

Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales

Karla Adriana Espinosa Bautista^{1*}, Pamela Garciadiego Fossas² y Eucario León Rodríguez³

¹Centro Médico ABC; ²Instituto Nacional de Cancerología; ³Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome que se caracteriza por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria (asociada a mutaciones genéticas) o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El cuadro clínico se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. La mortalidad relacionada con el síndrome es alta, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha e iniciar de forma temprana el tratamiento con inmunoterapia y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios. En este artículo realizamos una revisión de las manifestaciones clínicas, patología, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hereditaria. Perforina. VIH. Autoinmune.

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a syndrome characterized by pathological immune activation that may occur as either a primary or familial disorder (associated with genetic mutations), or as a sporadic condition, associated to infections, malignancies or autoimmune diseases. The clinical picture is characterized by a disproportionate inflammation that causes fever, cytopenias, splenomegaly, bone marrow hemophagocytosis, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. Syndrome-related mortality is high, so it is important to maintain a high index of suspicion and start early treatment with immunotherapy and bone marrow transplantation in primary and refractory cases. In this article, we review the clinical manifestations, pathology, diagnosis and treatment of these patients.

KEY WORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. AIDS. Perforin. Autoimmune.

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (SH) fue descrito por primera vez en 1939, como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea¹. Se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células *natural killer* (NK) que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T. Las

principales manifestaciones clínicas que acompañan al síndrome son: fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia. En 1952 se identificó como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica^{2,3}. Posteriormente, se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primaria) o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes (secundaria).

La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año⁴, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha.

Correspondencia:

*Karla Adriana Espinosa Bautista
Centro Médico ABC
Sur, 136 n.º 116
Col. Las Americas, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01120, México, D.F.
E-mail: karlaadrianae@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 05-07-2013

Fecha de aceptación: 05-07-2013

Clasificación

Como ya se señaló, tiene dos formas de presentación: la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria). En ausencia de una historia familiar o de pruebas genéticas confirmatorias puede ser difícil hacer la diferenciación entre las dos formas de presentación.

Linfohistiocitosis hemofagocítica hereditaria o síndrome hemofagocítico familiar

La forma hereditaria o familiar sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y se presenta generalmente en la infancia, aunque se han descrito casos en adolescentes y adultos. Se puede dividir en dos condiciones dependiendo de los síntomas asociados. En el primer caso, el SH es la única manifestación y se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen de la perforina (*FHLH-2*), o en los genes *MUNC13.4* (*FHLH-3*), sintaxina 11 (*STX11* o *FHLH-4*) y sintaxina unida a la proteína 2 (*STXBP2* o *FHLH-5*). Por otro lado, la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas (*LYST* o Chediak-Higashi), en la proteína 27A asociada a RAS (*RAB27A* o Griscelli 2), o en la subunidad de la proteína 3 B1 (*AP3B1* o Hermansky-Pudlak 2) se asocian con el SH y albinismo parcial^{3,5,6}. Estos defectos genéticos alteran los mecanismos responsables de la apoptosis (mediados por células citotóxicas). Su incidencia es de 0.12/100,000 niños/año, y típicamente se presenta entre el primero y sexto mes de vida (70-80% durante el primer año de edad), aunque se han reportado casos tardíos⁷.

Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida o síndrome hemofagocítico secundario

El síndrome hemofagocítico familiar (SHF) se asocia a causas infecciosas, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes (llamado síndrome de activación de macrófagos) y algunas enfermedades metabólicas⁸.

El virus de Epstein Barr (VEB) es la infección más frecuentemente asociada, sin embargo también puede ser desencadenado por otros virus (citomegalovirus, hepatitis A, B y C, virus herpes simple, virus de inmunodeficiencia adquirida, etc.), bacterias (*Mycobacteria tuberculosis*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia conorii*), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* sp, *Treponema pallidum*), hongos

(*Aspergillus* sp, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Babesia microti*, *Leishmania* sp, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*)^{9,10}.

