

**Autor:** Gonzalo Fuente Lucas. R2 Pediatría

**Tutora:** M<sup>a</sup> Carmen Vicent Castelló. Lactantes

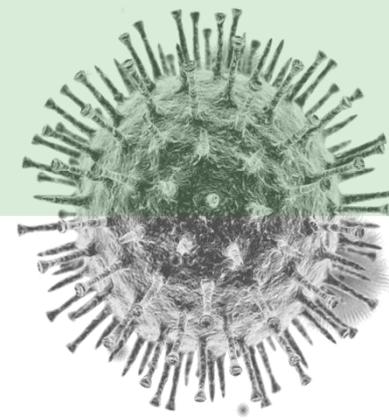
**Colaboran:** Cristina Moscardó. Hematología Pediátrica

Fco Manuel Marco de la Calle. Inmunología

# Síndrome de **a**ctivación **m**acrofágica

Un paso **más** allá

# Índice



- Caso clínico
- Diagnóstico diferencial
- Inmunodeficiencias primarias
- Inmunodeficiencia por déficit de ARPC1B
- Evolución
- Conclusiones
- Bibliografía

# Caso clínico



Lactante mujer de **3 meses** remitida desde su hospital de origen para estudio de **hepatoesplenomegalia** y **síndrome febril** de 12 horas de evolución

# Antecedentes

## Antecedentes familiares



- Padres **consanguíneos** procedentes de Marruecos
- Hija única
- Sin antecedentes familiares de interés

## Embarazo



- Gestación parcialmente controlada
- Polihidramnios
- 41+1 semanas de gestación con peso adecuado

# Antecedentes



Ingreso a los **9 días** de vida

- Acude a hospital de origen por **síndrome febril**
- Antibioterapia de amplio espectro
- Sospecha de **síndrome hemofagocítico** por alteraciones analíticas
- Traslado a **UCI neonatal** del HGUA

## Exploración física

- Somatometría normal
- **Lesiones ulcerosas** orales
- **Hepatoesplenomegalia**
- Resto normal

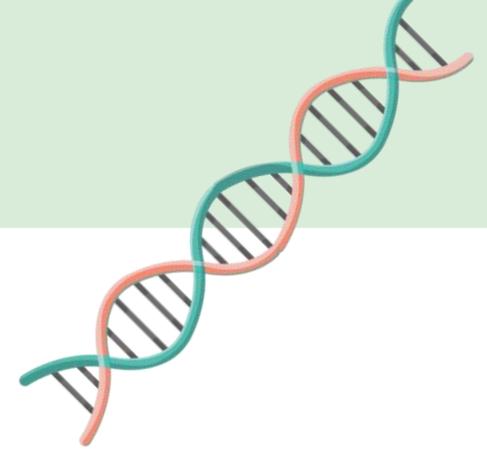
## Pruebas complementarias

- **Trombocitopenia**
- **Hipertrigliceridemia** y elevación de transaminasas y **ferritina**
- Microbiológico negativo
- Médula ósea normal
- ECO: esplenomegalia e hígado en el límite

## Evolución:

- Completó tratamiento antibiótico
- Desaparición de la fiebre
- **Mejoría y alta**

# Antecedentes



## Seguimiento en consulta de **Hematología**

- Seguimiento por **sospecha de Síndrome hemofagocítico primario**
- Estudio **genético negativo**
- Persistencia de **trombopenia moderada** sin repercusión clínica
- Persistencia de **criterios analíticos** de síndrome activación macrofágica
- Tras contactar con la coordinadora nacional del protocolo de Síndrome hemofagocítico se remite **nueva muestra a Hospital Vall D'Hebrón** para completar estudio inmunológico

# Caso clínico



Nuevo ingreso a los **3 meses**

- Acude a su hospital de origen
- **Fiebre** 12 horas de evolución + **vómitos** + **diarrea** con sangre y moco
- Regular estado general + abdomen distendido + hepatoesplenomegalia

Ecografía abdominal

- Hepatomegalia
- **Lesiones hepáticas focales redondeadas**
- Esplenomegalia (8 cm)

Traslado a HGUA

# Exploración física

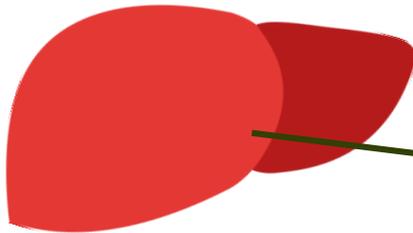
Fiebre



Estancamiento ponderal: peso (p3)



Hepatomegalia



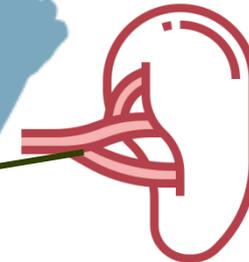
Exantema\*  
(no al ingreso)



