



CIENCIA E INNOVACIÓN EN
SALUD

Macrophagic activation syndrome as a complication of systemic juvenile idiopathic arthritis: A case report

Síndrome de activación macrofágica como complicación de una artritis idiopática juvenil de tipo sistémico: Reporte de un caso

Ornella Ruiz¹, Carlos Gallón², Tatiana González²

¹E.S.E. Hospital Niño Jesús de Barranquilla, Colombia.

²Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.

Submitted 18 Jul 2017

Accepted 10 Aug 2017

Published 11 Dec 2017

Editor in chief

Isaac Kuzmar,
editor@revcis.com

Academic editor

Rafael Bocanegra

Corresponding author

Ornella Ruiz,
ornella.ruiz@hotmail.com

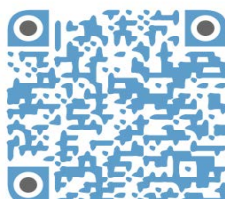
DOI 10.17081/
innosa.4.2.2630



2017 Ruiz et al.

Distributed under
Creative Commons CC-
BY 4.0

OPEN ACCESS



ABSTRACT

Background: Macrophagic activation syndrome (MAS) may appear as a complication in patients with rheumatic diseases, it has been more frequently associated with the systemic form of juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus.

Case report: We present the case of a school-aged patient, who debuted with MAS as a complication of juvenile systemic idiopathic arthritis, refractory to conventional treatments and with an adequate response to biological therapy.

Discussion: MAS is a life-threatening autoinflammatory disorder, characterized by the activation of the intracellular inflammasome with proliferation of T lymphocytes and the mononuclear phagocytic system, and hyperproduction of inflammatory prostaglandins such as IL 1, IL 6 and IL 18; its diagnosis is based on a combination of clinical signs and biochemical and histological abnormalities.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de activación macrofágica (SAM), puede aparecer como complicación en pacientes con enfermedades reumáticas, se ha asociado con mayor frecuencia a la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil y al lupus eritematoso sistémico

Caso Clínico: Se presenta el caso de un paciente en edad escolar, quien debuto con SAM como complicación de una artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), refractario a los tratamientos convencionales y con adecuada respuesta a terapia biológica.

Discusión: el SAM se trata de un trastorno autoinflamatorio potencialmente mortal, caracterizado por la activación del inflammasoma intracelular con proliferación de linfocitos T y del sistema fagocítico mononuclear e hiperproducción de prostaglandinas inflamatorias como IL 1, IL 6 e IL 18; su diagnóstico está basado en una combinación de signos clínicos y anomalías bioquímicas e histológicas.

Keywords: Macrophage activation syndrome; inflammation; arthritis juvenile.

Palabras clave: Síndrome de activación macrofágica; inflamación; artritis juvenil.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave y potencialmente fatal de las enfermedades reumáticas, que se observa con más frecuencia en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) (*Grom &Passo, 1996*), el lupus eritematoso sistémico (*Parodi, Davi, Pringe, Pistorio, Ruperto, Magni-Manzoni, et al. 2009*) y la enfermedad de Kawasaki (*Latino, Manlhiot, Yeung, Chahal, McCrindle, 2010*), sin embargo, también se ha asociado a los síndromes de fiebre periódica (*Rossi-Semerano, Hermeziu, Fabre, Kone-Paut, 2011*) y a algunos procesos infecciosos. Puede corresponder a una complicación de una enfermedad de base conocida, a un proceso infeccioso o incluso en respuesta al uso o suspensión abrupta de medicamentos antirreumáticos.

Los pacientes presentan fiebre alta no remitente, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática, encefalopatía, anomalías de la coagulación y un aumento brusco de los niveles de ferritina (*Ravelli, Grom, Behrens, Cron, 2012*). El diagnóstico se confirma con los criterios clínicos y de laboratorio y/o con el aspirado de médula ósea, donde se evidencian infiltrados de macrófagos morfológicamente benignos, con actividad hemofagocítica (*Ravelli et al., 2012*).

II. CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 6 años de edad, natural y procedente de San Andrés Islas, previamente sano, sin reporte de antecedentes patológicos ni familiares de importancia, quien es remitido a la ciudad de Barranquilla, por cuadro clínico de 5 meses de evolución, consistente en fiebre cuantificada ($>38.5^{\circ}\text{C}$) de inicio insidioso, intermitente, depredominio vespertino, que cede con antipiréticos comunes (acetaminofén, dipirona), acompañado de exantema evanescente, que desaparece con la normalización de la temperatura y artralgias ocasionales; la madre espectro (Ceftriaxona). Paraclínicos iniciales con evidencia de leucocitosis y neutrofilia, con elevación de reactantes de fase aguda. Radiografía de tórax con evidencia de opacidades intersticiales bilaterales sin consolidaciones. Durante su estancia, tiene evolución tórpida, con deterioro clínico y hemodinámico, persiste febril, dificultad respiratoria (taquipnea) y signos de respuesta inflamatoria sistémica. En radiografía de control, se detecta borramiento de ángulos costofrénicos bilaterales, por derrame pleural paraneumónico, deciden rotar antibiótico a meropenem/vancomicina y remiten a centro de tercer nivel para valoración multidisciplinaria, ante sospecha de sepsis de origen pulmonar.

Valorado por pediatría y neumología pediátrica quienes consideran neumonía con derrame pleural, se continúa antibioticoterapia instaurada. Ecografía pleural evidencia derrame pleural bilateral de tipo seroso no puncionable. Posteriormente presenta deterioro clínico y hemodinámico, aumento de dificultad respiratoria, edemas generalizados y alteración del estado de conciencia, dado por somnolencia y estado confusional, por lo cual, es trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátrica, donde ingresa con requerimientos de oxígeno suplementario a alto flujo (sistema venturi 0.50), taquicárdico, taquipneico, normotenso, febril, edematizado, somnoliento. Al examen físico, adenomegalias cervicales y axilares <2 cm de diámetro; movilización de secreciones a nivel pulmonar y disminución de murmullo vesicular bibasal, con polipnea. A nivel abdominal, con evidencia de hepatoesplenomegalia, edema de pared abdominal; en miembros inferiores con edema grado II. Hemocultivos x 2 negativos, urocultivo negativo. Electroforesis de hemoglobina: Hb A1 96.3%, Hb A2: 3.7%.

Se realiza serología para dengue, leptospira, virus de epstein barr y citomegalovirus negativos. Antígenos febriles y hemoparásitos negativos. VIH, VDRL no reactivos; BK seriado de esputo negativo; antígeno de superficie para Hepatitis B y anticuerpos Hepatitis C no reactivos. C3, C4 e inmunoglobulinas normales. Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, antifosfolípicos, anticardiolipinas y anticitoplasma del neutrófilo negativos. Se considera cuadro de base compatible con artritis idiopática juvenil sistémica. Se solicitaron paraclínicos control ([Tabla 1](#)), con evidencia de leucocitosis que progresa a leucopenia, anemia, caída abrupta de las plaquetas, elevación de reactantes de fase aguda, aumento de transaminasas, función renal normal, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, y alteración en pruebas de coagulación, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia.

Estudios imagenológicos: ecografía abdominal que evidenciaba hepatoesplenomegalia, con escaso líquido libre en cavidad. TAC de tórax con hallazgo de proceso neumónico de lóbulos inferiores y pequeño derrame pleural basal bilateral. Se solicita evaluación por Reumatología pediátrica, quien considera AIJ sistémica complicada con SAM y solicita evaluación por hematología para descartar proceso neoplásico oculto Vs SAM por pancitopenia en paciente con síndrome febril prolongado. Aspirado de médula ósea, descarta malignidad; elevación en población monocítica 20.5%, sin presencia de hemofagocitos ni hallazgo de blastos. Inmunohistoquímica negativa para leucemia, por lo cual se descarta patología hematológica en el momento.