El síndrome hemofagocítico secundario (SHS) se ha asociado a enfermedades malignas, principalmente con linfomas o leucemias T o NK, pero también se han reportado casos en linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes, leucemia linfoblástica B, leucemias mieloides y menos frecuente con tumores germinales mediastinales y otros tumores sólidos¹¹⁻¹⁴. Muchos de estos pacientes, de forma simultánea, se presentan con infecciones bacterianas, virales o fúngicas que pueden desempeñar un papel desencadenante en el contexto de un sistema inmune disfuncional debido a la quimioterapia o a la producción de citosinas por las células malignas¹⁵.

Síndrome de activación de macrófagos

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un tipo de SHS asociado a enfermedades autoinmunes. Es una complicación que se presenta en la artritis reumática juvenil idiopática, aunque también puede estar presente en otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES). Las principales manifestaciones incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada (CID)¹⁶. Las citopenias son un hallazgo tardío, ya que la mayoría de estos pacientes se presentan con neutrofilia y trombocitosis asociado a su enfermedad de base.

Los pacientes presentan disminución de la función de células NK, disminución en la expresión de perforina y niveles altos de CD25 y CD163¹⁷. Se han identificado diversos polimorfismos de los genes en *PRF1* y *UNC13D*.

Los pacientes con SAM en general tienen una buena respuesta al tratamiento con inmunosupresión y dosis altas de inmunoglobulina. Agentes biológicos dirigidos contra la interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1) han demostrado beneficio en algunos pacientes¹⁸.

Fisiopatología

El SH se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada e inefectiva, desencadenada por un aumento en la producción de citocinas, resultado de la activación excesiva de las células T. Aún no está del todo claro la fisiopatología del síndrome, sin embargo, sabemos que, en el caso de la linfohistiocitosis familiar (LHF), la

