

Síndrome de macrófago activado en una paciente con lupus eritematoso sistémico: atención oportuna

Hernández-Sánchez, V. I.^a; Peralta-Pineda E.^a; Cruz-Salvatierra M. A.^a; Mena-Vela B. A.^a; Sepulveda-Delgado J.^{a*}

RESUMEN

Introducción: El síndrome de macrófago activado (SMA) es una complicación rara, grave y potencialmente fatal en una enfermedad reumática, es caracterizado por activación inmunitaria descontrolada y sobreproducción de citocinas. El diagnóstico y tratamiento, de forma temprana, son esenciales. **Objetivo:** Describir el caso de un SMA en un Lupus eritematoso multisistémico debutante en quien se decidió tratar con belimumab como parte de su estrategia terapéutica. **Presentación del caso:** Paciente femenina de 28 años con Lupus eritematoso multisistémico de reciente diagnóstico que desarrolló SMA, confirmado por hiperferritinemia, citopenias y un H-score de 210 puntos. Fue tratada con dexametasona a dosis altas, ciclofosfamida y belimumab, logrando una rápida mejoría clínica y remisión sostenida. **Conclusión:** Este caso resalta el potencial del belimumab como terapia adyuvante en el manejo del SMA asociado a LES, requiriéndose más estudios para evaluar su eficacia.

Palabras clave: Síndrome de macrófago activado, Lupus Eritematoso Sistémico, belimumab.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de macrófago activado (SMA) es un trastorno grave dentro del espectro de las enfermedades hemofagocíticas (incluyendo la Linfohistiocitosis Hemofagocítica, de causas predominantemente genéticas y SMA) y se considera una complicación rara en el contexto de enfermedades reumáticas inflamatoria (1, 2). Su incidencia global se estima en cerca de 1.2 por millón de habitantes en Europa y 1 por 100,000 en los Estados Unidos de America, aunque existe un subregistro (3). La presentación asociada con enfermedades autoinmunes ocupa el segundo lugar, sólo por debajo de la asociada a infecciones, y es potencialmente mortal si no se detecta y trata a tiempo (4).

Se caracteriza principalmente por activación desregulada de linfocitos T citotóxicos, células *Natural Killers* y macrófagos, que en conjunto producen un exceso de citocinas inflamatorias por la vía FER2 (un factor de transcripción que se une a una región 4.8 kb *upstream* del sitio de inicio de la transcripción del gen de la ferritina, que también contiene un sitio de unión para el factor nuclear)(2) y consecuentemente, lesión multiorgánica mediada por inmunocomplejos (2). En el contexto de enfermedades reumáticas inflamatorias, el SMA se asocia principalmente con la enfermedad de Still del adul-

^a Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. Servicios Públicos de Salud para el Bienestar (IMSS Bienestar).

* División de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. Carretera Puerto Madero Km 15 200 SN, Col. Los Toros, C.P. 30830, Tapachula, Chiapas.

Correo: jesussd52@gmail.com Teléfono: 962-620-1100 ext. 10122

to (AOSD), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y síndrome antifosfolípido (SAF) (3). No existe un signo patognomónico o marcador diagnóstico para el SMA, por lo que el diagnóstico se basa en la sospecha clínica-bioquímica, que incluye la presencia de citopenias, fiebre persistente, hiperferritinemia extrema y megalias (**Tabla 1**) (2, 5). El *H-Score* es útil para clasificar estos casos (6).

Una vez identificado, el SMA asociado a LES suele responder bien a glucocorticoides en combinación con inmunomoduladores y, en recientes reportes de caso, con fármacos biológicos (7, 8). La experiencia en la efectividad del Belimumab para tratar el SMA es limitada (9).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para hemogacitosis linfohistiocítica (2004) y su aplicabilidad en el caso clínico

Diagnóstico molecular consistente con HLH o 5 de los 8 criterios mencionados a continuación:	
Criterios	Criterios presentes en el caso clínico
1. Fiebre ≥ 38.3°C	✓
2. Esplenomegalia	✓
3. Citopenias (afección de al menos 2 de las 3 líneas)	✓
4. Hipertrigliceridemia (265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dL	✓
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado.	
6. Actividad de células NK baja o ausente.	
7. Ferritina ≥ 500 ng/mL	✓
8. sCD 25 (sIL2Ra) 2400 U/mL	
	5 pts.

sCD 25: concentración del receptor soluble de interleucina-2 alfa. Adaptado de (10).

