

Síndrome de Activación Macrofágica

Andrea Meyer K.
Becada de Inmunología
Universidad de Chile

Resumen

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave de las enfermedades inflamatorias sistémicas de niños, principalmente de la artritis idiopática juvenil sistémica.

La causa del SAM es desconocida, pero se cree que se debe a la activación y proliferación excesivas de linfocitos T y macrófagos. Avances recientes en la patogenia de los síndromes de linfocitosis hemofagocítica, que serían patologías relacionadas con el SAM, postulan un posible rol patogénico para una alteración funcional de la perforina.

Su curso clínico es variable y potencialmente fatal, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoces son críticos en el pronóstico. Se ha descrito que la medición de la ferritina plasmática sería útil para el diagnóstico, monitoreo de respuesta a tratamiento y pronóstico de esta patología.

Actualmente, el tratamiento de elección son los corticosteroides endovenosos en altas dosis. También se ha utilizado ciclosporina A en casos resistentes a corticosteroides, con buenos resultados.

Introducción

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación rara de las enfermedades inflamatorias sistémicas en niños, principalmente de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico. Descrito por primera vez en 1985 por Hadchouel *et al.*, en su reporte de siete casos de niños con AIJ sistémica que presentaron esta complicación durante el curso de su enfermedad (1, 2), fueron los mismos investigadores quienes acuñaron en 1993 el nombre actualmente más usado: "síndrome de activación macrofágica", debido a las evidencias de activación del sistema de monocitos-macrófagos y a las similitudes que este cuadro presenta con los síndromes hemofagocíticos reactivos y con la fase acelerada del síndrome de Chediak-Higashi (1, 7).

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y diferentes síntomas

neurológicos. Tiene una mortalidad significativa. Su causa es desconocida, pero se cree que se debería a una activación y proliferación sin control de linfocitos T y macrófagos, lo que llevaría a la producción exagerada de citoquinas, que sería responsable de las manifestaciones clínicas observadas (1-3).

El SAM pertenece a un grupo de síndromes hemofagocíticos asociados a enfermedades sistémicas, tales como patologías infecciosas, malignas e inmunodeficiencias, llamados "síndromes hemofagocíticos secundarios" o "linfocitosis hemofagocíticas reactivas" (1-3). En esta clasificación, el SAM correspondería al "síndrome hemofagocítico asociado a patologías reumatológicas". Estos síndromes se clasifican dentro del grupo de las histiocitosis (Tabla 1), patologías que se deben a la proliferación exagerada y acumulación de macrófagos y células dendríticas (5). El SAM se diferencia de las otras linfocitosis hemofagocíticas por presentar grados de severidad variable, por su asociación a en-

fermedades reumatológicas y por el uso de inmunosupresores como terapia, en lugar de trasplante de médula ósea (2).

Epidemiología

La incidencia del SAM es desconocida, tanto a nivel nacional como mundial. Sería una complicación rara de las enfermedades inflamatorias sistémicas pediátricas, con aproximadamente 100 casos descritos en la literatura (1).

Se presenta fundamentalmente en niños con AIJ sistémica, pero también puede aparecer en el contexto de otros tipos de AIJ, así como en diferentes enfermedades sistémicas, por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico.

Generalmente aparece en las fases tempranas de la enfermedad de base, pudiendo ser su manifestación inicial, aunque existen casos descritos de aparición del SAM hasta 14 años después.

A pesar de no existir factores precipitantes claramente identificables, se ha asociado su aparición a diferentes eventos, como (1-3, 5, 8, 10):

- activación de la enfermedad de base
- uso de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos
- algunas infecciones virales, como las causadas por el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus
- uso de aurotiomalato sódico (sales de oro), característicamente frente a la segunda inyección
- uso de sulfasalazina
- uso de metotrexato.

