE RUTA

01

GENERALIDADES

INTRODUCCIÓN/HI
STORIA

02

PATOGENIA

03

MANIFESTACIONES
CLINICAS

04

05

LABORATORIO

DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL

06

07

TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN

08

GENERALIDADES

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO:

Caracterizado por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células natural killer (NK) que lleva a sobre estimulación, proliferación y migración ectópica de células T.

Tiene dos formas de presentación: la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria).



Linfocitosis hemofagocítica hereditaria o síndrome hemofagocítico familiar



Linfocitosis hemofagocítica adquirida o síndrome hemofagocítico secundario

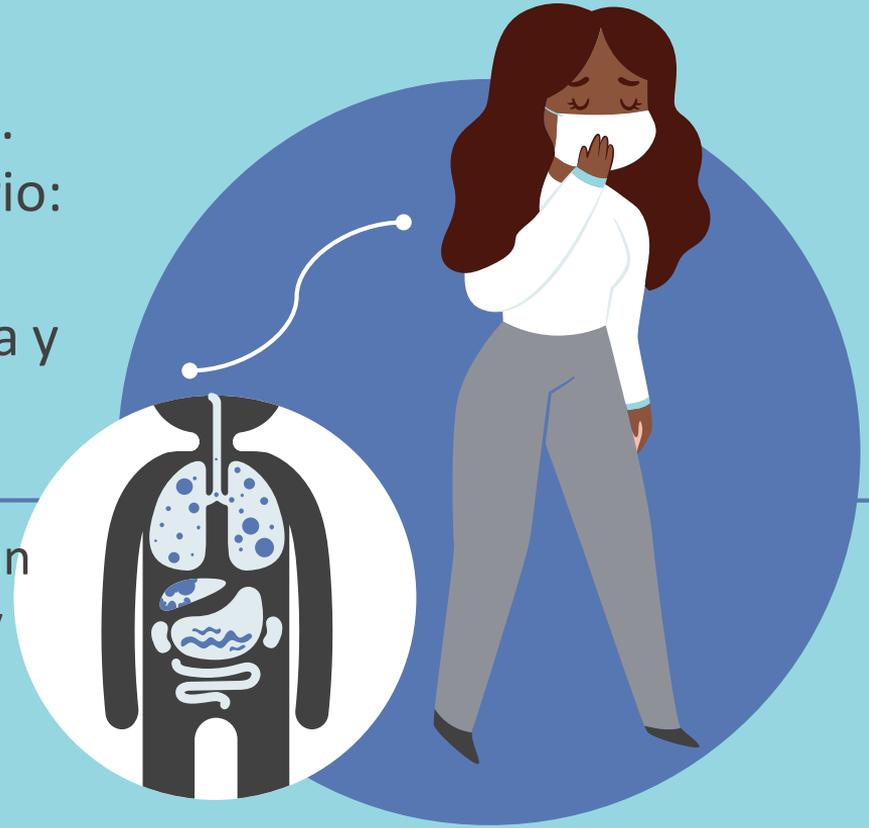


Síndrome de activación de macrófagos

INTRODUCCIÓN

- Linfocitosis hemofagocítica 2ria.
- Características clínicas y de laboratorio: fiebre sostenida, hiperferritinemia, pancitopenia, coagulopatía fibrinolítica y disfunción hepática.

- La mayoría de los datos clínicos relacionan SAM con AIJ: 10% SAM fulminante y 30% SAM subclínico.
- Complicación potencialmente mortal de trastornos inflamatorios sistémicos.



