



Caso clínico

Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico



César Antonio Egües Dubuc*, Miren Uriarte Ecenarro, Carlos Meneses Villalba, Vicente Aldasoro Cáceres, Iñaki Hernando Rubio y Joaquín Belzunegui Otano

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2013

Aceptado el 25 de septiembre de 2013

On-line el 7 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Síndrome de activación macrófaga

Síndrome hemofagocítico

Lupus eritematoso sistémico

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Anakinra

R E S U M E N

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SH) se produce en enfermedades autoinmunes y pertenece al grupo de enfermedades linfohistiocitosis hemofagocítica. El presente trabajo describe las características de 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que comenzaron con SH.

Observaciones clínicas: Ambos pacientes presentaron fiebre prolongada no asociada a proceso infeccioso y que no respondía a antibióticos.

Discusión: El diagnóstico de SH secundario a LES es complicado, ya que presentan características comunes; sin embargo, el SH presenta hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y descenso de la velocidad de sedimentación globular a diferencia del LES. El tratamiento no está bien establecido, pero los corticoides y/o inmunoglobulinas son efectivos en el tratamiento inicial, y en casos refractarios la ciclosporina o la ciclofosfamida se pueden asociar.

Conclusiones: El SH puede ser la manifestación inicial del LES y debe sospecharse en pacientes con organomegalias, citopenias, trastornos en la coagulación, alteraciones hepáticas y fiebre prolongada que no responde a antibióticos. Anakinra puede ser una opción de tratamiento en el SH secundario al LES adulto.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Introduction: Hemophagocytic syndrome (HS) occurs in autoimmune diseases and belongs to the hemophagocytic lymphohistiocytosis group of diseases. This paper describes the features of 2 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) who presented HS as the initial clinical manifestation.

Clinical observations: Both patients had prolonged fever not associated to an infectious process and did not respond to broad-spectrum antibiotics.

Discussion: The diagnosis of HS secondary to SLE is complicated, because it has some features in common, but HS is characterized by hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia and a decrease in the erythrocyte sedimentation rate, unlike SLE. HS treatment when associated to SLE is not well established, but steroids and/or immunoglobulins are effective as the initial treatment, and in refractory cases, cyclosporine or cyclophosphamide may be associated.

Conclusions: HS can be the initial manifestation of SLE and should be suspected in patients with organ enlargement, cytopenias, clotting disorders, liver disorders and prolonged fever unresponsive to antibiotics. Anakinra may be a treatment option in adult HS associated to SLE.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Macrophage activation syndrome

Hemophagocytic syndrome

Systemic lupus erythematosus

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

;Anakinra

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) se produce en enfermedades autoinmunes y pertenece al amplio grupo de enfermedades linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)¹. En la [tabla 1](#) se muestra la clasificación de la LHH. La forma familiar es de herencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tonoeguesdubuc@hotmail.com (C.A. Egües Dubuc).

Tabla 1
Clasificación de la LHH

LHH genética o primaria
<i>LHH familiar</i>
Defectos genéticos conocidos: por ejemplo, perforina u otros
Defectos genéticos desconocidos
<i>Deficiencias inmunológicas</i>
Síndrome de Chediak-Higashi
Síndrome de Griscelli
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
LHH adquirida o secundaria
<i>Secundaria a infecciones</i>
<i>Secundaria a productos endógenos</i>
<i>Secundaria a enfermedades reumáticas</i>
<i>Secundaria a neoplasias</i>

autosómica recesiva, por lo que la historia familiar a menudo es negativa. La incidencia estimada es de 1 en 50.000 nacidos vivos^{2,3}. La forma secundaria es el resultado de una reacción inmunológica intensa e incontrolable causada por una infección, exposición a fármacos u otras causas³.

La LHH se caracteriza por la proliferación y activación de células T y macrófagos, que producen una respuesta inflamatoria excesiva e hipersecreción de citocinas, como el interferón-gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 y factor estimulante de colonias de macrófagos^{1,4}. La etiología es desconocida, aunque algunos fármacos y virus se han postulado como posibles desencadenantes, como el virus de Epstein-Barr⁴. Además esta enfermedad puede ocurrir espontáneamente o como una complicación de la enfermedad de base, o puede ser provocada por una infección o un cambio en el tratamiento⁵.