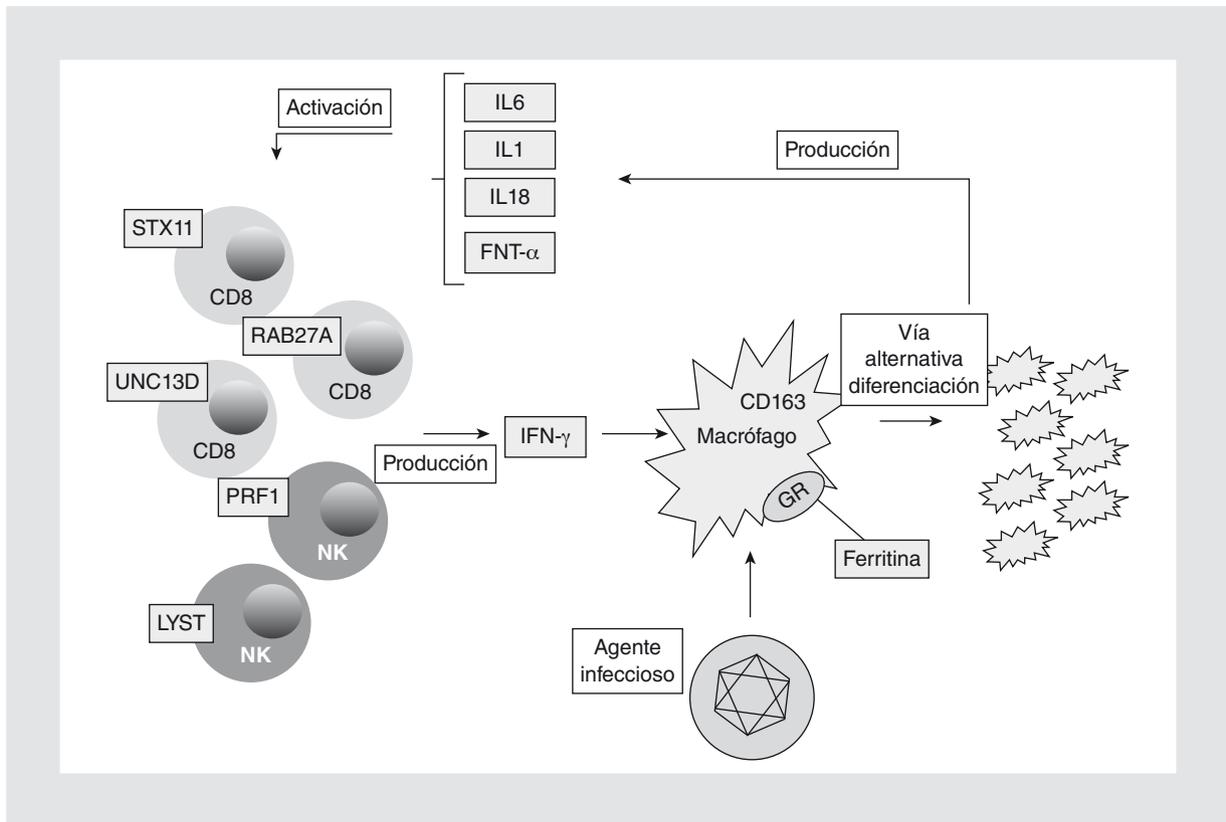


Figura 1. Fisiopatología SH: se caracteriza por una respuesta inmune desproporcionada, desencadenada por un aumento en la producción de citocinas e interleucinas, resultado de la activación excesiva de las células T. La alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada con defectos en la actividad citotóxica mediada por perforina, de las células T CD8 y NK.

alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada a defectos en la actividad citotóxica, mediada por perforina, de las células T CD8 y NK^{19,20} (Fig. 1): La perforina es una proteína soluble, citolítica, sintetizada en los linfocitos citotóxicos y almacenada, junto con las proteasas serinas de granzima, en los gránulos secretorios citotóxicos. Cuando las células citotóxicas se unen a sus células blanco, los gránulos citotóxicos entran en contacto con las sinapsis inmunológicas donde se lleva a cabo la desgranulación, permitiendo que la perforina permeabilice la membrana celular y que la granzima B entre en contacto con la célula blanco. Una vez internalizada, la granzima B inicia las vías apoptóticas dependientes e independientes de caspasa, destruyendo así a la célula blanco²¹.

La primera descripción del gen de la perforina, asociado a linfocitosis hemofagocítica familiar, fue hecha en 1999 por Stepp, y actualmente se conocen más de seis alteraciones genéticas asociadas al síndrome. En estos pacientes, las células NK y los linfocitos T citotóxicos (LTC) no son capaces de lisar antígenos, por la mutación de la perforina, por lo que la respuesta inflamatoria se perpetúa, con proliferación

de nuevas LTC y la producción excesiva de citocinas como interferón γ (IFN- γ). El IFN- γ estimula a los macrófagos para que produzcan interleucina 12 (IL-12) y otras citocinas como son el receptor soluble de interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral α (FNT- α), IL-1, interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 18 (IL-18) y factor estimulante de colonias de macrófagos, perpetuando la activación descontrolada de la respuesta inmune¹⁹⁻²¹.

La patogénesis de la LHS es menos clara, aunque se ha encontrado que estos pacientes tienen cambios heterocigotos o polimorfismos en los genes descritos en LHF, y los mecanismos pueden ser similares a los de la LHF.

Diagnóstico

El diagnóstico del SH se establece por la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 (presentes en los casos de SHF), o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente^{22,23}, propuestos por la *Histiocyte Society* (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico SH

- El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:
- Diagnóstico molecular consistente con SH
 - Criterios diagnósticos para SH (5 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica):
 - Hemoglobina < 9 mg/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/l)
 - Plaquetas < 100,000/l
 - Neutrófilos < 1,000 l
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl
 - Fibrinógeno < 1.5 g/l
 - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
 - No evidencia de malignidad
 - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
 - Ferritina > 500 µg/l
 - CD 25 soluble > 2,400 U/ml

Comentarios:

- Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la médula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de médula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico
- Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia, y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente
- Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeningeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

La fiebre y esplenomegalia están presentes en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran en la mitad de los casos. La prevalencia de hemofagocitosis va del 25-100%, aunque este fenómeno morfológico puede deberse a otras situaciones más comunes como la presencia de infecciones, enfermedades autoinmunes o transfusiones. Los niveles elevados del receptor soluble de CD25 y las alteraciones en la función de las células NK se encuentran en más del 90% de los pacientes al momento de la presentación del cuadro²⁴.