Se confirmó el diagnóstico de SAM, secundario a artritis idiopática juvenil sistémica. Se iniciaron pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante 3 días, sin embargo persistencia de alzas térmicas y deterioro neurológico, presenta crisis epilépticas, que progresan a estatus y amerita asistencia ventilatoria mecánica, con manejo antiepiléptico. Reumatología indica continuar con corticoides orales y ciclosporina oral, sin embargo, la respuesta no fue la esperada y el paciente persiste con datos de coagulopatía (coagulación intravascular diseminada); por lo que se inicia perfusión con inmunoglobulina endovenosa a 1 gr/kg/día x 2 días sin respuesta clínica, ante lo cual se indica plasmaféresis x 3 ciclos con mejoría de picos febriles y aumento de recuentos celulares en el hemograma, se traslada a hospitalización, donde a las 72 horas reaparecen los picos febriles y nuevamente pancitopenia en presencia de hemocultivo positivo para germen Gram negativo (*Klebsiella pneumoniae*), por lo cual se considera sepsis nosocomial y se reinicia manejo antibiótico sin respuesta, persisten alzas térmicas hasta de 41°C y deterioro del estado general. Tras 7 días de antibióticos y hemocultivos de control negativos, con fiebre y pancitopenia persistentes se considera SAM activo y se traslada nuevamente a UCIP, se ordena terapia biológica con anti IL1 idealmente Anakinra (no disponible en Colombia), la única opción disponible en el país es Canakinumab, pero su autorización es tardía; ante la refractariedad del paciente a todas las líneas terapéuticas y la falta de disponibilidad de medicamentos se decide iniciar anti IL-6 (Tocilizumab) con mejoría inmediata, desaparición de picos febriles, recuperación del estado general, normalización de recuentos celulares, por lo cual se traslada nuevamente a hospitalización donde se administra una segunda dosis de Tocilizumab a las 2 semanas y continua manejo con ciclosporina más esteroides orales. Egresada afebril, sin artritis evidentes y paraclínicos normales, con orden de tratamiento ambulatorio con anti IL-1 (Canakinumab) para mantenimiento por AIJ sistémica con predominio de manifestaciones sistémicas y SAM controlado.

PARACLINICOS	Día 1 (26/12/16)	Día 5 (31/12/16)	Día 10 (5/01/17)	Día 13 (8/01/17)	Día 19 (14/01/17)	Día 24 (19/01/17)
Leucocitos (mm ³)	14060	10350	13290	21480	3210	6440
Neutrófilos (%)	92.4	72	72.3	69.5	90.1	72.9
Linfocitos (%)	5.3	20.1	11.9	18.2	8.7	24.3
Hemoglobina (g/dl)	6.7	9.1	9	7.2	10.8	10.4
Hematocrito (%)	21.3	21.6	27.2	22.6	30.1	30.5
Plaquetas (mm ³)	193.000	57.000	121.000	285.000	75.000	150.000
Glicemia (mg/dl)		138	89	109	86	
TP/TTP (seg)	17.9/54.4	16.9/39.1	12.1/30	12.7/35.3	13.4/34.6	13/30
Calcio/Cloro (mg/l)		0.9/101.8	0.83/1.06	0.82/106.4	0.96/101.8	
Sodio/Potasio (meq/l)		134/3.9	146/4	150/3.6	138/2.9	
Creatinina/BUN (mg/dl)	0.58/	0.43/21.6	0.11/10.8	0.47/3.7	0.28/11.8	
GPT/GOT (U/l)	152/750	443/2228	210/117	125/67	40/50	
Albúmina (g/dl)		2	2.1	2.7		
Lactato (mmol/l)		1.07		2.1	3.47	
Fibrinógeno (g/l)/Dímero D (mcg/ml)	1.75/>5.00 0	0.96/>5.00 0	1.13/5.00 0	0.87		1.88
PCR (mg/l)	37.45	19.2	5.65	8.4	26.6	
Ferritina (ng/ml)		>2.000				
Factor reumatoide		Negativo				
Colesterol total / LDL (mg/dl)		>300/186				
Triglicéridos (mg/dl)		553				<150
VSG (mm/h)	>20	<10				10
Temperatura (°C)		39.41	37-38	38-39	38-42	37

Tabla 1. Tabla de temporalidad de paraclínicos y temperatura. Datos obtenidos de historia clínica.