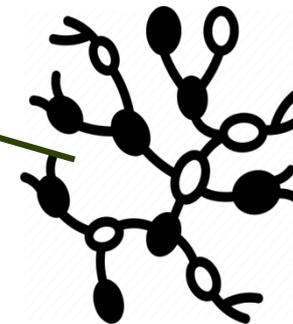
Úlcera lingual



Esplenomegalia



Adenopatías



# Pruebas al ingreso



## Analítica

- **Bioquímica**
  - **Triglicéridos 448 mg/dl**
  - GOT 93 U/L , GPT 27 U/L
  - GGT 54 U/L
  - Fosfatasa alcalina 118 U/L
  - **LDH 416 U/L**
  - **Ferritina 243 ug/L**
  - PCR 2,6 mg/dl. PCT 0,32ng/ml
- **Hemograma**
  - Leucocitos 19.460
  - **Hemoglobina 8,3 g/dl**
  - **Plaquetas 18.000**
- **Coagulación**
  - **Fibrinógeno 78 mg/dl**

## Microbiológicas

## Imagen

Tabla 2 Criterios clínicos diagnósticos del síndrome hemofagocítico (protocolo HLH 2004)

SHF familiar o de causa genética identificada

Criterios clínicos y de laboratorio (deben cumplirse 5 de 8)

1. Fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia
3. Citopenias
  - Hemoglobina  $< 90\text{ g/l}$  (si menor de 4 semanas de vida,  $< 120\text{ g/l}$ ).
  - Plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$
  - Neutrófilos  $< 1000 / \text{mm}^3$
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
  - Triglicéridos en ayunas  $\geq 3\text{ mmol/l}$
  - Fibrinógeno  $< 1,5\text{ g/l}$
5. Ferritina  $> 500\text{ }\mu\text{g/l}$
6. sCD25  $\geq 2400\text{ U/ml}$
7. Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK
8. Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos

Fuente: Henter et al.<sup>6</sup>.

4/8 criterios diagnósticos

# Pruebas al ingreso



Analítica

Microbiológicas

Imagen

Hemocultivo

- **Micrococcus luteus** (contaminante probable)

Coprocultivo

- **Campylobacter jejuni**
- **Kluyvera ascorbata**

Urocultivo

Negativo

Serología

- **CMV IgG positivo**
- **CMV IgM dudoso**
- Resto negativo

Viremia

- **Carga viral CMV (plasma): 149 UI/ml**
- **VIH, VHS, VVZ, VEB no detectados**

CMV negativo en el ingreso previo en varias determinaciones

# Pruebas al ingreso



Analítica

Microbiológicas

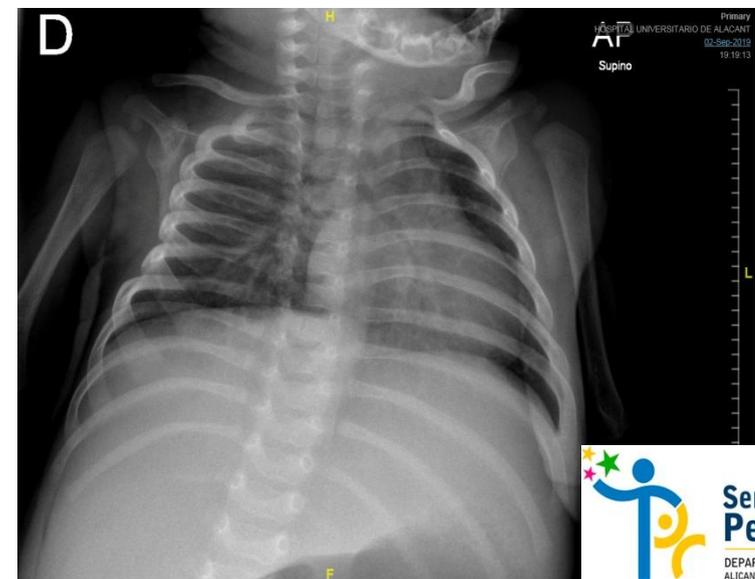
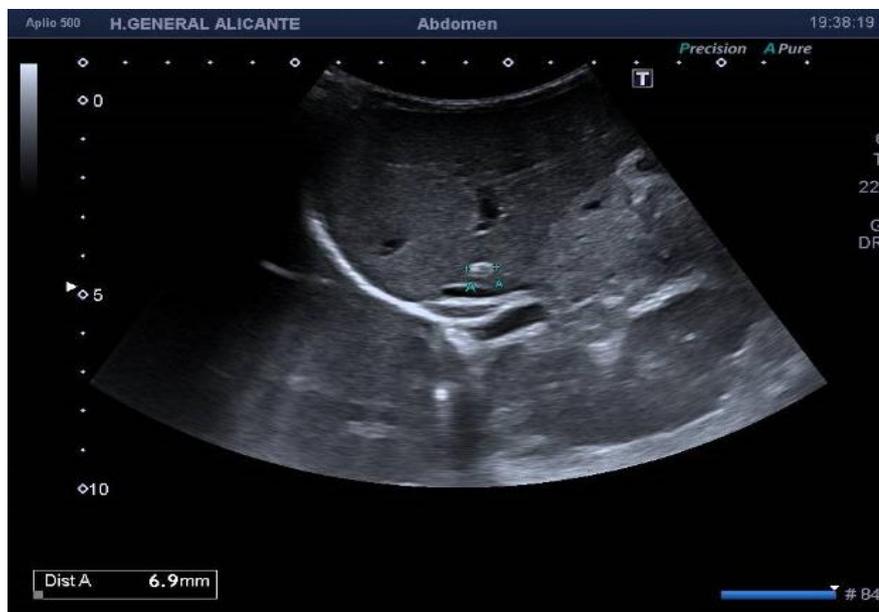
Imagen