El SH se puede presentar de diversas formas: como fiebre de origen desconocido, hepatitis, falla hepática aguda, sepsis, enfermedad de Kawasaki y anomalidades neurológicas. No todos los criterios de SH se encuentran presentes inicialmente, por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología²⁴.

La fiebre de origen desconocido es un cuadro clínico frecuente del SHF, y su diagnóstico diferencial con otras causas puede ser difícil²⁵. La mayoría de los pacientes tienen evidencia variable de hepatitis al inicio. En una serie de autopsias se observó hepatitis crónica con infiltración linfocítica periportal en el 81% de los casos.

Los pacientes con SHS tienen una variedad de manifestaciones dérmicas que se presentan entre un 6-65% (*rash* maculopapular, eritema, panniculitis, eritema morfiliforme, etc.)²⁶. Los pacientes pueden desarrollar disfunción pulmonar, que confiere un pobre pronóstico y sugiere un control inadecuado del síndrome y/o de la infección.

Un tercio de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo, parálisis nervios craneales, ataxia, disminución del estado de conciencia, etc.), y en el 50% de los pacientes el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal, por lo que se debe realizar una punción lumbar (PL) de forma rutinaria. La neuropatía periférica difusa, secundaria a destrucción de la mielina por macrófagos, puede presentarse en el 69-70% de los casos²⁷.

Pronóstico y tratamiento

El SHF tiene una alta mortalidad, con una supervivencia aproximada de 2 meses sin tratamiento, por lo que es prioritario iniciar manejo en cuanto se establezca el diagnóstico²³. En el año 2004, la *Histiocyte Society* modificó el tratamiento, incluyendo el manejo con ciclosporina desde el inicio de la inducción y añadió hidrocortisona al metotrexato intratecal (Fig. 2).

Uno de los aspectos principales en el tratamiento del SH es realizar el diagnóstico lo más tempranamente posible, por lo que es primordial mantener un alto grado de sospecha. También es importante encontrar los factores desencadenantes (infecciosos) para instituir el tratamiento antibiótico o antiviral específico.

El pronóstico ha mejorado con los años, con la introducción del primer protocolo internacional, desarrollado por la *Histiocyte Society* (HS) en 1994 (HLH-94), reportando una supervivencia global del 55% con un seguimiento de 3.1 años. El protocolo HLH-94 utiliza dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal por 8 semanas. Al final del tratamiento, dependiendo de la respuesta obtenida, los pacientes continúan el mismo manejo (si alcanzan respuesta completa) o son llevados a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (respuesta parcial)²³.