Clínicamente los pacientes presentan fiebre prolongada que no responde a antibióticos de amplio espectro, pancitopenia progresiva, organomegalia, disfunción hepática, coagulopatía e hiperferritinemia^{1,4}. La diferencia que presenta el SH con el resto de las LHH es la marcada hiperferritinemia, que la citopenia al inicio suele ser leve y que la coagulopatía es más acentuada^{2,3}. La característica patognomónica es la presencia de células macrofágicas fagocitando células hematopoyéticas en médula ósea (MO), bazo y/o ganglios⁴. En la [tabla 2](#) se muestran los criterios diagnósticos de LHH¹.

El SH puede aparecer en cualquier etapa de la vida. En la población pediátrica es más común en el lupus eritematoso sistémico (LES) juvenil y en la artritis idiopática juvenil (AIJ), sobre todo en la variedad sistémica. En la población adulta puede aparecer en la enfermedad de Still del adulto, durante el curso del LES y en varios síndromes de vasculíticos⁵. La prevalencia del SH secundario a LES se estima entre el 0,9 y el 4,6%, sin embargo estas cifras están infraestimadas^{6,7}.

El presente trabajo describe las características clínicas, analíticas, tratamientos y evolución de 2 pacientes con LES que

Tabla 2
Criterios de diagnóstico de LHH

<i>Fiebre (temperatura superior a 38,5°C) durante 7 días o más</i>
<i>Esplenomegalia</i>
<i>Citopenia en 2 o más líneas celulares</i>
Hemoglobina < 9 g/dl
Plaquetas < 100.000/uL
Neutrófilos < 1.000/uL
<i>Hipertrigliceridemia (> 160 mg/dl) o hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl)</i>
<i>Ferritina ≥ 500 ug/l</i>
<i>Hepatitis</i>
<i>CD 25 soluble (receptor de sIL-2) > 2.400 UI/ml</i>
<i>Disminución o ausencia de actividad de células NK</i>
<i>Células hemofagocíticas en médula ósea, bazo o en ganglios linfáticos</i>

Para el diagnóstico de LHH debe cumplir por lo menos 5 criterios.

Tabla 3
Características demográficas, clínicas, analíticas y tratamientos de ambos pacientes

	Paciente 1	Paciente 2
<i>General</i>		
Edad	57 años	16 años
Sexo	Masculino	Masculino
Antecedentes personales previos	Hipertensión arterial y dislipidemia	Ninguno
Probable desencadenante	La propia enfermedad	La propia enfermedad
<i>Criterios</i>		
Fiebre	Sí	Sí
Esplenomegalia	Sí	Sí
Hemoglobina (mg/dl)	8,9	6,1
Plaquetas (/ul)	117.000	72.000
Leucocitos (/ul)	1.200	1.660
Neutrófilos (/ul)	580	650
Triglicéridos (mg/dl)	417	412
Fibrinógeno (mg/dl)	No se realizó la prueba	77
Ferritina (ng/ml)	15.300	15.359
Transaminasa glutámicooxalacética (mg/dl)	1.080	512
Transaminasa glutamicopirúvica (mg/dl)	608	199
Lactato deshidrogenasa (IU/l)	824	993
INR	1,03	1,99
Proteínas totales (g/dl)	5,6	4
Células hemofagocíticas en MO	Sí	Sí
<i>Incidencias durante el ingreso</i>		
Días de hospitalización	38	130
Ingreso en UCI	No	Sí, 2 veces
<i>Tratamientos</i>		
1.ª opción	Corticoides	Corticoides
2.ª opción	Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas
3.ª opción	Ciclosporina	Ciclosporina
4.ª opción	Anakinra	
<i>Curación o muerte</i>	Curación	Curación

comenzaron con SH, ingresados en el Hospital Universitario de Donostia, España.

Casos clínicos

En la [tabla 3](#) se muestra un resumen de los datos hallados más importante de ambos pacientes.

Caso clínico 1

Paciente varón de 57 años sin antecedentes de importancia, que comienza 2 meses antes del ingreso con malestar general, mialgias, dolor torácico en hemitórax izquierdo de características pleuríticas y tos con expectoración verdosa por lo que acude a su médico de familia, quien le instaura inicialmente tratamiento con amoxicilina e ibuprofeno con mejoría inicial. El paciente persiste con la sintomatología descrita además de fiebre sin tiritona y síndrome constitucional, perdiendo 10 kg de peso, por lo que ingresa en una clínica privada (CP).