Tabla 1. CLASIFICACION DE LOS SINDROMES HISTIOCITICOS

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Patologías con comportamiento biológico variable | Relacionadas con células dendríticas | Histiocitosis de células de Langerhans | | |
| | | Procesos de células dendríticas secundarios | | |
| | | Xantogranuloma juvenil y patologías relacionadas | | |
| | | Histiocitomas solitarios con variados fenotipos de células dendríticas | | |
| | Relacionadas con macrófagos | Síndromes hemofagocíticos | Síndromes hemofagocíticos secundarios | Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria |
| | | | | Asociados a infección |
| | | | | Asociados a malignidad |
| | | Asociados a enfermedades reumatológicas | | |
| | | Enfermedad de Rosai-Dorfman | | |
| | | Histiocitoma solitario con fenotipo macrófago | | |
| Patologías malignas | Relacionadas con monocitos | Leucemias | Leucemia monocítica M5A y B Leucemia mielomonocítica aguda M4 Leucemia mielomonocítica crónica | |
| | | Sarcoma o tumor monocítico extramedular | | |
| | Sarcoma histiocítico relacionado con células dendríticas | | | |
| | Sarcoma histiocítico relacionado con macrófagos | | | |

Clínica

El SAM se inicia clásicamente en forma aguda, estando en la mayor parte de los casos la enfermedad de base clínicamente activa. Se presenta con fiebre alta mantenida, hepatoesplenomegalia, adenopatías, púrpura, hematomas y sangramiento de mucosas (1-3).

La disfunción del sistema nervioso central es frecuente, con un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde letargia e irritabilidad hasta convulsiones y coma.

Ocasionalmente existe compromiso de otros órganos, por ejemplo, riñón, pulmones y corazón, con importancia pronóstica, principalmente en el caso de la afectación renal.

Una característica importante del SAM es que puede imitar la activación de la enfermedad de base, así como también a la sepsis. En el SAM asociado a la AIJ se describe, paradójicamente, desaparición de los síntomas y signos de artritis, así como disminución del valor de la velocidad de hemose-dimentación, elementos no presentes en los casos de reactivación de la AIJ (1, 3).

Dentro de las alteraciones que se observan en los diferentes exámenes de laboratorio destacan citopenias importantes, que pueden comprometer las tres series hematológicas (1, 3). Es importante considerar, al interpretar el hemograma, el valor basal de los recuentos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, ya que al estar éstos elevados, una disminución severa de sus valores puede no estar fuera de los rangos considerados como normales.

El valor de la VHS se encuentra clásicamente disminuido, lo que ayuda en el diagnóstico diferencial con actividad de la enfermedad de base, como se comentó anteriormente.

Una de las alteraciones de laboratorio claves para el diagnóstico del SAM es la presencia de hiperferritinemia, la que puede llegar a valores muy elevados, mayores de 10.000 ng/ml (4, 7). Es frecuente encontrar aumento de la ferritina sérica en enfermedades caracterizadas por proliferación de histiocitos y fagocitosis activa de eritrocitos, pero generalmente no a niveles tan altos. Se cree que los macrófagos serían una fuente importante de ferritina sérica, ya que estudios *in vitro* han demostrado que existe acumulación de ferritina intracelular durante el proceso de maduración de los monocitos a macrófagos (1). Otros estudios han evidenciado la producción de ferritina por

monocitos cultivados en medios ricos en hierro, así como también durante el proceso de fagocitosis de eritrocitos (1). Es importante considerar su medición en estos pacientes, ya que tiene implicancias diagnósticas, pronósticas y de monitoreo de respuesta al tratamiento, observándose una rápida caída de sus niveles en los casos de curso favorable.

También existen, dentro de las alteraciones de parámetros de laboratorio, anormalidades en las pruebas de coagulación, que pueden ser tardías, con prolongación de los tiempos de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), hipofibrinogenemia y presencia de productos de degradación de la fibrina (1-3). Debe interpretarse cuidadosamente el nivel de fibrinógeno, ya que éste se encuentra frecuentemente elevado en pacientes portadores de AIJ (7). También se observa una caída en los niveles de factor II y factor VII + X (7), lo que correspondería a disfunción hepática, más que a un estado de coagulación intravascular diseminada (7).