HISTORIA

- **CLASIFICACION DE HISTIOCITOSIS POR LA SOCIEDAD DEL HISTIOCITO (1987)**

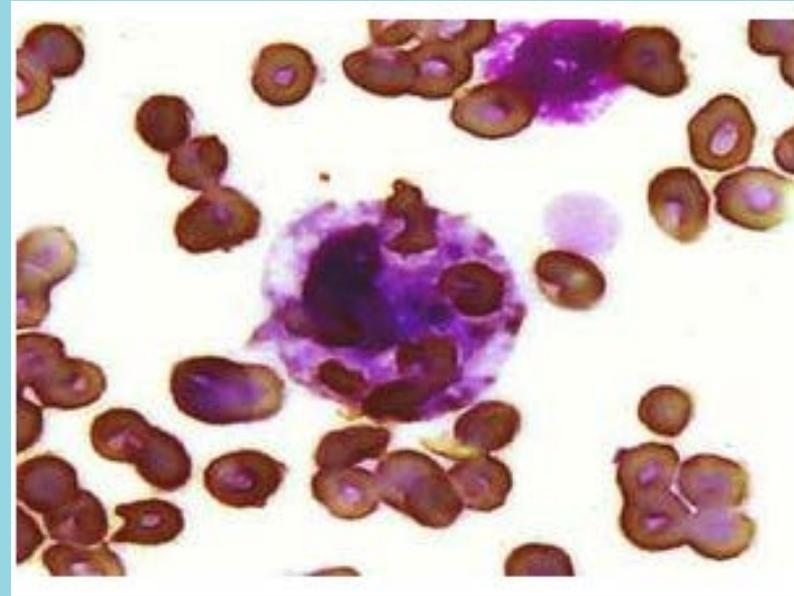
- LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA (HLH)

- **DESCRIPCION INICIAL EN AIJ STEPHAN ET AL (1993)**

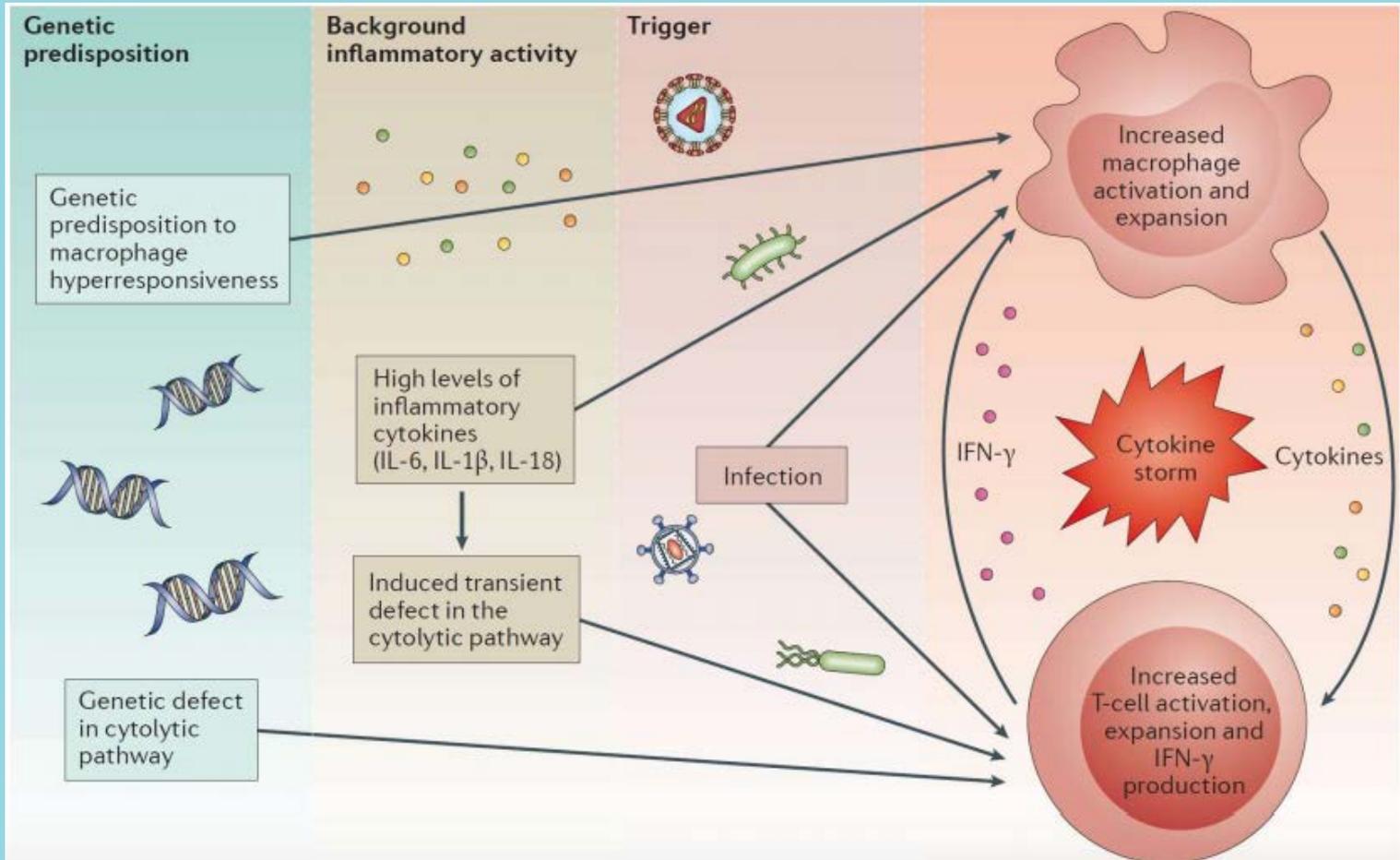
- HEMOFAGOCITOSIS EN MEDULA OSEA
 - MONOCITOS ELEVADOS EN SANGRE
 - TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR AGRESIVO