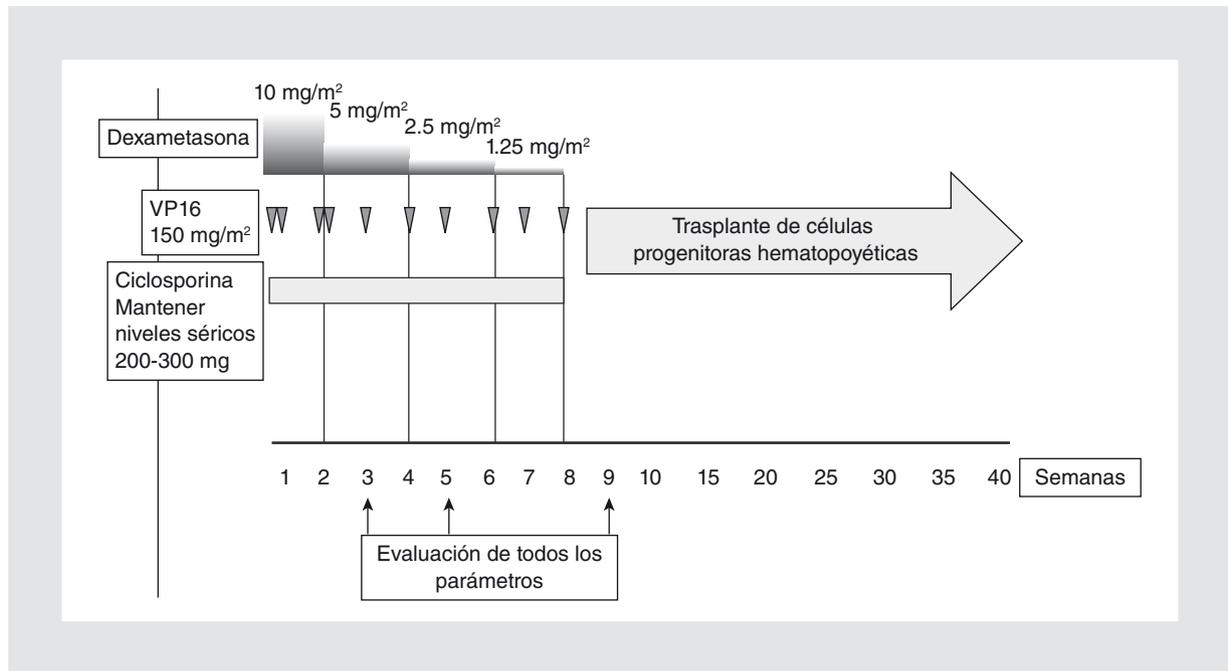


Figura 2. Tratamiento para el SH.

El rituximab puede ser útil para el control de infecciones por el VEB. La inmunoglobulina intravenosa puede utilizarse como terapia adyuvante para otras infecciones virales.

En términos generales, si el paciente se encuentra estable, se puede intentar únicamente el manejo específico de la infección de la enfermedad subyacente, con o sin corticosteroides, y mantener un seguimiento estrecho. Sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes se encuentran en malas condiciones generales, por lo que un manejo agresivo con el protocolo HLH-04 debe iniciarse en espera de los resultados diagnósticos. Con excepción del SAM, el manejo del SH primario y secundario debe ser el mismo²⁴.

Tratamiento de inducción

El manejo inicial de acuerdo con el HLH-04 incluye un curso de etopósido, dexametasona y ciclosporina con o sin quimioterapia intratecal. Es importante iniciar el tratamiento de forma temprana, incluso si las infecciones o citopenias no han sido resueltas. En los pacientes que responden de forma adecuada, con la resolución de los síntomas y normalización de los parámetros de laboratorio, se debe suspender el protocolo. En el caso de reactivación de la enfermedad, el etopósido y dexametasona pueden reiniciarse e incrementarse de forma paulatina.

Si los pacientes no presentan al menos una respuesta parcial (mejoría de los parámetros de laboratorio en un 25%) al cabo de 2-3 semanas, debe iniciarse una terapia de rescate.

Terapia de rescate

Aproximadamente, el 50% de los pacientes en el protocolo HLH-94 lograron una respuesta completa, 30% una respuesta parcial y 20% murieron. La mayoría de las muertes ocurrieron en las primeras semanas de tratamiento²³. El grupo de Ouachée, et al. reportó una supervivencia global de 58.5% con una mediana de seguimiento de 5.8 años en pacientes con SHF tratados con globulina antitimocito (GAT) de conejo y trasplante alogénico²⁸. La GAT sin trasplante puede considerarse para pacientes que no respondieron al protocolo HLH-04.

Existen reportes de casos para el tratamiento del SH con infliximab, alemtuzumab, anakinra, vincristina y otros agentes²⁹⁻³². Dado el papel que las células T tienen en la fisiopatogenia de la enfermedad, el alemtuzumab ha sido estudiado como terapia de rescate. En un estudio realizado por Marsh, et al., 22 pacientes refractarios al protocolo HLH-04 fueron tratados con alemtuzumab 1 mg/kg dividido en 4 días. El 64% de los pacientes alcanzaron al menos una respuesta parcial y 77% pudieron recibir trasplante alogénico³³.