Otras anomalías observadas son: elevación de las enzimas hepáticas (1, 3), que también puede ser tardía, de los triglicéridos y de la lactato deshidrogenasa.

Dentro de los exámenes utilizados en el diagnóstico de esta patología destaca el aspirado de médula ósea, donde puede encontrarse un gran número de macrófagos bien diferenciados que fagocitan activamente células hematopoyéticas (1, 3), imagen patognomónica que no se encuentra en todos los casos, ya que puede no presentarse al inicio del cuadro. Goldberg y Nezelof revisaron 38 casos de linfocitosis y encontraron la presencia de macrófagos activados, con expresión de OKM1, OKT9 y HLA-DR. Se describen hallazgos similares en bazo (6), linfonodos y líquido cefalorraquídeo (5).

La biopsia hepática presenta también alteraciones, con un infiltrado linfocitario tipo hepa-titis (6).

Algunas manifestaciones clínicas y de laboratorio tendrían relación con un resultado fatal, como la presencia de coagulopatía, anemia, trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal, síndrome de distress respiratorio del adulto (4). Como factores de buen pronóstico se describen las artralgiyas y leucocitosis previa o posterior al nadir de neutrófilos (4).

Muchas de las manifestaciones clínicas observadas, incluyendo la pancitopenia y la

hemofagocitosis, pueden explicarse por el gran infiltrado histiocítico de los tejidos.

En la Tabla 2 se resumen las principales características del SAM asociado a enfermedades inflamatorias sistémicas en niños.

Patogenia

No se conoce la causa del SAM, pero se cree que su patogenia podría ser similar a la linfocitosis hemofagocítica primaria, donde habría alteraciones en las células *natural killer* (NK) y en los linfocitos T (LT), que serían responsables de las manifestaciones clínicas y de laboratorio características del cuadro, ya que alteraciones en su capacidad citotóxica llevarían a la activación descontrolada de macrófagos. Entre las anomalías descritas se cuentan:

- diseminación amplia de linfocitos y macrófagos hiperactivados, responsables de la hemofagocitosis
- efectos biológicos de citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquina 1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN γ), las que se encuentran en cantidades superiores a lo normal

- prolongación de TTPA y disminución del tiempo de protrombina se correlacionan con niveles séricos del receptor soluble de TNF α (TNF α Rs).

Los altos niveles de citoquinas proinflamatorias serían responsables de algunas de las manifestaciones encontradas en esta patología (2, 5, 7), tales como fiebre, hiperlipidemia (por disminución de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa) y activación del endotelio. El endotelio activado tendría un rol en la coagulopatía, en la infiltración tisular por linfocitos e histiocitos, en la triaditis (inflamación del triángulo portal del hígado) hepática y en la vasculitis del sistema nervioso central (5).

En algunos pacientes se ha evidenciado un aumento de CD8 soluble, lo que sugiere la participación de linfocitos T citotóxicos en esta patología (2).

Las citopenias propias del SAM tendrían una etiología multifactorial, donde jugarían un rol la hemofagocitosis, una menor proliferación de células progenitoras y la acción de citoquinas inhibitorias.

Con respecto a la coagulopatía del SAM, se han descrito alteraciones heterogéneas. Existen evidencias de vasculitis leve o coagulación intravascular diseminada incipiente en la AIJ, a lo

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL SINDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA

| | |
|----------------------------------|--|
| Características clínicas | Fiebre alta no remitente Hepatomegalia Esplenomegalia Linfoadenopatías Hemorragias |
| Características de laboratorio | Disfunción del sistema nervioso central Citopenias Alteraciones en pruebas de función hepática Coagulopatía Disminución de velocidad de hemossedimentación Hipertrigliceridemia Hiponatremia Hipoalbuminemia Hiperferritinemia |
| Características histopatológicas | Hemofagocitosis macrofágica en médula ósea |

que se sumaría el efecto de la hipofibrinogenemia, asociada a la producción de activador del plasminógeno por macrófagos, que conduce a la formación de plasmina, lo que contribuye a la presencia de productos de degradación de fibrina circulantes (3). Además, estas anomalías pueden ser secundarias a la infiltración hepática por macrófagos, los que secretan citoquinas proinflamatorias, que llevan a una menor producción de fibrinógeno y factores de coagulación dependientes de vitamina K (3).