III. DISCUSIÓN

El SAM es una complicación grave de las enfermedades reumáticas infantiles, causado por la excesiva activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos. La etiología de este síndrome no se conoce por completo; sin embargo, se considera que se desarrolla debido a una alteración en la regulación inmunológica, que contribuye a la falta de control de una respuesta inflamatoria exagerada (*Avcin, Tse, Schneider, Ngan, Silverman, 2006*), generando la proliferación de células T activadas y macrófagos, inmunológicamente activos.

Una teoría para el desarrollo de SAM implica defectos en las células T y en la citotoxicidad de las células NK con activación disregulada de los CD8 +, histiocitos y macrófagos (*Deane, Selmi, Teuber, Gershwin, 2010*). La activación sostenida de estas células presentadoras de antígeno (CPA) conduce a una tormenta de citoquinas, con sobreproducción de IFN γ , IL-1, IL-6, IL-18 y TNF α , que amplifican adicionalmente la respuesta inflamatoria (*Usmani, Woda, Newburger, 2013*). La incontrolada expansión de las células T y macrófagos, se ha relacionado también con la disminución de las células NK y función de las células T citotóxicas, resaltando la alteración en la regulación de la función citolítica de ciertas respuestas inmunes. Normalmente, las células citotóxicas inducen apoptosis de células infectadas con microorganismos intracelulares o células sometidas a transformación maligna. En algunas circunstancias, las células citotóxicas también pueden participar directamente en la inducción de apoptosis de macrófagos activados y células T durante la fase de contracción de la respuesta inmune, por lo que se ha propuesto como causa de esta patología, la incapacidad para inducir la apoptosis debido a la disfunción citotóxica,

que conduce a una expansión prolongada de las células T y macrófagos y a la producción de citoquinas pro-inflamatorias ([Schulert & Grom, 2014](#)). Por su parte, el IFN γ es uno de los actores claves en el SAM al promover un circuito de retroalimentación positiva con expansión continua de CPA, lo que conduce a la infiltración tisular por linfocitos T y macrófagos, característica del síndrome, manifestado clínicamente como fiebre, citopenias, disfunción hepática, neurológica y coagulopatía ([Schulert & Grom, 2015](#)). El SAM también puede ser desencadenado por infecciones o suspensión en los medicamentos durante el curso de una enfermedad reumática primaria ([Stephan, Kone-Paut, Galambrun, Mouy, Bader-Meunier, Prieur, 2001](#)).

Teniendo en cuenta su parecido clínico e histopatológico con el grupo de trastornos histiocíticos conocidos colectivamente como linfocitosis hemofagocítica (HLH), actualmente el SAM se clasifica entre las formas secundarias, o adquiridas del mismo ([Tabla 2](#)) ([Athreya, 2012](#); [Kumakura, 2005](#)).

Epidemiológicamente, se ha descrito que el SAM como complicación en niños con enfermedades reumáticas, puede desarrollarse durante el debut de la enfermedad o en los períodos de recaídas ([Stephan et al., 2001](#)). Aproximadamente, el 10% de los pacientes con SAM secundario a AIJs debutarán con manifestaciones clínicas del síndrome ([Cuende, Vesga, Perez, Ardanaz, Guinea, 2001](#)), mientras que de un 30-40% cursarán subclínicos ([Ravelli, 2012](#)).