Ecografía abdominal

- Hepatomegalia + **múltiples lesiones focales** de pequeño tamaño redondeadas e hiperecogénicas en ambos lóbulos
- Esplenomegalia de 13 centímetros

Radiografía tórax

- Hepatoesplenomegalia reflejada en la rx
- Sin otras alteraciones



# Diagnóstico diferencial

## Patología oncológica

- Leucemia
- Linfoma
- Lesiones hepáticas → ¿metástasis?  
¿hematopoyesis extramedular?



## Enfermedad metabólica

- Enfermedades por depósito lisosomal
- En concreto → Enf. Gaucher

## Inmunodeficiencia

- ID primaria
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune atípico (ALPS)

# Diagnóstico diferencial

## Patología oncológica

### Médula ósea

- Morfología: series normocelulares
- Ausencia de fenómenos hemofagocíticos
- Ausencia de parásitos
- Inmunofenotipo normal

## Enfermedad metabólica

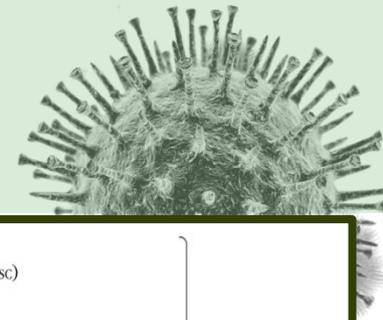
### Estudio metabólico

- Negativo para enfermedades liposomales por depósito
- Negativo para Enf. Gaucher

