



# Pediatría

[www.elsevier.es/revistapediatria](http://www.elsevier.es/revistapediatria)



## Reporte de caso

# Síndrome de activación macrofágica secundario a artritis idiopática juvenil sistémica con compromiso coronario en un paciente preescolar. Reporte de caso y revisión de la literatura



Tomás F. Díaz-Angarita<sup>a</sup>, William J. Morales-Camacho<sup>b,\*</sup> y María A. Ramírez-Torres<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Médico pediatra, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José; docente asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>b</sup> Médico interno, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

<sup>c</sup> Médica, residente de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, D.C., Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2015

Aceptado el 17 de diciembre de 2015

On-line el 26 de enero de 2016

### Palabras clave:

Artritis idiopática juvenil sistémica  
Compromiso coronario  
Síndrome de activación del macrófago

## R E S U M E N

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una de las enfermedades crónicas más comunes en la población infantil. A pesar de tener manifestaciones clínicas bien definidas, su diagnóstico continúa siendo un desafío en el ámbito clínico, ya que se requiere descartar previamente condiciones de tipo infeccioso, neoplásico o inflamatorio, en el contexto del paciente con fiebre de origen desconocido. El compromiso coronario en la artritis idiopática juvenil sistémica se ha evidenciado en cerca de 10% de los casos. El síndrome de activación macrofágica es una complicación que puede llegar a ser potencialmente fatal sin el abordaje y el tratamiento adecuados.

**Caso.** Se presenta el caso de un niño de dos años de edad previamente sano, con un cuadro clínico de 12 días de evolución caracterizado por fiebre intermitente, tos, rinorrea, exantema generalizado y placas en la cavidad oral. Durante la evolución clínica se consideró el síndrome de Kawasaki con base en los criterios clínicos, el cual fue sustentado posteriormente por los hallazgos del ecocardiograma (dilatación de arterias coronarias). Recibió en total dos dosis de inmunoglobulina humana, sin presentar mejoría franca de su cuadro clínico. Posteriormente, se inició tratamiento con glucocorticoides e inmunomoduladores. Finalmente, se diagnosticó un síndrome de activación macrofágica, con base en los parámetros de laboratorio clínico, en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria de tipo artritis idiopática juvenil sistémica. Recibió tratamiento ambulatorio y su evolución clínica fue satisfactoria.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [wmorales31@unab.edu.co](mailto:wmorales31@unab.edu.co) (WJ. Morales-Camacho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2015.11.001>

0120-4912/© 2015 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión. La artritis idiopática juvenil sistémica continúa siendo una enfermedad difícil de diagnosticar de manera temprana. Distinguirla de diversas enfermedades reumatológicas, principalmente la enfermedad de Kawasaki, sigue siendo un reto diagnóstico en pediatría. Se requiere gran habilidad para reconocer esta enfermedad e iniciar su respectivo tratamiento de manera oportuna, para evitar desenlaces fatales como consecuencia de sus complicaciones.

© 2015 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Macrophage activation syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis with coronary involvement in a pre-school patient. Case report and literature review

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic juvenile idiopathic arthritis  
Coronary involvement  
Macrophage activation syndrome

Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) is one of the most common chronic diseases in children. In spite of having well-defined clinical manifestations, the diagnosis of SJIA remains a clinical challenge as it requires previously ruling out infectious, neoplastic or inflammatory type conditions, in the context of the patient with fever of unknown origin. Coronary involvement on SJIA has been demonstrated in about 10% of cases. The macrophage activation syndrome (MAS) is a complication of SJIA that can be potentially fatal if an appropriate approach and treatment is not performed.

The case concerns a pre-school infant with no significant medical history, with clinical symptoms of 12 days onset, characterised by intermittent fever, associated with cough, rhinorrhoea and skin manifestations (generalized exanthema) and oral cavity plaques. During clinical evolution, Kawasaki syndrome symptoms were considered, based on clinical criteria and subsequently supported by echocardiogram findings (dilation of coronary arteries). A total of 2 doses of human immunoglobulin were given, with no clear improvement in the clinical symptoms and laboratory parameters. Glucocorticoids and immunomodulatory management therapy was then started. The patient was finally diagnosed with a macrophage activation syndrome, based on laboratory parameters in the context of an autoimmune disease, such as systemic juvenile idiopathic arthritis. A satisfactory clinical outcome was obtained with outpatient treatment.

SJIA remains a disease that is difficult to diagnose early. To distinguish this entity from other rheumatological conditions, mainly Kawasaki disease, remains a diagnostic challenge in pediatrics. It requires great ability to recognize this disease and initiate its respective treatment in a timely manner in order to avoid fatal outcomes as a result of complications.