Presentación del caso: Mujer de 28 años, sin antecedentes previos de importancia, gesta 1 sin complicaciones obstétricas, referida a la clínica de autoinmunidad por sospecha de LES. La paciente presentaba un cuadro clínico de astenia, adinamia y efluvio telógeno. Durante la primera valoración se detectaron úlceras orales, eritema malar clásico de LES y artralgias, asociados a títulos de anticuerpos antinucleares de 1:1280 (por inmunofluorescencia

indirecta) e hipocomplementemia. Con estos datos se clasificó el caso como LES y se inició tratamiento con hidroxiclороquina 200 mg/día y prednisona 10 mg/día. Dos semanas después de iniciado el tratamiento, la paciente acudió a consulta por mucositis, signos de candidiasis orofaríngea, fiebre y mal estado general. A su ingreso se documentó neutropenia grave, anemia y trombocitopenia. Un panel extendido de

anticuerpos antinucleares mostró positividad a anti dsDNA (673.58 UI/mL) y anticuerpos Anti-Sm. Durante su hospitalización, la pancitopenia se intensificó (Hemoglobina: 10.7 g/dL, leucocitos totales de 1,070/mm³ y plaquetas de 57,000/mm³) y presentó elevación de enzimas hepáticas (AST: 590 U/L, ALT: 275 U/L, FA: 368 U/L), bilirrubinas (BT: 3.74 mg/dL, BD: 3.25 mg/dL) y deshidrogenasa láctica, sospechándose un SMA, según sus criterios diagnósticos. Para complementar el diagnóstico, se solicitaron ferritina sérica, fibrinógeno y perfil lipídico, encontrándose hiperferritinemia (12,020 ng/mL),

hipertrigliceridemia (822.70 mg/dL) e hipofibrinogenemia (161 mg/dL). El *H-Score* obtenido fue de 210 puntos con una probabilidad de 88-93% de SMA (**Tabla 2**). Según los criterios de ACR/EULAR el LES debutó con 19 puntos (**Tabla 3**), mientras que el índice SELENA-SLEDAI 2k al momento de la complicación fue de 21 puntos. Debido a la severidad de la condición, se decidió iniciar tratamiento con Dexametasona 40 mg/día por 5 días, ciclofosfamida 1g dosis única y belimumab 400 mg intravenosos en dosis única, además del manejo antimicrobiano. La paciente mejoró posterior al esquema

Tabla 2. H-Score aplicado en este caso clínico, con puntuación de alta probabilidad de SMA.

Criterios	Parámetro	Puntaje	Criterios presentes en el caso clínico
Inmunosupresión conocida	Si	+18	✓
	No	0	
Temperatura	< 38.4° C	0	✓
	38.4°C - 39.4°C	+33	
	> 39.4°C	+49	
Organomegalia	No	0	✓
	Hepatomegalia o esplenomegalia	+23	
	Hepatomegalia y esplenomegalia	+38	
Número de citopenias	1 línea	0	✓
	2 líneas	+24	
	3 líneas	+34	
Ferritina (ng/mL)	< 2,000	0	✓
	2,000 - 6,000	+35	
	> 6,000	+50	
Trigliceridos (mg/dL)	≤ 132.7	0	✓
	132.7 - 354	+44	
	> 354	+64	
Fibrinogeno mg/dL	> 250	0	✓
	≤ 250	+30	
AST (U/L)	< 30	0	✓
	≥ 30	+19	
Hemofagocitosis en AMO	No	0	✓
	Si	35	
201 - 210 puntos: 88-93% de posibilidad de SMA			210 pts.
AST: Aspartato aminotransferasa, AMO: Aspirado de médula ósea, SMA: Síndrome de macrófago activado.			

Adaptado de (11).

Tabla 3. Comparación de los criterios de clasificación del Lupus eritematoso sistémico y su aplicabilidad en este caso

Criterios	Descripción	Puntaje	Criterios presentes en el caso clínico
Criterio de entrada	Anticuerpos antinucleares a títulos ≥ 1:80 en células Hep-2	Presente: Continuar clasificación. Ausente: No clasificable como LES.	✓
Dominio clínico			
Constitucional	Fiebre	2	✓
Hematológico	Leucopenia	3	
	Trombocitopenia	4	✓
Neuropsiquiátricos	Hemolisis autoinmune	4	
	Delirio	2	
	Psicosis	3	
Mucocutáneos	Convulsión	5	
	Alopecia no cicatricial	2	
	Úlceras orales	2	✓
	Lupus discoide o cutáneo subagudo	4	
Serosas	Lupus cutáneo agudo	6	
	Derrame pericárdico o pleural	5	✓
	Pericarditis aguda	6	
Musculoesquelético	Afectación articular	6	
Renal	Proteinuria >0.5g/24 h	4	
	Biopsia renal: NL Clase II o V	8	
	Biopsia renal: NL Clase III o IV	10	
Criterios y dominios inmunológicos			
Anticuerpos antifosfolípidos	Anticuerpos Anti-cardiolipinas o Anti-B2GP1 o Anti-coagulante lúpico	2	
Proteínas del complemento	C3 bajo o C4 bajo	3	
	C3 y C4 bajos	4	✓
Anticuerpos específicos de LES	Anticuerpos Anti-dsDNA o Anti-Smith	2	✓
Se clasifica como LES con una puntuación de 10 o más si se cumple el criterio de entrada.			19 pts.
LES: Lupus eritematoso sistémico, NL: Nefritis lúpica, C3: Complemento 3, C4: complemento 4.			