## Inmunodeficiencia

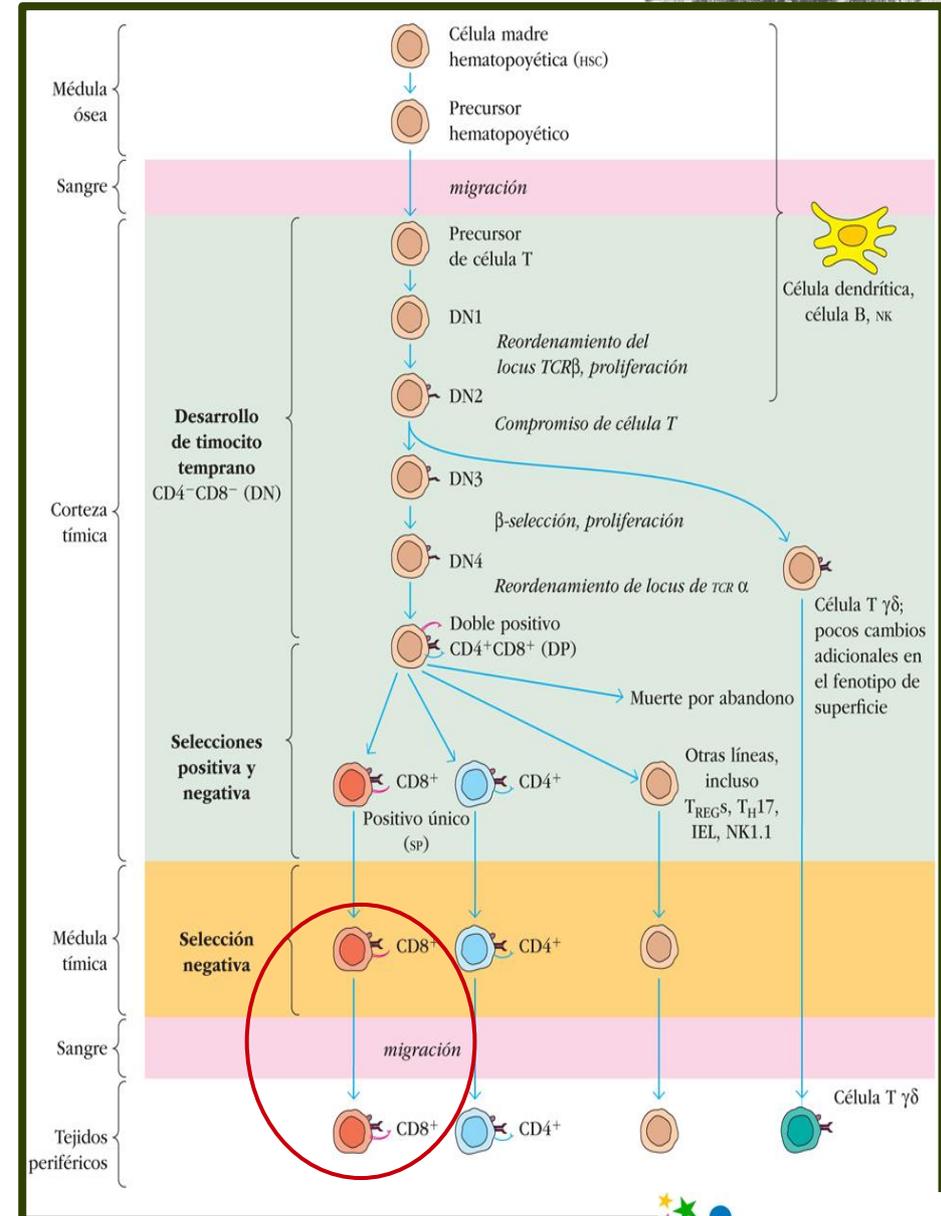
### Estudio inmunológico

# Estudio inmunológico



- Niveles de linfocitos T totales y CD4 en el límite
- Población **CD8** claramente disminuida
- **Disminución importante de linfocitos T naïve**
- **Disminución de emigrantes tímicos recientes**
- Expansión de población de linfocitos NK
- Hipergammaglobulinemia
- Anticuerpos anti-músculo liso positivos

Probable inmunodeficiencia primaria celular



# Evolución en HGUA

- **CMV positivo** en orina y médula ósea
- **CMV positivo** también en leche materna
- Tto con **ganciclovir iv**
- Se suspende lactancia materna



- Mejoría inicial de la fiebre
- Buena evolución lesiones hepáticas:
  - Calcificación
  - **Desaparición**

**CMV**

**Estudio inmunológico**

**Hipoproteinemia + hipofibrinogenemia**

**UCI** (durante 48h)

**Síndrome de reactivación macrofágica**

**Diagnóstico y traslado**

● **Profilaxis antibiótica**

● **Edemas + ascitis**

● **Restricción hídrica + albúmina**

● **Inmunoglobulinas IV**

● **Soporte transfusional**

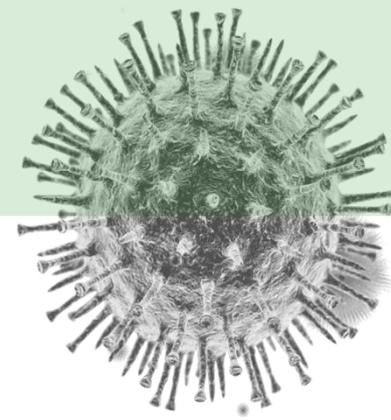


**Se decide NO administrar corticoides debido a la infección por CMV**

# Diagnóstico

Durante el ingreso se recibe el resultado de estudio inmunológico remitido a H. Vall d'Hebrón:

**Inmunodeficiencia primaria celular**  
por mutación en homocigosis en el gen **ARPC1B**



# Signos de alarma de inmunodeficiencia

CLÁSICOS (JMF)

Estudiar si cumple  $\geq 2$  de:

1.  $\geq 4$  nuevas otitis en 1 año
2.  $\geq 2$  sinusitis graves en 1 año
3.  $\geq 2$  meses de tratamiento antibiótico con escasa mejoría
4.  $\geq 2$  neumonías en 1 año
5. Dificultad para aumentar de peso o crecer normalmente

6. Abscesos en órganos o abscesos cutáneos profundos recurrentes
7. Muguet después del primer año de vida o infecciones micóticas en piel (ampliar a candidiasis mucocutánea crónica)
8. Necesidad de antibioterapia endovenosa para tratar las infecciones
9.  $\geq 2$  infecciones invasivas, incluida la septicemia
10. Historia familiar de IDP

Respecto a los signos de alarma actualizados, no está bien definido cuándo debe iniciarse el estudio de IDP, si bien se sugiere que: la presentación aislada de alguno de ellos podría recomendar la necesidad de estudio inmunológico; ante la combinación de signos infecciosos y no infecciosos y/o antecedentes familiares, la fuerza de recomendación del estudio es mayor.

## Infecciosos<sup>2</sup>

En general (a nivel pulmonar, digestivo, otorrinolaringológico...):

- Infecciones graves por gérmenes poco frecuentes (p.ej. micobacterias, *Serratia*, *Nocardia*...) u oportunistas (p.ej. *P. jirovecii*...).
- Infecciones por gérmenes comunes (p.ej. bacterias piogénicas y/o capsulares, herpes virus), pero con tendencia a curso tórpido recurrente o presentación atípica (por edad de presentación o localización)\*, teniendo en cuenta que las infecciones que aparecen en los signos clásicos deben presentarse en combinación.
  - Excluidas faringoamigdalitis e infecciones urinarias
  - La presencia de una enfermedad sindrómica subyacente no excluye la posibilidad de combinación de IDP con síndrome cromosómico
- En relación a gérmenes vacunales:
  - Infección invasiva por germen vacunal, tras vacunación completa frente al mismo
  - Enfermedad vacunal tras administrar vacunas atenuadas: BCG diseminada, poliomeilitis, diarrea por rotavirus...