Teniendo en cuenta la severidad de esta patología, con mortalidad hasta del 30% de casos, es fundamental el reconocimiento inmediato de sus características clínicas y de laboratorio, así como la intervención terapéutica adecuada inmediata. Sin embargo, el diagnóstico de SAM suele ser difícil, en especial porque puede confundirse con los síndromes sépticos; de hecho el SAM puede estar asociado con infecciones por patógenos intracelulares. En adición, el reconocimiento de las formas subclínicas, principalmente en la AIJs ([Behrens, Beukelman, Paessler, Cron, 2007](#)), subraya la importancia de establecer criterios lo suficientemente sensibles para distinguir SAM del debut de la enfermedad de base, lo cual es crítico para establecer el enfoque terapéutico apropiado ([Ravelli, 2012](#)).

En la [tabla 3](#) se describen las principales características clínicas, de laboratorio y patológicas de la AIJs complicada con SAM. Por su parte, el consenso internacional de SAM, estableció en el año 2014, los criterios de clasificación en el contexto de la AIJs ([Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ, 2015](#)), como se muestra en la [tabla 4](#). La demostración de la hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea NO es indispensable para el diagnóstico. Puesto que se ha observado el síndrome clínico sin hemofagocitosis y ésta no siempre es demostrable en las etapas iniciales de la enfermedad ([Gupta, Tyrrell, Valani, Benseler, Weitzman, Abdelhaleem, 2008](#)). En nuestro caso clínico, es posible observar el cumplimiento de la mayoría de los criterios clínicos (fiebre alta no remitente, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, disfunción de sistema nervioso central) y paraclínicos (citopenias, alteración de pruebas de función hepática, coagulopatía, disminución de la velocidad de sedimentación globular en forma abrupta, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia), con datos poco específicos en el aspirado medular, excepto por la proliferación de la serie monocítica en un 20% en concordancia con lo publicado en la literatura mundial.

Con respecto al tratamiento, y teniendo en cuenta la alta tasa de mortalidad de esta patología; es preciso el control oportuno del proceso inflamatorio sistémico, por lo que se utilizan altas dosis de esteroides ([Raveli et. al, 2012](#); [Hadchouel, Prieur, Griscelli, 1985](#)). Adicionalmente, se han utilizado inmunosupresores (ciclosporina o ciclofosfamida) ([Stephan et al., 2001](#); [Wallace & Sherry, 1997](#))

como ahorradores de esteroides y para el control de la enfermedad. En casos refractarios se han utilizado infusiones de inmunoglobulina IV (*Emmenegger, Frey, Reimers, Fux, Semela, Cottagnoud, Spaeth, Neftel, 2001*), globulina anti timocito (*Coca, Bundy, Marston, Huggins, Looney, 2009*) o plasmaféresis para remoción de citoquinas proinflamatorias; en última instancia ante la falla terapéutica puede utilizarse terapia biológica para controlar las manifestaciones sistémicas y articulares con anti IL-1 (anakinra) o anti IL-6 (*Ravelli et.al, 2012; SchulertGS & Grom, 2014; Aeberli, Oertle, Mauron, Reichenbach, Jordi, Villiger, 2002*). Sin embargo, existen reportes de SAM que se desarrollan durante el tratamiento con inhibidores de TNF, IL-1 o IL-6, inducidos por infecciones, recaídas de la enfermedad de base (*Janka, 1983*) o suspensión abrupta de los medicamentos, inclusive hay reportes de leucopenia y linfopenia tras la administración de anti IL-6 (tocilizumab), por lo cual se sospecha que podría enmascarar el SAM (*SchulertGS & Grom, 2014*).

Nuestro paciente ameritó un amplio arsenal terapéutico (esteroides, ciclosporina, Inmunoglobulina endovenosa, plasmaféresis) sin respuesta clínica adecuada. Por persistencia del SAM y ante la limitante de la NO disponibilidad en Colombia de Anti IL-1 endovenoso se utilizó anti IL-6 lográndose el control de la enfermedad de base y su complicación hasta el momento; al egreso se ordenó continuar terapia biológica con anti IL-1 por el predominio de manifestaciones sistémicas, sin artritis activa.