En la linfocitosis hemofagocítica primaria se ha descrito una mutación del gen de la perforina (PRF1), que causaría una menor expresión de éste (1, 5, 6), lo que alteraría la función citolítica de las células NK y linfocitos T, aunque la correlación genotipo-fenotipo no está del todo clara. La perforina es una molécula expresada en linfocitos, macrófagos, células NK y otras células precursoras en médula ósea. Su principal función en el proceso citolítico es la formación de poros en la membrana de las células blanco, para lo cual es liberada desde gránulos existentes en el citoplasma. Su proliferación en la membrana permite la entrada de granzima B y otros componentes a la célula blanco. También contribuye a funciones antitumorales efectoras (6).

Existen evidencias de una falla en la liberación de gránulos de perforina en la linfocitosis hemofagocítica. En el 25% de los pacientes portadores de la forma familiar de estas patologías se ha descrito una mutación del gen PRF1 (5). Esta alteración determina una falla en la eliminación de células infectadas, además de activación persistente de los LT (6), que lleva a una gran producción de citoquinas responsables del daño tisular y de las manifestaciones clínicas.

Los efectos de una deficiencia en la función de la perforina se han estudiado en modelos murinos, donde esta mutación causa diferentes anomalías, como la falla en la lisis de células blanco (6), defensa alterada contra patógenos intracelulares y células transformadas (6), y alteración en el control de la proliferación de linfocitos, lo que lleva a su activación persistente, con gran producción de IFN γ y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que son citoquinas activadoras de macrófagos. La activación mantenida de los macrófagos resultaría en infiltración tisular y producción de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α), las que jugarían un rol clave en el daño

tisular y las manifestaciones clínicas asociadas (1-3).

En pacientes portadores de linfocitosis hemofagocítica primaria se ha observado una falla en la defensa antiviral. Esta alteración lleva a infecciones diseminadas, las que, junto a una reacción inflamatoria excesiva, causan daño tisular extenso, el que finalmente conduce a falla hepática, pulmonar y cerebral (1). Esto se debería a una falla en la eliminación del virus infectante (estímulo antigénico), lo que conduce a una estimulación persistente de linfocitos T, con los efectos mencionados anteriormente (6).

En la AIJ se describe también un defecto en la función de la perforina, junto a una menor expresión del gen de la granzima B en linfocitos T CD8+, lo que podría contribuir a la mayor predisposición que muestran estos pacientes a desarrollar un SAM (1).

En la linfocitosis hemofagocítica asociada a infección por VEB se ha descrito un círculo vicioso de activación entre LT y células presentadoras de antígenos, iniciado por la infección de los LT. La perpetuación de este ciclo estaría relacionada con una disminución transitoria de las células NK, así como con una citotoxicidad deficiente adquirida de estas células (5).

Diagnóstico

El reconocimiento y tratamiento precoces de esta patología son cruciales para el pronóstico del paciente (1, 4). Sin embargo, en muchas ocasiones es difícil pesquisar el SAM en sus etapas iniciales. El diagnóstico es eminentemente clínico, con datos de laboratorio que pueden ser muy sugerentes. No existe un *gold standard* para el diagnóstico, y las guías que se ha intentado utilizar han dado malos resultados (4). Existen diferentes criterios diagnósticos, con sensibilidad y especificidad variables, como los postulados por Imashuku (4) (Tabla 3). Otra alternativa es utilizar criterios diagnósticos de linfocitosis hemofagocíticas, como los que aparecen en la Tabla 4 (9).

Como examen de *screening* podría utilizarse la medición de la ferritina plasmática, que es un test de fácil realización, económico y rápido (4). Se postula que niveles superiores a 10.000 ng/mL serían diagnósticos (4, 9).