## Autoinmunidad sistémica u órgano-específica /autoinflamación<sup>2,3</sup> (aplicable a: Endocrinología, Reumatología, Neurología...)

- Enfermedad autoinmune de presentación "atípica" por:
  - debut precoz (en función de la edad considerada normal para cada patología) (excepto tiroiditis aislada)
  - curso clínico agresivo o complicado, con escasa respuesta a tratamientos habituales
  - asociación con candidiasis mucocutánea crónica
- $\geq 2$  enfermedades autoinmunes concomitantes (excepto asociación de tiroiditis con celiaquía o diabetes mellitus)

## Dermatológicos<sup>2</sup>

- Eritrodermia neonatal y dermatitis/eccema de debut en los primeros meses de vida (especialmente dermatitis atópica grave en menores de 6 meses de vida)
- Cabello plateado, albinismo parcial
- Cabello ralo o frágil, dientes cónicos
- Telangiectasias (oculares y/o pabellones auriculares)
- Verrugas y/o *molluscum* diseminados

## Gastrointestinales<sup>2,3</sup>

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Uhlir *et al.*, 2014), si:
  - debuta < 6 años de edad, sobre todo si < 2 años de edad
  - es de curso agresivo con mala respuesta a tratamiento habitual, incluidos los anti-TNFalfa
  - hay afectación perianal grave
  - asocia obstrucción y atresia intestinal
  - asocia autoinmunidad, fallo de medro, endocrinopatía
  - asocia infecciones recurrentes o fiebre de origen desconocido
  - asocia síndrome hemofagocítico
  - antecedente personal de neoplasias
  - asocia lesiones cutáneas, anomalías dentales y/o del cabello
  - hay otros familiares afectos y consanguinidad
- Enteropatía autoinmune con diarrea grave intratable
- Infección hepatobiliar por *C.parvum*

## Pulmonares no infecciosos<sup>2</sup>

- Neumonía intersticial linfoide (granulomas y/o infiltración linfocitaria que puede formar nódulos pulmonares)

## Hematológicos y oncológicos<sup>2,4</sup>

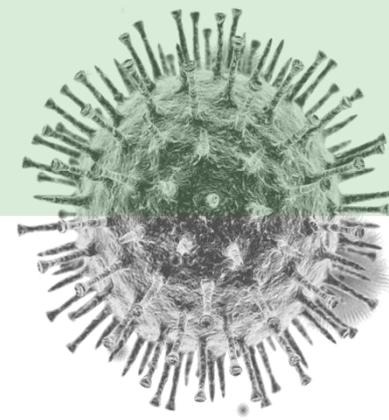
- Citopenia autoinmune única pero crónica recidivante con escasa respuesta a tratamientos habituales
- Asociación de 2 citopenias autoinmunes (síndrome de Evans)
- Trombopenia con volumen corpuscular pequeño
- Neutropenia recurrente o neutrofilia  $>30.000/\text{mm}^3$  basal
- Linfopenia persistente respecto a rangos de normalidad por edad\*\*
- Fallo medular: aplasia, mielodisplasia, mielocatexis
- Linfoproliferación policlonal de  $> 6$  meses (esplenomegalia, adenomegalias), sobre todo si asociada infecciones virales (típicamente herpes virus) o citopenias autoinmunes.
- Cuadro agudo de fiebre, esplenomegalia y pancitopenia con aumento de ferritina (linfocitosis hemofagocítica)
- Linfoma no Hodgkin asociado a hipogammaglobulinemia persistente
- Cáncer gástrico pediátrico

\*P. ej.: artritis recurrente por neumococo, Epstein Barr en forma de mononucleosis grave o síndrome hemofagocítico.

\*\*En el periodo neonatal una linfopenia  $<3000/\text{mm}^3$  puede ser signo de inmunodeficiencia combinada grave, que requiere de un manejo especializado urgente. La incorporación de dicha IDP en el programa de cribado neonatal (en Cataluña desde 2017), permitirá diagnosticarla de forma pre-sintomática, mejorando su pronóstico.