Clasificación: formas de síndrome hemofagocítico (kumakura 2005)
Primaria Linfocitosis hemofagocítica familiar (con sus cuatro subtipos: LHHF 1- 4)
Secundarias Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral • Síndrome hemofagocítico asociado a infección bacteriana • Síndrome hemofagocítico asociado a parasitosis • Síndrome hemofagocítico asociado a infección fúngica Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades autoinmunes Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades malignas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma
Otros Síndrome hemofagocítico asociado a medicación
LHHF: Linfocitosis hemofagocítica familiar.

Tabla 2. Clasificación: formas de síndrome hemofagocítico. Adaptado de Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. InternMed. 2005; 44:278-80.

Características clínicas, de laboratorio y patológicas (SAM)
Clínicas: Fiebre alta no remitente Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatía Hemorragias Disfunción del sistema nervioso central
Laboratorio: Citopenia (en al menos 2 series) Alteración de pruebas de función hepática (aumento de transaminasas) Coagulopatía (hipofibrinogenemia) Disminución de la velocidad de sedimentación globular en forma abrupta Hipertrigliceridemia Hiponatremia Hipoalbuminemia Hiperferritinemia Elevación de sCD25 y sCD163
Histopatológicos: Hemofagocitosis macrófaga en la médula ósea Aumento de la tinción CD163 de la médula ósea

Tabla 3. Principales características clínicas, de laboratorio y patológicas del síndrome de macrófago activado. Modificado de Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis,

Criterios de clasificación del SAM en la AIJs
Un paciente febril con AIJs conocida o sospechada, se clasifica como SAM si se cumplen los siguientes criterios:
Nivel de ferritina mayor de 684 ng/mL y al menos 2 de los siguientes:
Recuento de plaquetas menor o igual a $181 \times 10^3/L$
Nivel de aspartato aminotransferasa mayor de 48 U / L
Nivel de triglicéridos superior a 156 mg/dL
Nivel de fibrinógeno menor o igual a 360 mg/dL

Tabla 4. Criterios de clasificación del SAM en la AIJs. Modificado de Ravelli A, Davis, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. Hematology/oncology clinics of North America. 2015 Oct; 29(5):927-41.

IV. CONCLUSIONES

El SAM se está convirtiendo en una complicación cada vez más reconocida, a veces fatal, de la AIJs. Este síndrome constituye un verdadero reto diagnóstico, toda vez que se deben descartar procesos infecciosos ocultos, neoplásicos y/o reumáticos de base como desencadenantes del cuadro (*Schulert & Grom, 2014*) y por supuesto tener en consideración la posibilidad de SAM para iniciar el abordaje terapéutico adecuado.

El caso presentado constituye un ejemplo de que puede desarrollarse como una complicación en el debut de una enfermedad reumática infantil y, debido a dificultades en el diagnóstico, puede estar asociado con una morbimortalidad significativa. Adicionalmente, nuestro paciente fue refractario al tratamiento inicial, por lo que se procedió finalmente a terapia biológica (*Schulert & Grom, 2014*) para su adecuado control. Es por ello, que resaltamos la importancia no únicamente del diagnóstico oportuno, sino de instituir la terapia específica de forma precoz, a pesar de lo cual el éxito no está asegurado.

