

# Utilidad de la Determinación de CD25 Soluble en Pacientes con sospecha de Síndrome de Activación Macrófágica

EVELYN NÚÑEZ C<sup>(1)</sup>, JORGE ROJAS R<sup>(2,3)</sup>, FELIPE YAGNAM R<sup>(3,4)</sup>, FELIPE FALCON B<sup>(5)</sup>,

XIMENA NORAMBUENA R<sup>(6)</sup>, ARNOLDO QUEZADA L<sup>(3,7)</sup>

1.Pediatra Reumatóloga, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

2.Inmunólogo, Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile

3.Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

4.Pediatra Intensivista

5.Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Centro, Facultad de Medicina Universidad de Chile

6.Pediatra Reumatóloga, Hospital Dr. Exequiel González Cortés

7.Pediatra Inmunólogo

## Palabras clave:

CD25 soluble

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Lupus eritematoso sistémico pediátrico

receptor de interleucina-2 soluble

Síndrome de activación macrofágica

## RESUMEN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) presenta criterios clínicos y de laboratorio establecidos. Presentamos el caso de un adolescente varón con debut de Lupus eritematoso generalizado pediátrico grave, donde su manifestación principal fue un SAM y el receptor de interleucina 2 soluble en suero (IL-2rs) o CD25 soluble (CD25s) aumentado resultó clave en la confirmación diagnóstica, en el tratamiento y pronóstico de su enfermedad. Sin embargo, este receptor de citocinas no se mide habitualmente en la práctica clínica.

***Usefulness of the determination of soluble CD25 in patients with suspected macrophage activation syndrome***

## Keywords:

soluble CD25

hemophagocytic lymph histiocytosis

pediatric systemic lupus erythematosus

soluble interleukin 2 receptor

macrophage activation syndrome

## SUMMARY

*Macrophage activation syndrome (MAS) presents established clinical and laboratory criteria. We present the case of a male adolescent with the onset of severe pediatric systemic Lupus erythematosus, manifested mainly by MAS and how a laboratory marker, serum soluble interleukin-2 receptor (IL-2rs) or altered soluble CD25(CD25s), played a key role in treatment and prognosis of the disease. However, this cytokine receptor is rarely measured in clinical practice.*

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Financiamiento:** este manuscrito no cuenta con financiamiento

**Correspondencia:** Dr. Arnoldo Quezada L.

Real Audiencia 1240 Dpto. 404. San Miguel, Santiago, Chile. arnoldoql@gmail.com

## Introducción

El SAM es una forma de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria caracterizada por una activación excesiva de linfocitos T y macrófagos originando una producción masiva de citoquinas <sup>(1,2)</sup>. Es una complicación potencialmente mortal, presentándose entre un 8% a 22% en pacientes pediátricos con patologías autoinmunes <sup>(3,4)</sup> y 10-22% en Lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) <sup>(5,6)</sup>. Existen pautas diagnósticas de HLH <sup>(1,5)</sup> con criterios clínicos y de laboratorio que incluyen al CD25 receptor soluble de interleucina-2 (sIL-2r, CD25s, cadena alfa del complejo receptor de IL-2) con valores  $\geq 2400$  U/mL <sup>(7)</sup>. Un diagnóstico precoz e inicio rápido de inmunosupresión es esencial para el tratamiento eficaz y pronóstico favorable, aunque su determinación no siempre es considerada en la práctica clínica.

## Caso clínico

Varón, 11 años sin antecedentes mórbidos, con cuadro de tres semanas de evolución de poliartralgias, tos no productiva, fiebre de 10 días y compromiso de estado general. Hospitalizado para estudio destacando: hemoglobina (Hb) 8.4 g/dL, leucocitos  $1.900 \times \text{mm}^3$ , linfocitos 76%, segmentados 24%, plaquetas  $106.000 \times \text{mm}^3$ , proteína C reactiva (PCR) 8.09 mg/dL, procalcitonina  $<0.15$  ng/mL, la radiografía de tórax mostró derrame pleural derecho y la ecografía de tórax reveló abundante líquido, sin organización. Se inició tratamiento con cefotaxima y clindamicina por sospecha de neumonía adquirida en la comunidad,

sin embargo, a las 72 horas persistió febril y con disnea. Se realizó TAC de tórax, demostrando derrame pleural bilateral y múltiples adenopatías mediastínicas. Se sospechó trastorno linfoproliferativo y se derivó a hospital terciario.