© 2015 Revista Pediatría EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de activación macrofágica, también conocido como síndrome hemofagocítico, es una grave complicación que se puede presentar en el contexto de diversas enfermedades reumatológicas, entre ellas, la artritis idiopática juvenil sistémica<sup>1</sup>. Se presenta aproximadamente en 6,7% de los casos de artritis idiopática juvenil sistémica<sup>1</sup>; sin embargo, algunos autores reportan una asociación cercana al 30%<sup>2-4</sup>.

El síndrome de activación macrofágica se presenta principalmente en pacientes que desarrollan una activación de su enfermedad de base o puede ser secundaria a condiciones como infecciones, cambios en el tratamiento farmacológico o efectos secundarios de medicamentos<sup>5</sup>.

La disfunción inmunitaria presente en el síndrome de activación macrofágica favorece la activación y expansión de linfocitos T y macrófagos, lo cual finalmente se traduce en

una hipercitocinemia masiva<sup>5</sup>. Las principales características de este síndrome son: fiebre prolongada, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, síntomas neurológicos, elevación de transaminasas, alteración en los parámetros de coagulación e hiperferritinemia<sup>5</sup>.

## Reporte de caso

Se trata de un niño de dos años de edad sin antecedentes de importancia, con un cuadro clínico de 12 días de evolución caracterizado por fiebre intermitente, asociado a sintomatología respiratoria leve (rinorrea, tos ocasional), además de exantema generalizado (fig. 1) y placas en la cavidad oral ocho días antes del ingreso.

En el examen físico se encontró un paciente en regulares condiciones generales, somnoliento, taquicárdico y con



**Figura 1** – Exantema morbiliforme que compromete predominantemente las mejillas (A), los brazos, el tronco y las extremidades inferiores (B); edema “en guante” en las manos (C).

signos de deshidratación. Los exámenes paraclínicos iniciales demostraron leucocitosis y neutrofilia, anemia microcítica hipocrómica y STREPTOtest positivo.

Inicialmente, se consideró un diagnóstico de fiebre escarlantina. Se inició tratamiento antibiótico y se solicitaron estudios adicionales. Posteriormente, se consideró descartar el síndrome de Kawasaki, ante la presencia de criterios clínicos. El ecocardiograma estuvo dentro de límites normales. La evolución clínica fue satisfactoria, no obstante, la persistencia de los picos febriles desde su ingreso.

Se tomaron nuevos exámenes de laboratorio que demostraron aumento de la leucocitosis y la neutrofilia con respecto a los del ingreso, y reactantes de fase aguda muy elevados. Se determinó tomar un nuevo ecocardiograma, en el cual se reportó un leve derrame pericárdico, sin otras alteraciones.

Ante la evolución tórpida, se consideró un síndrome de Kawasaki atípico, por la presencia de fiebre de más de cinco días, adenopatía cervical y exantema, pese a un reporte ecocardiográfico normal. Se inició tratamiento con inmunoglobulina humana.

En exámenes paraclínicos adicionales se encontró LDH aumentada y ferritina muy elevada (38.439 ng/ml), además de aumento de las transaminasas e hipertrigliceridemia (tabla 1), por lo cual se decidió solicitar mielograma ante la sospecha de un síndrome de activación del macrófago. En el estudio de la médula ósea no se observó hemofagocitosis. En un nuevo ecocardiograma se documentó dilatación de las arterias coronarias, además de derrame pericárdico moderado, por lo cual se insistió en el diagnóstico de síndrome de Kawasaki atípico, y se administró una segunda dosis de inmunoglobulina. Se obtuvo mejoría de los parámetros paraclínicos, aunque persistieron los episodios febriles y las artralgias generalizadas. Se decidió iniciar tratamiento con corticoides. Durante una junta médica se decidió iniciar tratamiento inmunomodulador (ciclosporina) con posterior control ecocardiográfico.

Finalmente, se diagnosticó un síndrome de activación macrofágica en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria, artritis idiopática juvenil sistémica. El paciente fue dado de alta cuatro días después de iniciar la terapia

inmunosupresora, debido a la evolución clínica satisfactoria. Se continuó tratamiento ambulatorio con adecuada respuesta clínica y paraclínica durante el seguimiento.