REFERENCIAS

- Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. 2002.** Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly.* 27;132(29-30):414-422. PubMed PMID: 12428187. Epub 2002/11/13. eng.
- Athreya BH. 2002.** Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatology.* Mar-Apr;20(2):121-123. PubMed PMID: 12051388. Epub 2002/06/08. eng.
- Avcin T, Tse SM, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. 2006.** Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 148(5):683-686. PubMed PMID: 16737887. Epub 2006/06/02. eng.
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. 2007.** Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 34(5):1133-1138. PubMed PMID: 17343315. Epub 2007/03/09. eng.
- Coca A, Bundy KW, Marston B, Huggins J, Looney RJ. 2009.** Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. *Clinical immunology (Orlando, Fla).*132(1):10-18. PubMed PMID: 19297252. Epub 2009/03/20. eng. DOI 10.1016/j.clim.2009.02.005
- Cuende E, Vesga JC, Perez LB, Ardanaz MT, Guinea J. 2001.** Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 19(6):764-765. PubMed PMID: 11791663. Epub 2002/01/17. eng.
- Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. 2010.** Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 153(2):109-120. PubMed PMID: 20407267. Epub 2010/04/22. eng DOI 10.1159/000312628
- Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, Spaeth PJ, Neftel KA. 2001.** Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol.* 68(1):4-10. PubMed PMID: 11559930. Epub 2001/09/18. eng.
- Grom AA, Passo M. 1996.** Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 129(5):630-632. PubMed PMID: 8917224. Epub 1996/11/01. eng. DOI 10.1002/art.23734
- Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M. 2008.** The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* Sep;51(3):402-404. PubMed PMID: 18523990. Epub 2008/06/05. eng. DOI 10.1002/pbc.21564
- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. 1985.** Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 106(4):561-566. PubMed PMID: 3981309. Epub 1985/04/01. eng.
- Hone N, Donnelly C, Houk JB, Mina R. 2017.** Macrophage Activation Syndrome in Scleroderma. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* *J Clin Rheumatol.* 23(2):120-121. PubMed PMID: 28225516. Epub 2017/02/23. eng. DOI 10.1097/RHU.0000000000000512

- Janka GE. 1983.** Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 140(3):221-230. PubMed PMID: 6354720. Epub 1983/06/01. eng.
- Kumakura S. 2005.** Hemophagocytic syndrome. *Intern Med.* Apr; 44(4):278-280. PubMed PMID: 15897634. Epub 2005/05/18. eng.
- Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. 2010.** Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 32(7):527-531. PubMed PMID: 20485197. Epub 2010/05/21. eng. DOI [10.1097/MPH.0b013e3181dccb4.10.1097/MPH.0b01](https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181dccb4.10.1097/MPH.0b01)
- Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. 2009.** Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 60(11):3388-3399. PubMed PMID: 19877067. Epub 2009/10/31. eng. DOI [10.1002/art.24883](https://doi.org/10.1002/art.24883)
- Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. 2015.** Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 29(5):927-941. PubMed PMID: 26461152. Epub 2015/10/16. eng. DOI [10.1016/j.hoc.2015.06.010](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010)
- Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. 2012.** Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 13(4):289-298. PubMed PMID: 22418018. Epub 2012/03/16. eng. DOI [10.1038/gene.2012.3](https://doi.org/10.1038/gene.2012.3)
- Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, Kone-Paut I. 2011.** Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 63(5):780-783. PubMed PMID: 21557533. Epub 2011/05/11. eng. DOI [10.1002/acr.20418](https://doi.org/10.1002/acr.20418)
- Schulert GS & Grom AA. 2014.** Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 28(2):277-292. PubMed PMID: 24974063. PubMed Central PMCID: PMC4074772. Epub 2014/06/30. eng. DOI [10.1016/j.berh.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.03.002)
- Schulert GS & Grom AA. 2015.** Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med.* 66:145-159. PubMed PMID: 25386930. Epub 2014/11/12. eng. DOI [10.1146/annurev-med-061813-012806](https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806)
- Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. 2001.** Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* Nov;40(11):1285-92. PubMed PMID: 11709613. Epub 2001/11/16. eng.
- Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. 2013.** Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol.* 161(5):609-622. PubMed PMID: 23577835. Epub 2013/04/13. eng.
- Wallace CA & Sherry DD. 1997.** Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 40(10):1852-1855. PubMed PMID: 9336421. Epub 1997/10/23. eng.