ACTUALIZADOS

# Inmunodeficiencias



**Inmunodeficiencias**

**Primarias**

**Secundarias**

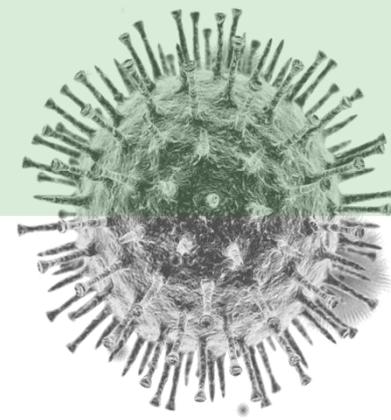
**Inmunodeficiencias  
humorales**

**Inmunodeficiencias  
celulares**

**Inmunodeficiencias  
combinadas**

**ID por alt. de la fagocitosis  
ID por alt. del complemento**

# Inmunodeficiencias primarias



## Clínica

- Mayor riesgo de **infecciones**
- Mayor riesgo de **tumores**
- Mayor riesgo de **fenómenos autoinmunes**
- Mayor riesgo de **enf. atópicas**

## ID humorales

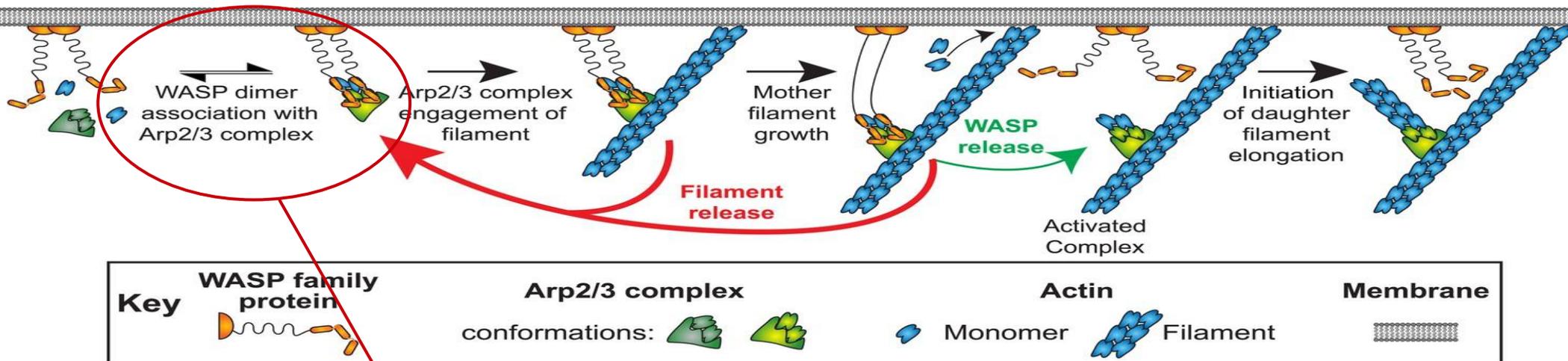
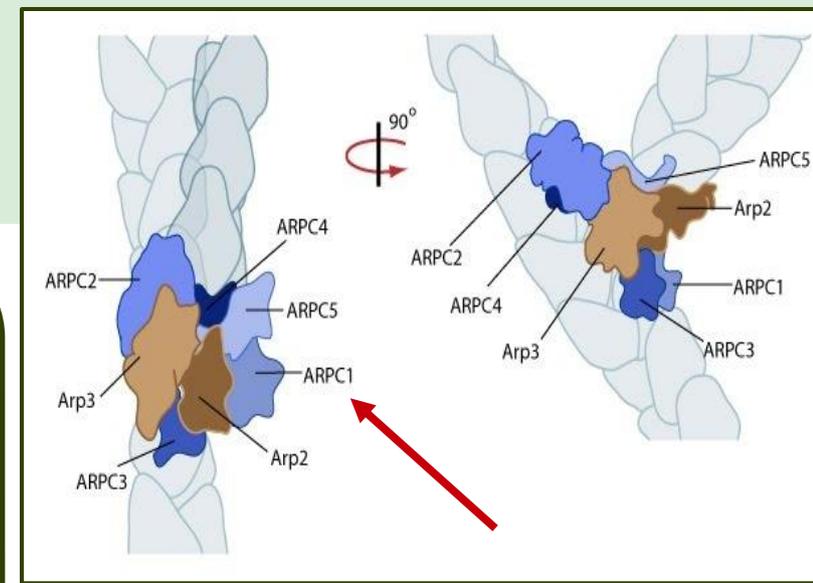
- Clínica a partir de los **6 -12 meses**
- Infecciones:
  - Bacterias encapsuladas
  - Parásitos intestinales
  - Enterovirus
- Manejo: inmunoglobulinas iv + profilaxis

## ID celulares/combinadas

- Clínica desde el **nacimiento**
- Infecciones por gérmenes oportunistas
  - Virus: CMV, VEB, VVZ
  - Hongos: Candida, Aspergillus
  - Micobacterias
  - Parásitos: toxoplasma
- **Transplante de médula ósea** → curativo