Durante su estancia en la CP se inicia antibioterapia (amoxicilina/ácido clavulánico y levofloxacino), y se descarta proceso infeccioso asociado (hemocultivos, urocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo y serologías para virus y bacterias negativos). Evoluciona desfavorablemente con persistencia de la fiebre, además se agregan adenopatías y esplenomegalia, analíticamente presentaba pancitopenia, hiperferritinemia, elevación de las enzimas hepáticas e insuficiencia renal, todas de forma progresivas; por estas razones se decide traslado a nuestro hospital, al servicio de Hematología.

En nuestro hospital se continúa con antibióticos, pero sin remisión de la fiebre, continúa con empeoramiento progresivo de la pancitopenia, de la insuficiencia renal y hepatitis, además se agrega hipertrigliceridemia. Se realiza biopsia de una adenopatía donde no se evidencia signos de neoplasia y biopsia de MO, evidenciando células macrófágicas. Se diagnostica LHH de etiología incierta. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides a dosis alta con mejoría al inicio. Posteriormente presenta anticuerpos antinucleares 1/640 con patrón homogéneo y anti-ADN a título alto, por lo que se realiza interconsulta a Reumatología.

Tras valoración por Reumatología y revisar la historia clínica, se observó sedimento de orina con hematuria, leucocituria, proteinuria y cilindros granulosos, hipocomplementemia, test de Coombs directo sin evidencia de hemólisis y derrame pericárdico en un ecocardiograma realizado en la CP. Se plantea el diagnóstico de SH secundario a LES y el paciente es trasladado al servicio de Reumatología.

Durante el ingreso en Reumatología, se evidencia artritis intermitente, eritema facial, úlceras orales, proteinuria de 2,4 g/día y persistencia de la pancitopenia, por lo que se agrega ciclosporina 3 mg/kg/día, con mejoría del cuadro. Se realiza biopsia renal antes del alta, evidenciando posteriormente una glomerulonefritis renal grado III.

Caso clínico 2

Paciente varón de 16 años que comienza 2 meses antes del ingreso con síndrome constitucional con pérdida 13 kg de peso, sudoración nocturna, febrícula vespertina, astenia intensa y rash no pruriginoso en tórax, por lo que ingresa en la Unidad de Enfermedades Infecciosas; previo al ingreso recibió tratamiento empírico con tetraciclinas sin mejoría.

Al ingreso se observa un paciente febril y con adenopatías cervicales. Inicialmente se descarta *tuberculosis* y se considera la posibilidad de un trastorno linfoproliferativo, por lo que se realiza biopsia de adenopatía y de MO con resultados negativos. Presenta serología positiva para *Rickettsia* que se interpreta como un falso positivo y serología positiva para *Leishmania* (IgG 1/256), iniciado anfotericina B durante 5 días a 3 mg/kg/día, con mejoría al inicio; pero presenta elevación de enzimas pancreáticas, por lo que se suspende por posible pancreatitis secundaria a anfotericina B. Además durante su ingreso presenta anticuerpos antinucleares a título > 1/1280, anti-ADN > 600, anti-ENA, anti-SCL70 y antihistonas positivos, por lo que se realiza interconsulta a Reumatología. Se inicia tratamiento con corticoides a 1 mg/kg/día por sospecha de conectivopatía con mejoría inicial y remisión de la fiebre.

A pesar de suspender la anfotericina B y de continuar con corticoides presenta dolor abdominal, vómitos, empeoramiento de enzimas pancreáticas, nuevamente fiebre y convulsión generalizada. Se realiza TAC craneal con contraste que fue normal y TAC abdominal con contraste, observándose infartos esplénicos, hepatomegalia, aumento de las adenopatías abdominales y líquido peritoneal libre en saco de Douglas, por lo que es traslado al servicio de Cuidados de Medicina Intensiva (CMI). Durante su estancia en la Unidad de Enfermedades Infecciosas presenta anemia, leucopenia con linfopenia, hepatitis aguda e hipocomplementemia; además la biopsia de MO fue informada como ligeramente hiper celular sin evidencia de infiltración con aumento de macrófagos con alguna fagocitosis pero sin poder considerarse hemofagocítico; y además estuvo con antibioterapia con ceftriaxona y piperacilina-tazobactam.