Debe considerarse que el aspirado de médula ósea puede no presentar la imagen

patognomónica de hemofagocitosis de manera precoz hasta en dos tercios de los casos (9), siendo necesarios en ocasiones exámenes seriados o biopsia de otros órganos (bazo, ganglios).

Hacer el diagnóstico diferencial en etapas precoces del SAM es un proceso complicado en la mayor parte de los casos. Dentro de las patologías que deben descartarse se encuentran:

- AIJ sistémica activa
- Infecciones intercurrentes
- Púrpura trombocitopénico trombótico
- Algunas neoplasias, como leucemia mieloide aguda y crónica, e histiocitosis maligna
- Efectos laterales de medicamentos.

Lo más importante es diferenciar el SAM de la AIJ activa, para lo que es útil considerar algunas características clínicas y de laboratorio, descritas en la Tabla 5 (2).

En distintos estudios se han evaluado los parámetros clínicos y de laboratorio más útiles para el diagnóstico diferencial de esta patología (1, 4), los que corresponderían a la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, niveles de ferritina sérica (10.000 ng/mL), triglicéridos ($= 160 \text{ mg/dL}$), aspartato aminotransferasa ($= 40 \text{ UI/mL}$), fibrinógeno ($\leq 250 \text{ mg/dL}$), alanino aminotransferasa ($= 40 \text{ UI/mL}$), γ -glutamil transferasa ($= 40 \text{ UI/mL}$), recuento plaquetario ($\leq 150.000/\text{mm}^3$) y aspirado de médula ósea con evidencias de hemofagocitosis (1). Variables que no han demos-

Tabla 3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SAM DE IMASHUKU

| | |
|---------------------|-----------------|
| Fiebre | |
| Citopenias | Anemia |
| | Trombocitopenia |
| | Neutropenia |
| Hiperferritinemia | |
| Aumento niveles LDH | |
| Hemofagocitosis | |

Tabla 4 . CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA

| | |
|--|---|
| Criterios clínicos | Fiebre |
| | Esplenomegalia |
| Criterios de laboratorio | Citopenia de 2 - 3 líneas sin médula hipocelular o displásica |
| | Hb $< 9 \text{ g/dL}$ |
| | Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ |
| | Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$ |
| | Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia |
| Criterios histopatológicos | Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos |
| | Ausencia de enfermedad maligna |
| Todos los criterios anteriores son necesarios para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica | |
| La presencia de historia familiar, junto a los criterios anteriores, justifica el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica familiar | |
| Otros hallazgos clínicos o de laboratorio frecuentes son: adenopatías, exantema, signos de irritación meníngea, ictericia, edema, elevación de transaminasas, hipoproteinemia, hiperferritinemia, hipoalbuminorraquia, histopatología hepática similar a hepatitis crónica persistente, disminución de la actividad <i>natural killer</i> , elevación de lipoproteínas de baja densidad, disminución de lipoproteínas de alta densidad | |
| Si la hemofagocitosis no puede demostrarse al inicio del cuadro debe seguir buscándose. Si la aspiración de médula ósea no es concluyente debe realizarse biopsia de otros órganos, especialmente ganglios linfáticos o bazo. Puede ser necesario realizar aspirados seriados de médula ósea | |

Tabla 5. COMPARACION DE CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL Y EL SINDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA

| | AIJ activa | SAM |
|----------------------|-------------------|------------------------|
| Fiebre | En espigas | Persistente |
| Linfoadenopatías | + | + |
| Hepatoesplenomegalia | + | + |
| Otras | Artritis | Estado mental alterado |
| | Serositis | Rash petequial |
| | Rash evanescente | |
| Recuento leucocitos | ↑↑ | ↓ |
| Hemoglobina | N | ↓ |
| Plaquetas | ↑↑ | ↓ |
| VHS | ↑↑ | ↓ |
| Bilirrubinemia | N | ↑ |
| ALT/AST | +/- | ↑ |
| Tiempo protrombina | N | ↑ |
| TTPK | N | ↑ |
| Fibrinógeno | ↑ | ↓ |

trado sensibilidad y especificidad aceptables incluyen fiebre (= 38 °C), linfoadenopatías, manifestaciones neurológicas, artritis, rash, hemorragias, VHS (≤ 50 mm/hr), leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$), LDH (= 900 U/l/mL), hiperbilirrubinemia (= 1,2 mg/dL) e hiponatremia (≤ 130 mEq/L).