Ingresó a unidad de paciente crítico, febril con insuficiencia respiratoria, requiriendo ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Persistió con anemia (Hb 7.4 g/dL), leucopenia, trombocitopenia, VHS 85 mm/hr y PCR 75 mg/L. Ecografía abdominal mostró hepatomegalia leve sin lesiones focales, riñones normales y escaso líquido peritoneal. Dos días después se observó exantema maculopapular extenso en zona centro facial y extremidades inferiores, sospechándose reacción adversa a antibioticoterapia, por lo que se cambió esquema a cloxacilina, ceftazidima y amikacina. Evolucionó hipotensivo, requiriendo uso de drogas vasoactivas, con aumento del derrame pleural, se realizó nueva toracocentesis, debiendo ser intubado. Por aumento de creatinina hasta 1,94 mg/dL y oliguria, se inició terapia de reemplazo renal continua por seis días. El mielograma no demostró blastos, fue concordante con proceso inflamatorio, sin hemofagocitosis. Evaluado por Inmunoreumatología persistía con leucopenia con linfopenia, anemia, trombocitopenia, serositis, compromiso cutáneo con exantema malar y compromiso renal se planteó LESP, y debido al rápido deterioro, persistencia de la fiebre y citopenias, se sospechó HLH secundario a pesar de no observarse hemofagocitos en mielograma. En la Tabla 1 se detalla el estudio infectológico y sus resultados.

**Tabla 1. Estudio infectológico**

ESTUDIO INFECTOLÓGICO			
Hemocultivos 2 set: resultado negativo	Serología VEB: IgG 26.1 UI/mL IgM $> 10$ UI/mL	Serología CMV: IgG: 28,6 UI/mL IgM: 2,7 UI/mL	PCR CMV: negativo
Cuantiferon TB GOLD: resultado negativo	Baciloscopía secreción traqueal: negativo	Cultivo de Koch secreción traqueal: negativo	ELISA VIH: no reactivo
PCR M. tuberculosis líquido pleural: negativo.	Líquido pleural: Glucosa 43 mg/dL, Proteínas 41 mg/dL, LDH 321 UI, pH 7,23, Amilasa 25 mg/dL, ADA 27 U/L, Recuento de leucocitos: 200 células, 75% MN		

Se confirmó LESp con ANA 1/1.280 patrón homogéneo; Anticuerpo Anti-DNA positivo 34,8 U/ml; ENA: Positivo Anti-SM; C3 19 mg/dL; C4 3 mg/dL; Ferritina 37.318 ng/mL; triglicéridos 436 mg/dL. Al contar con 4 de 5 criterios de HLH secundario y sin disponibilidad de determinar actividad de células NK, se solicitó CD25s (sIL-2R), con resultado de 3.879 U/ml apoyando el diagnóstico de SAM en contexto de lupus grave. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis inmunomoduladora más 3 bolos de metilprednisolona 1 g intravenoso cada 24 hrs. Se solicitó PCR para virus Epstein Barr (VEB) con resultado 1.320.000 copias/mL. Considerando la refractariedad a tratamiento inicial se administró terapia biológica con anti-CD20 (Rituximab) 375 mg/m<sup>2</sup> cada 7 días por 4 dosis. A las 72 horas de la primera dosis, evolucionó afebril, disminuyeron los parámetros inflamatorios y los requerimientos de oxígeno. Se logró extubar con resolución de HLH secundario. Posteriormente la biopsia renal reveló glomerulonefritis lúpica proliferativa mesangial clase IIA. Evolucionó favorablemente sin compromiso de función renal. Se indicó Micofenolato mofetil 1 g oral cada 12 horas e hidroxicloroquina oral 300 mg/día.

## Discusión

Este enfermo tiene varias particularidades que ameritan ser destacadas. Es un varón adolescente, sin antecedentes mórbidos que inició su cuadro con un síndrome febril sin foco, al que se agregó compromiso multisistémico que permitió confirmar el diagnóstico de LESp. La evolución tórpida llevó a la sospecha de un SAM como complicación que también fue posible confirmar y en el estudio se pesquisó además una probable infección por virus de Epstein-Barr al que se puede atribuir un papel como desencadenante.

En una serie retrospectiva de 34 pacientes diagnosticados con LESp y SAM, cerca del 10% de los enfermos con Lupus pediátrico presentaron en su debut SAM y la mortalidad general fue de 11.8% <sup>(8)</sup>. El autor indica que lo más probable es que este cuadro se desarrolle en forma concomitante con el diagnóstico de LESp, conclusión aplicable en el caso aquí presentado.