Adaptado de (12).

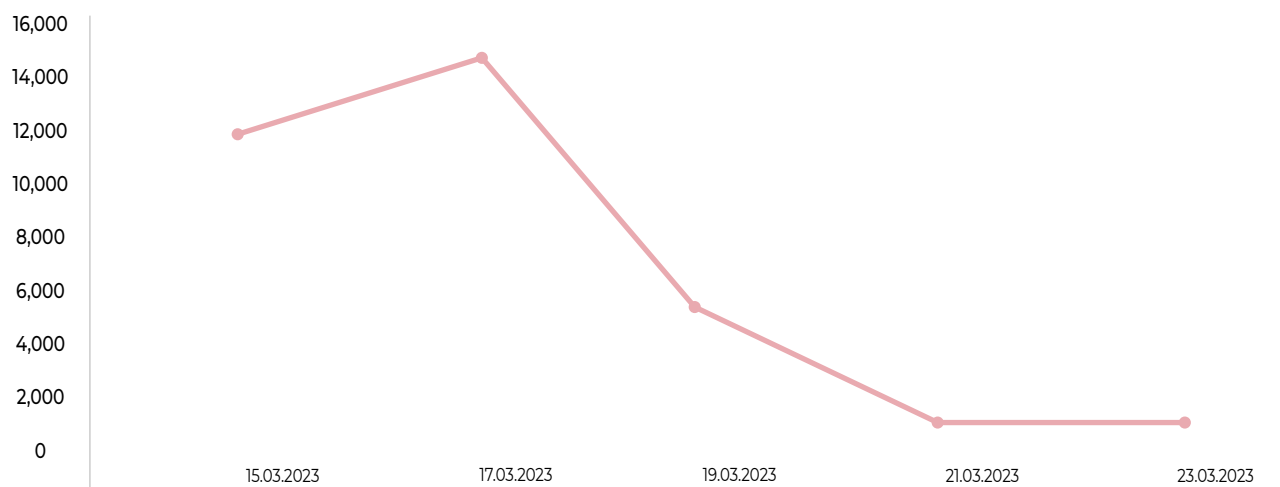
farmacológico, cediendo la fiebre, mejorando las citopenias y con una marcada disminucion en la curva de ferritina (**Gráfica 1**). Se logró egresar por mejoría clínica a los 14 días de haber desarrollado el SMA.

En el seguimiento ambulatorio, recibió dos ciclos adicionales de ciclofosfamida de 1g/dosis y continuó con belimumab 400 mg/dosis (aunque fue suspendido despues de 6 dosis), prednisona 5 mg/día y ácido micofenólico 500 mg cada 12 horas. Logró estado de remisión sostenida por SELENA SLEDAI

2k a partir del tercer mes de tratamiento, y se ha mantenido de esta manera en su seguimiento a largo plazo, con algunos ajustes del esquema farmacologico, actualmente con dosis bajas de esteroides e inmunomoduladores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El SMA representa una complicación grave y potencialmente fatal en enfermedades reumáticas inflamatorias (1, 2). La paciente presentada en este caso mostró una progresión típica hacia SMA, corrobora-

Gráfica 1. Curva ferritina

Disminución de los niveles de ferritina posterior al inicio de tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, belimumab y anti CD20 (ng/dL).

da por hiperferritinemia extrema, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia.

La sospecha temprana y aplicación de las herramientas de estadificación así como auxiliares bioquímicos y de biología molecular disponibles en nuestra institución, permitieron establecer una probabilidad elevada de SMA (4). Una adecuada relación médico-paciente, reportada como un factor positivo en los resultados del paciente, (13) y la comunicación efectiva con los familiares, permitieron un mejor entendimiento de la enfermedad global (LES + SMA), los riesgos inherentes a la complicación vivida por la paciente (SMA) y las estrategias terapéuticas disponibles, lo que facilitó la toma de decisiones en conjunto, con pleno consentimiento.