## Discusión

La importancia de nuestro caso clínico radica en poder persuadir al clínico en la identificación de la enfermedad de Still, como una de las principales etiologías a descartar en pacientes pediátricos con fiebre de origen desconocido; como observamos en nuestro paciente, la sintomatología inicial puede ser amplia e inespecífica (fiebre prolongada, manifestaciones dermatológicas, síntomas respiratorios), asociado además con hallazgos bioquímicos también inespecíficos (aumento de reactantes de fase aguda) hecho que puede retrasar en muchos casos un diagnóstico definitivo. Pese a tener una serie de síntomas característicos, realizar un diagnóstico de artritis idiopática juvenil sistémica requiere descartar previamente condiciones de tipo infeccioso, neoplásico o inflamatorio en el paciente pediátrico con fiebre de origen desconocido<sup>2</sup>. La AIJS comparte un perfil sistémico y autoinflamatorio con diversas enfermedades reumatológicas<sup>6</sup>, sumado a esto, la falta de biomarcadores específicos en el diagnóstico favorece muchas veces abordajes y tratamientos médicos inadecuados como lo observamos en nuestro caso clínico.

Además de lo inespecífico en el debut del cuadro clínico, otro aspecto relevante en nuestro caso, esta dado por la presencia de un compromiso coronario adicional, que inicialmente llevó a los especialistas a considerar una enfermedad de Kawasaki, recibiendo el respectivo tratamiento con inmunoglobulina humana. El compromiso cardíaco o de arterias coronarias se ha documentado en varias series de casos y puede presentarse hasta en 10% de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica<sup>6-8</sup>, por lo que se debe contemplar dicha condición en todo paciente pediátrico con alteraciones en el ecocardiograma (dilatación de arterias coronarias, pericarditis, miocarditis)<sup>9,10</sup>, y no solo considerar entidades tales como la enfermedad de Kawasaki como único responsable

**Tabla 1 – Exámenes de laboratorio**

Examen	Resultado inicial	Resultado (evolución)	Valor de referencia
AST	144,1	228,2**	0-40 U/L
ALT	42,9	93,9**	0-55 U/L
Hemoglobina	10,8	11,3	12-18 gr/dl
VCM	74	74,7	75-105 fl
HCM	25	25,2	25.4-34.6 pg
Plaquetas	227.000	93.500	150.000-450.000 K/uL
Leucocitos	14.5000	13.000**	5.000-10.100/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	11.200	10.100**	1.400-6.500/mm <sup>3</sup>
Ferritina	38.440	2,471**	18-370 ng/mL
Transferrina	2	NA	2-3.6 g/L
Triglicéridos	283	422,1**	30-99 mg/dl
Colesterol	173	NA	120-223 mg/dl
Fosfatasa alcalina	NA	176.6	9-120 U/L
Bilirrubina directa	NA	0.21	0.1-1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	NA	0.21	0.2-1 mg/dl
Fibrinógeno	245.6	220.1**	180-350 mg/dl
PCR	250.5	213	0-3 mg/L
BUN	6.1	13	4.7-23 mg/dl
Creatinina	0.41	0.47	0.2-0.9 mg/dl
Procalcitonina	2.21	1.87	< 0.5 ng/mL
LDH	756	NA	90-190 U/L
Factor reumatoideo	No reactivo	NA	NO REACTIVO
STREPTOtest	Positivo	NA	NEGATIVO
CMV, IgM	Negativo	NA	NEGATIVO
Epstein-Barr, IgM	Negativo	NA	NEGATIVO
Brucella, anticuerpos	Negativo	NA	NEGATIVO
Herpes, IgM	Negativo	NA	NEGATIVO
Antígeno, adenovirus	Negativo	NA	NEGATIVO
Leptospira, IgM	Negativo	NA	NEGATIVO
Hemafagocitosis	NA	Negativo	NEGATIVO

\*\* Hallazgos relacionados con el síndrome de activación del macrófago; NA: no aplica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; PCR: proteína C reactiva; BUN: nitrógeno ureico; LDH: lactato deshidrogenasa

del compromiso coronario en población pediátrica. Adicionalmente, la literatura sugiere la necesidad de considerar la AIJS como uno de los principales diagnósticos a tener en cuenta, incluso en ausencia de síntomas, en pacientes que presentan "resistencia" al tratamiento con inmunoglobulina<sup>6</sup>. La **tabla 2** expone algunos casos clínicos similares al nuestro, en los que se administró inicialmente inmunoglobulina, pero, en quienes finalmente se hizo el diagnóstico de artritis idiopática juvenil sistémica<sup>2</sup>. Pese a que se ha descrito que la enfermedad coronaria en estadios iniciales de la artritis idiopática juvenil sistémica, se relaciona con un peor pronóstico y una mayor mortalidad<sup>6,7</sup>, nuestro paciente en particular presentó una evolución clínica satisfactoria con el manejo médico instaurado en el contexto de la AIJS.