Para el diagnóstico de HLH existen diversos criterios, los más frecuentemente utilizados son HLH 2004 <sup>(5)</sup>, criterios preliminares <sup>(9)</sup> y más recientes que incluyen el CD25s <sup>(1)</sup>. Un estudio prospectivo reciente realizado en

33 enfermos que incluyeron 7 casos de LESp comparó 4 criterios utilizados para enfermedades reumatólogicas y concluyó que los criterios propuestos por Parodi *et al.* <sup>(9)</sup> resultaban efectivos para el diagnóstico del 94.7% de los enfermos con LES complicado con SAM <sup>(10)</sup>.

La interleucina 2 (IL-2) se descubrió en 1976, inicialmente llamada factor de crecimiento de células T (TCGF) por sus efectos estimulantes sobre el factor activador de linfocitos <sup>(11)</sup>. El receptor de IL-2 tiene tres subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La subunidad  $\alpha$  se expresa después de la activación celular. El IL-2 $\alpha$ , conocido como CD25, en conjunto con IL-2 $\beta$  (conocido como CD122) forma una molécula de señalización heterodímera que afecta el ciclo celular a través de fosforilación cruzada de residuos de tirosina quinasa en JAK1 y JAK3. El receptor de IL-2 es una proteína que se separa de la proteína IL-2 $\alpha$  una vez activadas las células T, de este modo es un marcador de estimulación de linfocitos, pero también se expresa en linfocitos B activados, monocitos y células dendríticas. Este marcador presenta sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% para IL2rs  $\geq$  2400 U/mL para el diagnóstico según datos del estudio de 152 casos pediátricos <sup>(7)</sup>. Según los autores de una revisión de 102 casos de SAM/HLH que incluyó dos enfermas adolescentes con LES acumulados en un período de 20 años demostró que los nuevos marcadores como IL2rs pueden ser claves para el diagnóstico <sup>(12)</sup>. Este marcador ha sido considerado un marcador frecuente de LES activo <sup>(13)</sup>, además otro estudio reciente confirma su utilidad para pesquisa de SAM, tiene correlación significativa con leucopenia, trombocitopenia, SLEDAI, C3, ANA y anti-DNA en enfermos lúpicos y está significativamente correlacionado con marcadores de SAM <sup>(14)</sup>.

Aunque se considera importante, en especial en SAM, este receptor de citocinas no se determina habitualmente en la práctica clínica y su determinación es de reciente implementación en nuestro país, otorgando una nueva herramienta de apoyo diagnóstico especialmente en casos donde el mielograma no muestra actividad hemofagocítica. De acuerdo con las guías clínicas preliminares para el diagnóstico de LESp complicado por SAM, el mielograma para evidenciar la hemofagocitosis en macrófagos puede ser necesaria solo en casos dudosos <sup>(1)</sup>. En este caso de un varón adolescente con un cuadro subagudo de evolución tórpida el CD25s fue una alternativa que marcó la diferencia en un ajuste de la conducta terapéutica sumado a la determinación de infección por virus

Epstein Barr (VEB) por lo que se realizaron intervenciones que cambiaron favorablemente la evolución clínica del paciente. Una publicación que estudió 24 casos de síndromes hemofagocíticos reactivos encontró 11 casos desencadenados por infecciones y 4 de ellos por VEB y en 1 enfermo con LES fue la primera manifestación de SAM<sup>(15)</sup>. Una revisión sobre la asociación de infección por VEB y HLH concluyó que LES y enfermedad de Kawasaki tienen alto riesgo y que el reconocimiento temprano y el tratamiento dirigido son fundamentales para la sobrevida de estos enfermos<sup>(16)</sup>.

Existen pocos reportes de SAM como manifestación inicial de LESp. Según una revisión de la literatura hasta 2015 se habían reportado 26 casos, indicando que en LESp era una entidad emergente y subdiagnosticada al igual que la incidencia de SAM como complicación de LES sería subestimada entre 0.9 y 4.6%<sup>(17)</sup>. Otra revisión confirma esta incidencia, evalúa la mortalidad entre 8 a 22%, y afirma que se han reportado menos de 20 casos de LESp que se inician como SAM, insistiendo en el subdiagnóstico, en la importancia del diagnóstico temprano para evitar el desenlace fatal y en la necesidad de validar los criterios en edad pediátrica<sup>(18)</sup>. Un reporte de 2 casos incluida una adolescente con SAM como manifestación inicial de LES destaca que la fiebre prolongada no asociada a infección y sin respuesta a tratamiento antimicrobiano serían elementos clínicos de sospecha útiles<sup>(19)</sup>.