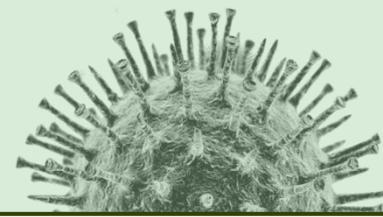
# Déficit ARPC1B

- ARPC1B es una de las subunidades del complejo **ARP 2/3** (actine-related proteins)
- Proteína implicada en la **formación y mantenimiento del citoesqueleto** celular
- Importancia en la migración celular



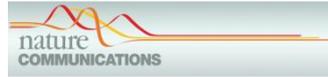
WASP = Wiskott-Aldrich syndrome protein

# Déficit ARPC1B



## ARTICLE

Received 9 Nov 2016 | Accepted 31 Jan 2017 | Published 3 Apr 2017



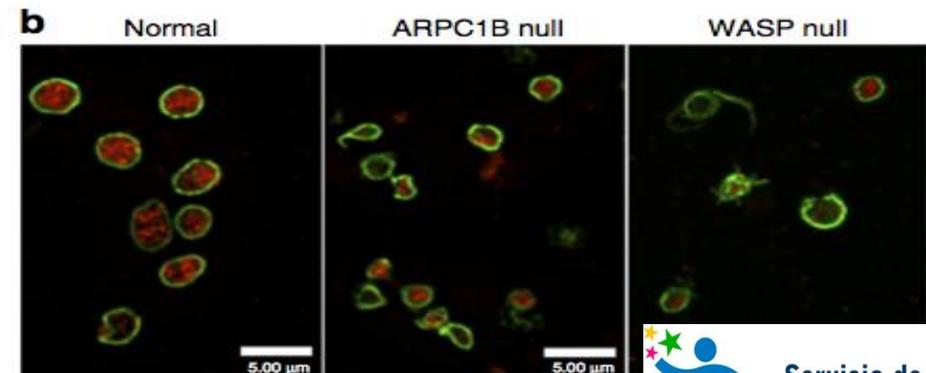
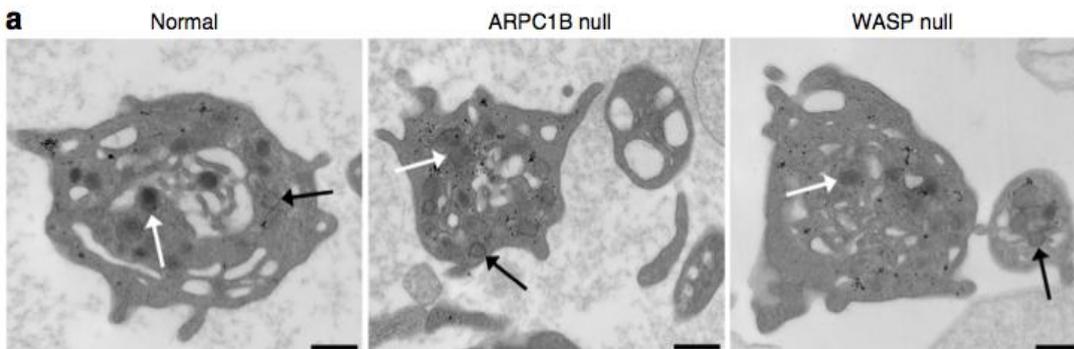
Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease

**Disruption of Thrombocyte and T Lymphocyte Development by a Mutation in ARPC1B** *The Journal of Immunology*, 2017, 199: 4036–4045.

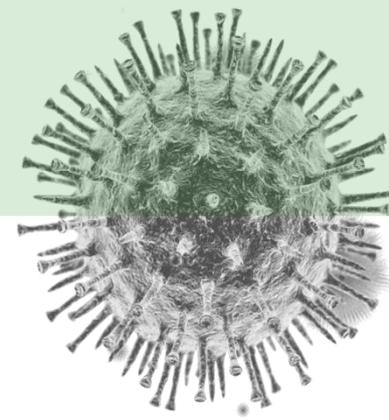
## Déficit de ARPC1B → Diagnóstico de PLTEID

(platelet abnormalities with eosinophilia and immune-mediated inflammatory disease)

- Entidad descrita por primera vez en el año 2017
- Al estudiar a dos pacientes con sospecha de Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Pocos casos recogidos en la literatura