- **SAM ACTUALMENTE DESCRIBE (HLH 2RIA 2002)**

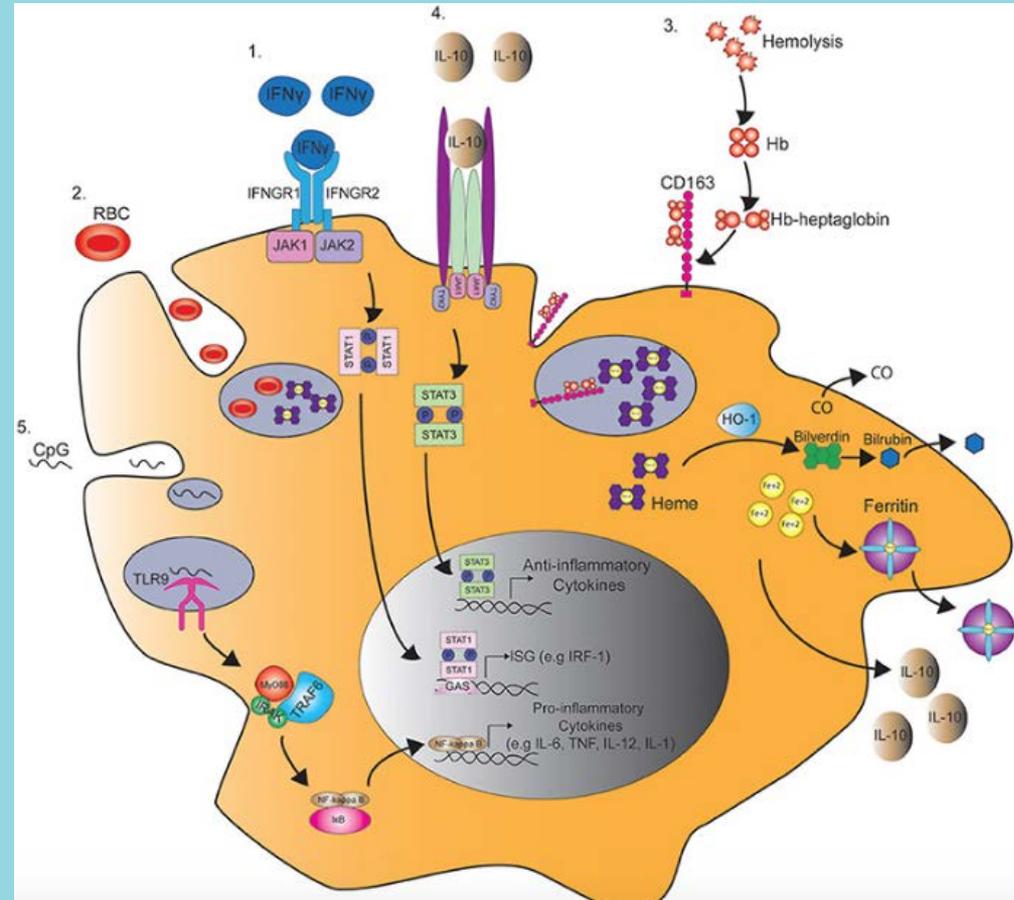
- COMPLICACION HIPERINFLAMATORIA EN AIJ Y OTRAS
 - CAUSADA POR HIPERCITOCINEMIA SEVERA
 - RESPUESTA INMUNE DESREGULADA