El tratamiento combinado con dexametasona, ciclofosfamida y belimumab resultó en una respuesta rápida, con resolución de la fiebre, mejoría de las citopenias y una marcada disminución de los niveles de ferritina. Belimumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor soluble de activación de linfocitos B (BAFF), ha demostrado ser una terapia efectiva en LES activo, aunque su uso en SMA es poco documentado (8, 9).

Contar con infraestructura adecuada (laboratorio bioquímico, pruebas moleculares, herramientas de

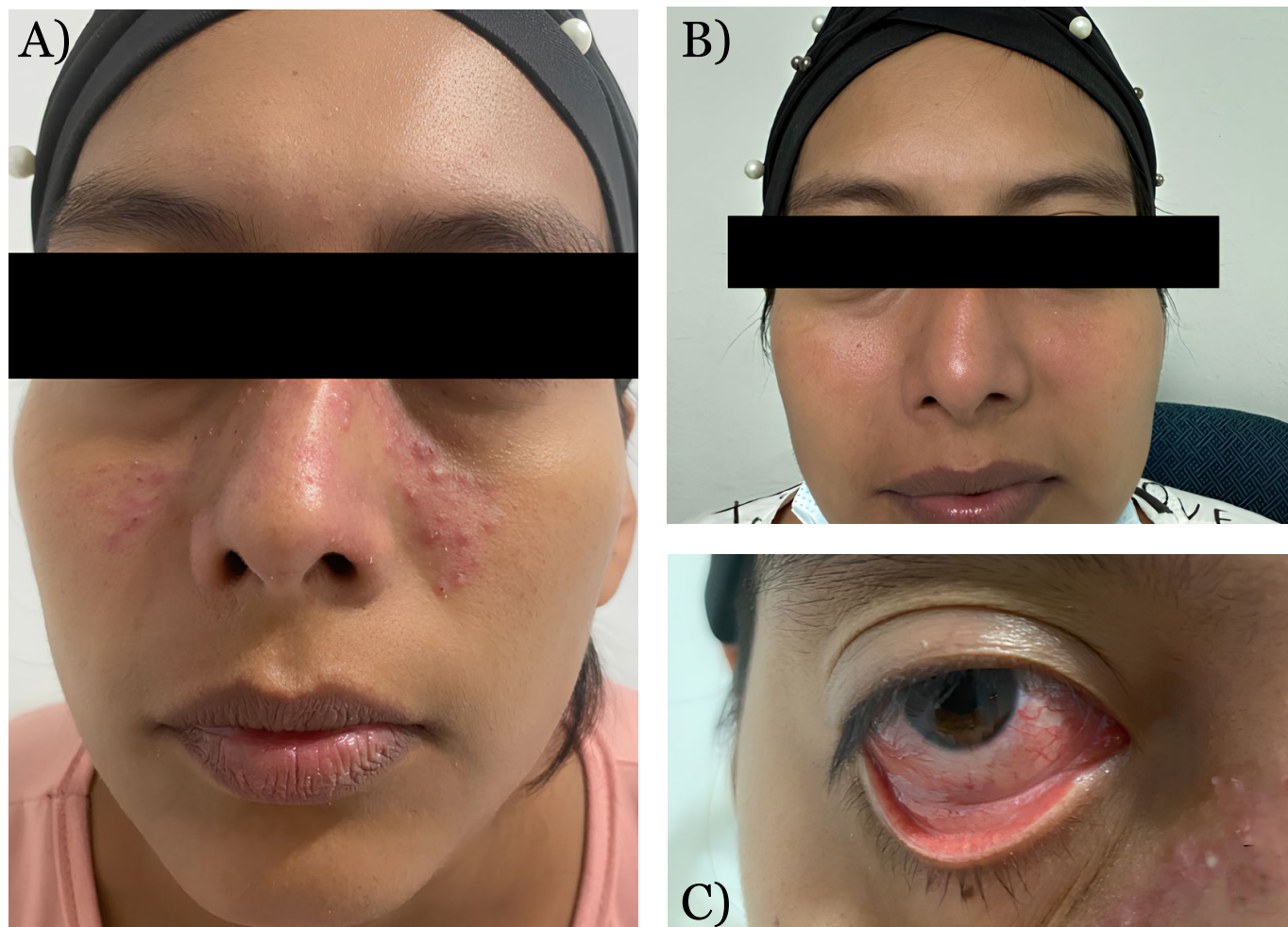
imagenología como tomografía computarizada y resonancia magnética) y un equipo clínico constituido en el manejo de casos autoinmunes, junto con insumos farmacológicos necesarios, representa una ventaja crucial en el abordaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos casos con alta actividad inflamatoria y riesgo de compromiso orgánico severo.