La serie más numerosa incluyó 403 enfermos con LESp de los cuales 38(9%) presentaron SAM y en 10% el SAM fue la manifestación inicial; al comparar los casos con y sin SAM, los primeros tuvieron mayor mortalidad (5% vs.0.2%), señalando que la mortalidad reportada para SAM complicando LESp se ha situada entre 10 y 22%. Destaca, además, que la mayoría de los casos correspondieron a mujeres (79%) y que la positividad de hemofagocitos en médula ósea sólo se obtuvo en un tercio de los casos a pesar de búsqueda insistente<sup>(20)</sup>.

Otro estudio con 121 casos comparó enfermos con SAM asociado a artritis idiopática juvenil con pacientes con SAM asociado a LESp y concluyó que los enfermos con LESp de base requirieron mayor soporte sistémico como cuidados intensivos y ventilación mecánica, además presentaron mayor disfunción cardiovascular destacando que el tratamiento debe ser diferente según la enfermedad reumatólogica<sup>(21)</sup>.

## Conclusiones

Se presenta el caso clínico de un adolescente varón que debuta con un LESp asociado a SAM probablemente desencadenado por una infección por VEB donde el análisis ponderado de los elementos clínicos y de laboratorio permitieron primero fundamentar el diagnóstico de LES y luego por la evolución tórpida se sospechó y confirmó el SAM con el apoyo del resultado elevado del marcador IL-2rs. La implementación oportuna de medidas terapéuticas apropiadas logró una evolución exitosa. La literatura disponible consultada señala que esta situación clínica ha sido escasamente reportada, más aún si se considera el género masculino y el SAM como manifestación inicial de LES.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1043-53. doi:10.1586/1744666X.2015.1058159.
2. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Sep;22(5):561-6. doi:10.1097/01.bor.0000381996.69261.71
3. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001 Nov;85(5):421-6. doi:10.1136/adc.85.5.421.
4. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs.* 2020;22:29-44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1.
5. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31. doi:10.1002/pbc.21039.
6. Lambotte O, Khellaaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2006 May;85(3):169-82. doi:10.1097/01.md.0000224708.62510.d1.
7. Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M et al. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. *Ann Hematol.* 2017 Aug;96(8):1241-51. doi:10.1007/s00277-017-2993-y.
8. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, Gürkük F, Özén S. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2016 Oct;36(10):1421-9. doi:10.1007/s00296-016-3545-9.

9. Parodi A, Davì S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S et al. Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3388-99. doi:10.1002/art.24883.
10. Naveen R, Jain A, Muhammed H, Gupta L, Misra DP, Lawrence A, Agarwal V, Misra R, Aggarwal A. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of similarities and dissimilarities. *Rheumatol Int.* 2021 Mar;41(3):625-31. doi:10.1007/s00296-020-04763-6.
11. Olejniczak K, Kasprzak A. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases--a review. *Med Sci Monit.* 2008 Oct;14(10):RA179-89. PMID: 18830208.
12. Lin CI, Yu HH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2012;31:1223-30. doi:10.1007/s10067-012-1998-0
13. Gerstein M, Borgia RE, Dominguez D, Feldman BM, Liao F, Levy D, Ng L, Abdelhaleem M, Silverman ED, Hiraki LT. Predicting macrophage activation syndrome (MAS) in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) patients at diagnosis. *J Rheumatol.* 2020 Dec 1:jrheum.200292. doi:10.3899/jrheum.200292.
14. Almutairi N, Aljaser A, Almutairi A, Alshaikh M, Eldali A, Al-Mayouf SM. Utility of serum ferritin and soluble interleukin-2 receptor as markers of disease activity in childhood systemic lupus erythematosus. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Sep;7(3):112-5. doi:10.1016/j.ijpam.2019.07.007.
15. Stephan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Nov;40(11):1285-92. doi:10.1093/rheumatology/40.11.1285.
16. Marsh RA. Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 2018;8:1902. doi:10.3389/fimmu.2017.01902
17. Granata G, Didona D, Stifano G, Feola A, Granata M. Macrophage activation syndrome as onset of systemic lupus erythematosus: a case report and a review of the literature. *Case Rep Med* 2015:294041. doi:10.1155/2015/294041
18. Alkoh A, Hanafi I, Khalil B. Macrophage Activation Syndrome: A Report of Two Cases and a Literature Review. *Case Rep Rheumatol.* 2017;2017:5304180. doi:10.1155/2017/5304180.
19. Egües Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Alidasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2013;10:321-24.
20. Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):616-24. 10.1002/art.40417.
21. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV et al., Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4135-42. doi:10.1002/art.34661.