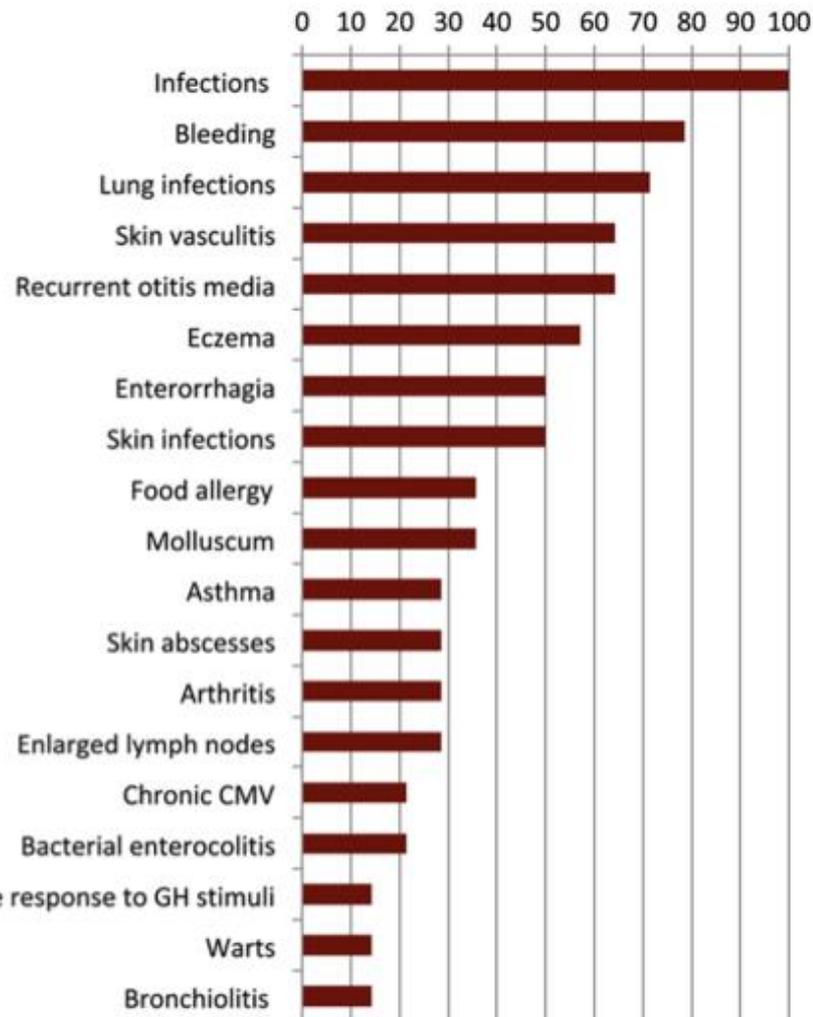


# Déficit ARPC1B



**A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency**

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
JUNE 2019



- Revisados **14 pacientes**
- Debut a los **2 meses** de media (rango 1-6m)
- Clínica muy variable
- Síntomas más frecuentes al debut: exantema, infecciones y sangrado gastrointestinal
- **Trombocitopenia** en prácticamente todos los casos
- Un paciente presentó hasta 23 episodios de **síndrome de activación macrofágica**
- Hasta el 20% presentó **infección crónica por CMV**
- **Cinco pacientes recibieron transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**

# Evolución



## En el momento actual

- La paciente tiene 6 meses y continua ingresada en H. Vall d'Hebrón
- Activación macrofágica parcialmente controlada con corticoides intravenosos
- Reactivaciones de **CMV** → tratamiento con foscarnet
- Varias infecciones por **Cándida albicans**
- Requiere soporte transfusional de plaquetas
- Ha precisado ingreso en **UCI** por sepsis por enterobacter cloacae

- Se decide **TPH alogénico no emparentado**
- Se encuentra a la espera de donante

# Conclusiones

- Es importante conocer los **signos de alarma** para sospechar una **inmunodeficiencia primaria**: además de las infecciones graves y/o oportunistas también se incluyen síntomas no infecciosos por disregulación inmune
- En el **síndrome de activación macrofágica** debemos buscar la causa subyacente y si se trata de un lactante descartar la causa genética o una inmunodeficiencia de base
- El **diagnóstico precoz** es clave en el pronóstico de las inmunodeficiencias primarias
- Las **decisiones terapéuticas** en estos casos suelen ser complejas
- Es fundamental la colaboración y el **manejo interdisciplinar** de estos pacientes

# Bibliografía

- Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr.* 2018; 89: 124.e1-124.e8
- García-García A, Gereda-Martínez D, Deyà-Martínez A, Alsina L. El nuevo escenario de las inmunodeficiencias primarias y el rol del inmunólogo clínico en la consulta especializada. *An Pediatr.* 2019; Disponible online: DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.09.006
- García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:81-92
- Kahr W, Pluthero F, Elkadri A, Warner N, Drobac M, Chen C, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun.* 2017; 8: 1-14
- Kuijpers TW, Tool AT, Bijl I, Boer M, Houdt M, Cuyper I, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 273-277
- Volpi S, Cicalese M, Tuijnemburg P, Tool AT, Cuadrado E, Abu-Halaweh M, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 2296-2299
- Somech R, Lev A, Lee Y, Simon A, Barel O, Schiby G, et al. Disruption of thrombocyte and T Lymphocyte development by a mutation in ARPC1B. *J. Immunol.* 2017; 199: 4036-4045
- Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese M, Pfajfer L, Barzhaghi F, Scala S. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood.* 2018; 132: 2362-2374
- Randzavola L, Strege K, Juzans M, Asano Y, Stinchcombe J, Gawden-Bone C. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest.* 2019; 129: 5600-5614