Durante su estancia en CMI se inició ciclosporina a 3 mg/kg/día ante la sospecha de LES o SH, con mejoría al inicio. La exploración general al ingreso evidenció atrofia muscular generalizada, adenopatías móviles no dolorosas, úlceras orales, el abdomen distendido pero sin defensa, a nivel cutáneo máculas en tronco y livedo

reticular en extremidades inferiores y anuria. Analíticamente presentó empeoramiento de los datos descritos, además de hiperferritinemia y elevación del LDH. Los hemocultivos, coprocultivos, urocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo fueron negativos; serológicamente negativo para virus y bacterias, además de presentar ADN para *Leishmania* negativo en sangre.

Se diagnostica de SH secundario a LES complicado con un síndrome de disfunción multiorgánica. Se continuó con antibióticos, corticoides, ciclosporina, inmunoglobulinas y se agregó anakinra. La evolución fue favorable, con recuperación neurológica completa y descenso progresivo de los parámetros analíticos. Posteriormente, durante su estancia en CMI presenta taquicardia sinusal y bradiarritmias que se atribuyen a cardiotoxicidad, suspendiéndose la ciclosporina.

Respecto al SH, evoluciona favorablemente, pero posteriormente presenta peritonitis bacteriana iniciando antibioterapia específica y suspendiendo el anakinra. El paciente al inicio mejora y es dado de alta de CMI, pero reingresa a los 7 días por empeoramiento del cuadro infeccioso, precisando 4 limpiezas quirúrgicas con mejoría, por lo que es dado de alta al servicio de Cirugía General y posteriormente recibe el alta hospitalaria.

Ambos pacientes presentaron fiebre prolongada que no respondía a antibioterapia de amplio espectro. Durante su ingreso se descartó cualquier proceso infeccioso asociado o desencadenante. Ambos pacientes cumplieron 7 de los 9 criterios para LHH. Las 2 pruebas que no cumplieron fueron la cuantificación de células naturales killers y receptor de sIL-2, pruebas que no se realizan en nuestro centro.

Discusión

El diagnóstico del SH secundario a LES es complicado, ya que ambos comparten algunas características en común como fiebre, pancitopenia, adenopatías, manifestaciones neurológicas, articulares, dermatológicas, renales y cardíacas⁸. En la [tabla 4](#) se muestran los criterios diagnósticos preliminares para el síndrome de activación macrófágica como complicación de LES juvenil propuesto por Parodi et al.⁵. Estos presentan una sensibilidad y especificidad del 92,1 y 90,9% respectivamente y una OR de 116,7% con un intervalo de confianza entre 21,9-621,6 al 95% de confianza⁵. Estos criterios presentan ventajas y desventajas respecto a los criterios propuestos para la LHH. Como ventajas presentan que la biopsia de MO se debe realizar en caso de dudas del diagnóstico, lo cual parece razonable al

Tabla 4

Criterios de diagnósticos preliminares para el síndrome de activación macrófágica como complicación de LES

Criterios clínicos
Fiebre (> 38 °C)
Hepatomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal)
Esplenomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal)
Manifestaciones hemorrágicas (púrpura, fácil aparición de moretones o gingivorragia)
Disfunción del sistema nervioso central (irritabilidad, desorientación, letargo, dolor de cabeza, convulsiones o estado de coma)
Criterios de laboratorio
Citopenia en 2 o más líneas celulares (leucocitos ≤ 4 × 10 ⁹ /l, hemoglobina ≤ 90 g/l o plaquetas ≤ 150 × 10 ⁹ /l)
Aumento del aspartato aminotransferasa (> 40 unidades/l)
Aumento del lactato deshidrogenasa (> 567 unidades/l)
Hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 1,5 g/l)
Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 178 mg/dl)
Hiperferritinemia (ferritina > 500 ug/l)
Criterio histopatológico
Evidencia de macrófagos hemofagocíticos en médula ósea

Para el diagnóstico se requiere la presencia simultánea de al menos un criterio clínico y al menos 2 criterios de laboratorio. La biopsia de médula ósea puede ser necesaria solo en casos dudosos.

ser un método muy invasivo y muchas veces retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento. La desventaja más importante es que estos criterios no son capaces de distinguir de una complicación infecciosa.