PATOGENIA



PATOGENIA



1. IFN γ se une al receptor de IFN γ (IFNGR) y posteriormente induce la fosforilación de STAT1 por JAK1 / 2 en el citoplasma. El dímero STAT1 se une al sitio de activación de interferón γ (GAS) y mejora la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG), como el factor regulador de interferón 1 (IRF1). 2. La activación de STAT1 por IFN γ también induce macropinocitosis que conduce a la envoltura y degradación de los glóbulos rojos (RBC) en un proceso conocido como hemofagocitosis. 3. La hemofagocitosis también está mediada por la absorción del complejo de hemoglobina (Hb) -heptaglobina por CD163. El complejo Hb-heptaglobina se degrada en el lisosoma seguido de la catálisis de hemo por hemo oxigenasa-1 (HO-1) a dióxido de carbono (CO), bilverdina y hierro (Fe²⁺). La bilverdina se convierte luego en bilirrubina por la bilverdina reductasa, y el hierro se une a la ferritina. 4. Este proceso también conduce a la producción de IL-10 que a través de la unión al receptor de IL-10 induce la fosforilación de STAT3 y la producción de citocinas antiinflamatorias que contrarrestan la señalización de IFN γ . 5. En un modelo de ratón de MAS, las inyecciones en serie de CpG inducen la activación del receptor tipo toll 9 (TLR9) en el endosoma de macrófagos que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias de una manera dependiente de MyD88 y NF κ B.

MANIFESTACIONES CLINICAS

MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS



DISFUNCION DEL SNC

FIEBRE PERSISTENTE



LINFADENOPATIAS

HEPATOESPLENOMEGALIA



ALTERACIONES RENALES Y CARDIACAS



LABORATORIOS

1. CITOPENIA (ANEMIA, TROMBOCITOPENIA)
2. ENZIMAS HEPATICAS ELEVADAS
3. ALTERACION DE PRUEBAS DE COAGULACION
4. DHL ELEVADA
5. DISMINUCION VHS
6. FERRITINA ELEVADA
7. FIBRINÓGENO DISMINUIDO
8. TRIGLICERIDOS AUMENTADOS

ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA: HEMOFAGOCITOSIS



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



ACTIVIDAD
DE LA
ENFERMEDAD

SAM

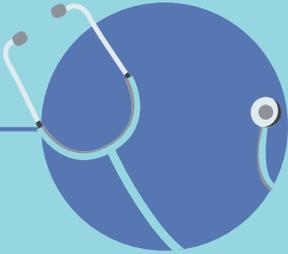
INFECCIÓN
SISTÉMICA

EFECTOS
ADVERSOS
A
FÁRMACOS

FORMA FAMILIAR
DE
HEMOFAGOCITOSIS

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN: EN AIJ O ALTA SOSPECHA DE AIJ (2016)