Tratamiento

La base del tratamiento de estos pacientes es el uso de corticosteroides parenterales en dosis altas, principalmente metilprednisolona, teniendo la precaución de disminuir lentamente las dosis, de manera de evitar recaídas. Sin embargo, existen casos con mala respuesta a la terapia esteroidea, incluso con uso de dosis masivas (8).

Otras drogas han tenido resultados controversiales, tales como ciclofosfamida y etopósido. También se ha intentado el uso de inmunoglobulina endovenosa y recambio de plasma, con resultados variables (4).

En los últimos años se ha utilizado la ciclosporina A (CsA) en el manejo de estos pacientes, con resultados que la han llevado a ser considerada como la posible droga de elección en esta

patología, en conjunto o no con corticosteroides (7). La ciclosporina ha demostrado su efectividad en el manejo del SAM resistente a corticosteroides, donde se describe una rápida caída de la fiebre y corrección de las alteraciones de laboratorio en 12 a 24 horas (1, 8). La CsA inhibe precozmente la activación de los LT al suprimir la producción de citoquinas, principalmente IL-2 (1-3, 7) y en el macrófago disminuye la producción de citoquinas, óxido nítrico y prostaglandina E2 (1). Además inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras, por lo que alteraría la presentación de antígenos a LT a cargo de células dendríticas (1).

Algunos investigadores han utilizado etanercept (1) en el manejo de estos pacientes, considerando el rol que se le atribuye al TNF α en esta patología. Esta droga podría ser un adyuvante efectivo, al disminuir los efectos de la activación de macrófagos bloqueando las acciones del TNF α .

Conclusiones

El SAM es una complicación rara de las enfermedades reumatológicas en niños, que puede manifestarse como presentación inicial de estas pa-

tologías y que tiene un curso clínico potencialmente fulminante.

La etiología del SAM es desconocida, pero como factores gatillantes de esta patología se describen algunas infecciones virales y el uso de ciertas drogas. Se ha postulado que un defecto funcional en la perforina tendría un rol patogénico; ésta es una molécula importante en el proceso citolítico y en el control de la proliferación de los linfocitos T, que estaría implicada en la patogenia de las linfocitosis hemofagocíticas primarias.

El curso clínico del SAM es variable; el compromiso multisistémico, principalmente renal, es un factor de mal pronóstico.

El diagnóstico precoz de esta patología es crítico en el pronóstico, y es importante diferenciarla de la activación de la enfermedad de base. Dentro de los exámenes de laboratorio útiles para el diagnóstico del SAM se encuentra la biopsia de médula ósea, donde debe considerarse la existencia de falsos negativos.

El tratamiento debe ser instaurado lo más pronto posible; actualmente los corticosteroides endovenosos son las drogas de elección.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Op Rheum* 2002; 14:548-52.
 2. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85:421-26.
 3. Grom A y Murray P. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatrics* 1996; 129(5):630-32.
 4. Emmenegger U et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:230-36.
 5. Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Imm Allergy Clin N Am* 2002; 22(5):282-93.
 6. Arico M et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haem* 2001; 114:761-69.
 7. Mouy R et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatrics* 1996; 129(5):750-54.
 8. Ravelli A et al. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatrics* 1996; 128(2):275-78.
 9. Tapia L et al. Síndrome de activación macrofágico secundario a enfermedad de Still. *An Esp Pediatr* 1999; 51:194-96.
 10. Bustabad S et al. Efecto tóxico de la segunda dosis de aurotiomalato sódico en la artritis crónica juvenil, variedad sistémica. *An Esp Pediatr* 1997; 48:391-93.
-