Existen ciertos parámetros de laboratorio que nos ayudan a discernir entre el SH y un LES activo. La trombocitopenia es un mejor indicador de SH que la leucopenia o anemia. La hiperferritinemia parece tener la capacidad más fuerte para discriminar entre estas 2 posibilidades con una sensibilidad y especificidad de casi el 100%^{5,9}.

El SH es más común en poblaciones pediátricas con enfermedades reumáticas sobre todo con AIJ. Sin embargo, en los últimos años cada vez es más frecuente en el LES, probablemente porque antes se infradiagnosticaba^{5,7,10}. El SH en el LES en la población adulta se asocia con la aparición de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, como en el caso de los nuestros; diferencia importante con la AIJ sistémica, que aparece en fases más avanzadas de la enfermedad^{11,12}.

El objetivo del tratamiento es detener la excesiva respuesta inflamatoria. El tratamiento en el SH secundario a LES no está bien establecido, como lo está en la AIJ^{8,12}. El tratamiento inicial son los corticoides parenterales. Las inmunoglobulinas intravenosas son una opción, especialmente cuando se sospecha una infección viral asociada¹. La introducción temprana de ciclofosfamida también es una opción, ya que los corticoides parecen ser insuficientes y dado que es un fármaco que se utiliza en el LES grave^{11,13}. En casos refractarios a corticoides, la ciclosporina oral o parenteral se puede asociar; esto ha sido efectivo en pacientes con AIJ sistémica y LES juvenil^{1,14}. La ciclofosfamida y la ciclosporina no han mostrado diferencias significativas en el tratamiento⁵. Los tratamientos biológicos se utilizan cuando el proceso inflamatorio no está controlado adecuadamente con esteroides y/o inmunosupresores sintéticos. Dentro las opciones de tratamiento biológico se podría utilizar infliximab, que ha demostrado ser eficaz en un paciente con SH asociado a LES¹⁵. Otra opción podría ser rituximab, que ha demostrado ser eficaz en pacientes con pancitopenia grave⁵. En uno de nuestros pacientes se utilizó anakinra, tratamiento que ha demostrado ser eficaz en SH secundario a AIJ sistémica; además es un fármaco de uso diario, por lo que se podría suspender en cualquier momento ante cualquier complicación infecciosa^{4,16}.

Otras medidas a tener en cuenta durante el tratamiento inmunosupresor son: gastroprotección, profilaxis con cotrimoxazol, antifúngicos orales y la evaluación del uso de los antirretrovirales¹. En el caso de reactivación se debe iniciar la antibioterapia de amplio espectro, aunque algunos autores mencionan que esta se debe comenzar con la inmunosupresión^{1,17}.

Conclusiones

El SH puede ser la manifestación clínica inicial del LES y debe sospecharse en pacientes con organomegalias, citopenias, trastornos en la coagulación, alteraciones hepáticas y fiebre prolongada que no responde a antibióticos de amplio espectro.

Anakinra puede ser una opción de tratamiento en el SH secundario LES adulto refractario a corticoides, inmunoglobulinas y ciclosporina.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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;48:124.
- Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:428.
- Henter JI, Horne AC, Arico M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, et al. Histocyte Society Review HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Stockholm: Wiley-Liss, Inc; 2006.
- García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, de Inocencio Arocena J, Grupo de Estudio del Síndrome de Activación Macrofágica y Artritis Idiopática Juvenil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:110–6.
- Parodi A, Davi 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;60:3388–99.
- Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1686–91.
- Morales PM, Jimenez BF, Yanes P, Rios D, Godinez R. Bone marrow (BM) with reactive histiocytosis (RH), hemophagocytosis and storage histiocytes (SH) in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1992;35 Suppl: S239.
- Stephan JL, Knoe-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective review of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1285–92.
- Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1814–20.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85:421–6.
- Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristic and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:169–82.
- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: Report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003;49:633–9.
- McCann LJ, Hasson N, Pilkington CA. Macrophage activation syndrome as an early presentation of lupus [letter]. *J Rheumatol*. 2006;33:438–40.
- Ravelli A, Viola S, de Benedetti F, Magni-Manzoni S, Tzialla C, Martini A. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;19:108.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Shanmuganandan K, Kotwal J. Macrophage activation syndrome II/II. *IJR*. 2009;4:162–7.
- Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [commentary]. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:192–4.