FIEBRE



FERRITINA >684
ng

+ 2

PLAQUETAS
<181.000/L



GPT O AST
>48 UI/L

TRIGLICERIDOS
>156 MG/DL



FIBRINÓGENO
<O= 360 MG/DL

OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS



HEMOFAGOCITOSIS

sIL - 2Ra (CD 25)

FUNCION CITOLÍTICA DE CELULAS NK

sCD163

FSTL - 1

IL - 18

IFN - gamma

FAMILIA S 100 (A8, A9, A12)

TRATAMIENTO



**DETECCION
PRECOZ**

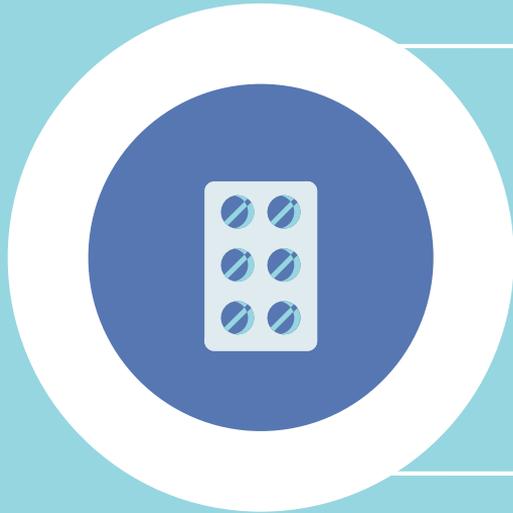


**TRATAMIENTO
TEMPRANO**



**INMUNOSUPRESION
AGRESIVA**

TRATAMIENTO



**PULSOS DE
METILPREDNISOLONA**

30 MG/KG/DIA (MAXIMO 1GR) POR 3-5 DIAS

CICLOSPORINA A

2-7 MG/KG/DIA

ETOPÓSIDO

GAMMAGLOBULINA IV

ANAKINRA

TOCILIZUMAB

RITUXIMAB

BLOQUEADFORES TNF

**PLASMAFERESIS/LEUCOCITOFER
ESIS**

EVOLUCIÓN: FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

- INVOLUCRA A SNC
- FALLA RENAL, PULMONAR Y CARDIACA
- HEMOGLOBINA $<7,9$ G/DL
- EDAD AL INICIO DE SAM $>11,5$ AÑOS



CONCLUSIONES

**SAM ESTA SUB
DIAGNOSTICADO Y DEBE
BUSCARSE DE FORMA DIRIGIDA
(ACTIVIDAD PERSISTENTE O
INICIO RECIENTE DE AIJ)**

**DIAGNOSTICO TEMPRANO
Y TRATAMIENTO
OPORTUNO ES NECESARIO**

**SAM ES UNA COMPLICACION SERIA
DE MUCHAS ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS, ESPECIALMENTE
DE AIJ**

**DOSIS ALTAS DE
CORTICOIDES MAS
INMUNOSUPRESORES
SON TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA**



BIBLIOGRAFIA

- Courtney B. Crayne¹, Sabrin Albeituni², Kim E. Nichols² and Randy Q. Cron¹. ¹Pediatric Rheumatology, University of Alabama Birmingham, Birmingham, AL, United States ²Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, United States The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. REVIEW ARTICLE Front. Immunol., 01 February 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
- Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Karla Adriana Espinosa Bautista^{1*}, Pamela Garciadiego Fossas² y Eucario León Rodríguez³ ¹Centro Médico ABC; ²Instituto Nacional de Cancerología; ³Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Gaceta Médica de México. 2013;149:431-7
- Henderson, L.A., Cron, R.Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. Pediatr Drugs 22, 29–44 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>
- A Remesal Camba, R Merino Muñoz, sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Remesal Camba A, Merino Muñoz R. Síndrome de activación del macrófago. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:49-56