Finalmente y no menos importante, otro aspecto relevante de nuestro caso clínico, fue el desarrollo del síndrome de activación macrofágica, el cual es una complicación grave y potencialmente mortal en diferentes enfermedades reumatólogicas. La mortalidad descrita varía entre 8 y 22% de los

**Tabla 2 – Casos clínicos reportados con artritis idiopática juvenil sistémica previo tratamiento para enfermedad de Kawasaki**

Referencia	Edad (años)	Sexo	Número de dosis de inmunoglobulina
Kumar, et al.	6	M	2
Shaikh, et al.	6	F	2
Rigante, et al.	1	M	3
Dogra, et al.	1,5	F	1
Komatsu, et al.	1	F	2
BinStadt, et al.	4	F	4
BinStadt, et al.	6	F	2
BinStadt, et al.	2	M	2
Lefevre-Utile, et al.	1	M	2
Lefevre-Utile, et al.	2	F	2
NCH* 1 (2013)	5	M	2
NCH* 2 (2011)	3	M	2

\*NCH: Nationwide Children's Hospital

casos<sup>11</sup>. Puede presentarse hasta en 30% de los casos de artritis idiopática juvenil sistémica<sup>2,4,5</sup>. Entre las características de esta complicación evidenciadas en el presente caso, se encuentran la fiebre prolongada, el aumento de las transaminasas, la hipertrigliceridemia y la hiperferritinemia, entre otras<sup>5</sup>.

La demostración de la hemofagocitosis es una característica importante, más no indispensable, para el diagnóstico de dicha condición. En nuestro caso no se pudo documentar la hemofagocitosis, presente en cerca de 60% de los casos de síndrome de activación macrofágica<sup>5</sup>. A pesar de lo grave que puede resultar esta complicación, nuestro paciente tuvo una buena evolución clínica, principalmente por el tratamiento médico oportuno con glucocorticoides y la ausencia de factores de mal pronóstico asociados al síndrome de activación macrofágica, como neutropenia grave, alteraciones del sistema nervioso central y coagulopatía<sup>11</sup>.

## Conclusión

La artritis idiopática juvenil sistémica o enfermedad de Still tiene gran prevalencia en la población infantil. Diagnosticarla continúa siendo un reto en pediatría, debido a que implica descartar previamente condiciones de tipo infeccioso, neoplásico o inflamatorio. Las manifestaciones a nivel cardiaco han sido bien documentadas y pueden presentarse hasta en 10% de los casos de artritis idiopática juvenil sistémica. Distinguir entre la enfermedad de Kawasaki y la artritis idiopática juvenil sistémica constituye un aspecto fundamental en pediatría, ya que sus tratamientos son totalmente diferentes y ambas requieren un manejo médico temprano para disminuir los resultados adversos que afectan el pronóstico y la supervivencia del paciente.

El síndrome de activación macrofágica es una complicación de enfermedades reumáticas, entre ellas la artritis idiopática juvenil sistémica, que puede llegar a ser potencialmente fatal si no se hacen un abordaje y un manejo oportunos.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

---

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Infantil de San José, por la asesoría académica prestada durante la realización de este trabajo y, en especial, al Servicio de Dermatología Pediátrica por ayudarnos en la consecución de las imágenes del paciente.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yeh TL, Huang FY, Shyur SD, Chen TL, Lee CS, Huang DT. Juvenile idiopathic arthritis presenting with prolonged fever. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43:169-74.
2. Dong S, Bout-Tabaku S, Texter K, Jaggi P. Diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis after treatment for presumed Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2015;166:1283-8.
3. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3160-9.
4. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1133-8.
5. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3160-9.
6. Lefèvre-Utile A, Galeotti C, Koné-Paut I. Coronary artery abnormalities in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:257-9.
7. Kumar S, Vaidyanathan B, Gayathri S, Rajam L. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis with macrophage activation syndrome misdiagnosed as Kawasaki disease: Case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2013;33:1065-9.
8. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, Fonseca AS, Carvalho AC, Hilario MO, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 1992;34:57-62.
9. Dogra S, Gehlot A, Suri D, Rawat A, Kumar RM, Singh S. Incomplete Kawasaki disease followed by systemic onset juvenile idiopathic arthritis—the diagnostic dilemma. *Indian J Pediatr.* 2013;80:783-5.
10. Rigante D, Valentini P, Onesimo R, Angelone DF, De Nisco A, Bersani G, et al. Incomplete Kawasaki syndrome followed by systemic onset-jvenile idiopathic arthritis mimicking Kawasaki syndrome. *Rheumatol Int.* 2010;30:535-9.
11. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:477-81.