El seguimiento a largo plazo confirmó la remisión sostenida del LES, con una disminución clínica evidente (**Imagen. 1**), y la ausencia de recurrencias de SMA, lo que sugiere que el esquema terapéutico empleado no solo fue efectivo en la fase aguda, sino también en la prevención de nuevas exacerbaciones, lo que resalta el potencial de los agentes biológicos con los que se cuenta en nuestra institución.

CONCLUSIONES

El SMA puede ser una complicación mortal en LES, especialmente si no se sospecha y trata a tiempo. El contar con una institución con la capacidad de identificación temprana, abordaje y tratamiento integral con terapias convencionales y biológicas, suele tener una respuesta favorable, como la vista en este caso. En pacientes con LES que debutan con este tipo de complicaciones hematológicas y altos índices de actividad al diagnóstico, la terapia biológica facilita una remisión mas temprana. La vigilancia de com-

Imagen 1. Evolución clínica de los marcadores cutaneos y serosos del LES



(A) Eritema malar característico del LES. (B) Involucro en serosas caracterizado por “Sicca”. (C) Estado actual de la paciente, ya sin presencia de marcadores cutáneos y “Sicca”.

plicaciones infecciosas en estos casos es fundamental. Belimumab podría ser una opción terapéutica útil en casos severos de LES debutante como este, siendo el segundo caso reportado mundialmente con éxito en el manejo del SMA en este contexto. Sin embargo, se requieren futuros estudios que confirmen nuestros supuestos.

Agradecimientos: Agradecemos al equipo de la Clínica de Autoinmidad por proporcionarnos siempre las herramientas científicas y humanitarias para el manejo óptimo de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong Y, Wang T, Wu H. *Heterogeneity of macrophage activation syndrome and treatment progression*. Front Immunol. 26 de abril de 2024;15:1389710.
2. Nguyen TTT, Kim YT, Jeong G, Jin M. *Immunopathology of and potential therapeutics for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a translational perspective*. Exp Mol Med. 6 de marzo de 2024;56(3):559-69.
3. Bojan A, Parvu A, Zsoldos IA, Torok T, Farcas A. *Macrophage activation syndrome: A diagnostic challenge (Review)*. Exp Ther Med. 24 de junio de 2021;22(2):904.

4. Aziz A, Castaneda EE, Ahmad N, Veerapalli H, Rockferry AG, Lankala CR, et al. *Exploring Macrophage Activation Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus in Adults: A Systematic Review of the Literature*. Cureus [Internet]. 16 de octubre de 2021 [citado 9 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/72465-exploring-macrophage-activation-syndrome-secondary-to-systemic-lupus-erythematosus-in-adults-a-systematic-review-of-the-literature>.
5. Sztajn bok F, Fonseca AR, Campos LR, Lino K, Rodrigues MCF, Silva RM, et al. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: two rare sides of the same devastating coin*. Adv Rheumatol. 16 de abril de 2024;64(1):28.
6. Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. *HLH 2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer. febrero de 2007;48(2):124-31.
7. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. *The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS)*. Ann Rheum Dis. octubre de 2023;82(10):1271-85.
8. Baldo F, Erkens RGA, Mizuta M, Rogani G, Lucioni F, Bracaglia C, et al. *Current treatment in macrophage activation syndrome worldwide: a systematic literature review to inform the META-PHOR project*. Rheumatology. 1 de enero de 2025;64(1):32-44.
9. Ahmad A, Atluri R, Robbins KJ. *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Unmasking Systemic Lupus Erythematosus: Management With Belimumab and a Case Study*. Cureus [Internet]. 15 de julio de 2024 [citado 11 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/269262-hemophagocytic-lymphohistiocytosis-unmasking-systemic-lupus-erythematosus-management-with-belimumab-and-a-case-study>.
10. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arch Pathol Lab Med. 2022 Apr 1;146(4):507-519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA. PMID: 34347856.
11. Fardet L, Galider L, Lambotte o, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014 Sep;66(9):2513-20. doi: 10.1002/art.38590. PMID: 24782338.
12. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol, 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.
13. Olaisen RH, Schluchter MD, Flocke SA, Smyth KA, Koroukian SM, Stange KC. *Assessing the Longitudinal Impact of Physician-Patient Relationship on Functional Health*. Ann Fam Med. septiembre de 2020;18(5):422-9.