Trasplante alogénico

La búsqueda de un donador compatible debe iniciarse al momento del diagnóstico del síndrome, ya que el tiempo para llevar a cabo el trasplante es uno de los factores pronósticos para morbilidad y mortalidad. El trasplante alogénico se recomienda en los pacientes con LHF y enfermedad recurrente o progresiva o en aquellos que se presenten con involucro al sistema nervioso central (SNC)²³.

El trasplante alogénico se asocia a supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 50-65%, independientemente si se utiliza un donador relacionado o uno no relacionado. La mayoría de las muertes relacionadas con el trasplante ocurren dentro de los 100 días posteriores al procedimiento, asociadas a complicaciones del mismo³⁴.

En los últimos años se han estudiado tratamientos con esquemas de acondicionamiento reducido (RIC). La mayoría de estos tratamientos utilizaron alemtuzumab, demostrando una mayor supervivencia postrasplante que con los esquemas mieloablativos³⁴⁻³⁶. Un estudio retrospectivo comparó el trasplante mieloablativo *versus* RIC. La supervivencia global a 3 años para el primer grupo fue de 43 vs 92%, lo que plantea que el trasplante de intensidad reducida es mejor³⁷.

VIH y síndrome hemofagocítico familiar

Desde 1992 se ha reportado la asociación de VIH con el SHS. El síndrome puede ser en el contexto de VIH solo, en asociación con otras infecciones oportunistas o como presentación del síndrome de reconstitución inmune. La disfunción de las células NK y de las células T citotóxicas que existe en la infección por VIH podría explicar, en parte, la predisposición de estos pacientes a desarrollar la enfermedad. A pesar de que se considera una enfermedad poco frecuente, en la infección por VIH en un estudio realizado en autopsias de 56 pacientes, se reportó la presencia de hemofagocitos en 20% de ellos³⁸.

Las series reportadas de asociación de infección de VIH y SH generalmente incluyen un número reducido de pacientes. Las series reportan una alta mortalidad que va del 31-100%³⁹⁻⁴¹.

El estudio retrospectivo con mayor número de pacientes mostró que las cuentas de CD34 al momento del diagnóstico generalmente eran menores a 100 cel/mm³, con una media de 108 cel/mm³³⁹. De las 53 muestras disponibles, 10 de ellas tenían VEB positivo.

El manejo de los pacientes con VIH y SH no está claramente definido. En las series publicadas solo el 60% recibió tratamiento específico para el SH. La mayoría de los estudios son retrospectivos y con un número limitado de casos para poder comparar el mejor tratamiento. Como en todos los casos de SHS, es importante el manejo de la enfermedad de base, por lo que se considera que se debe iniciar manejo con tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARAA), así como el tratamiento específico de las infecciones concomitantes^{40,41}. Se recomienda que, una vez establecido el diagnóstico de SH en VIH, si el paciente experimenta un deterioro clínico, debe iniciarse el protocolo específico de inducción (dexa, etopósido y/o ciclosporina), independientemente de la causa asociada. En el caso de que el paciente se encuentre estable o mejorando con el tratamiento de la infección de base o de la enfermedad autoinmune o neoplásica, se puede evitar el uso de la combinación de etopósido y dexametasona.

Bibliografía

1. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;2:194-8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952;27:519-25.
3. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999;286:1957-9.
4. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:428-35.
5. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115:461-73.
6. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005;14:827-34.
7. Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica*. 2001;86:499-503.
8. Janka GE, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:435-44.
9. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European J Pediatrics*. 1983;140:221-30.
10. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:601-8.
11. Falini B, Pileri S, De Sola I, et al. Peripheral T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood*. 1990;75(2):434-4.
12. Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R. Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(12):938-40.
13. Petterson TE, Bosco AA, Cohn RJ. Aggressive natural killer cell leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):654-7.
14. Myers TJ, Kessimian N, Schwartz S. Mediastinal germ cell tumor associated with the hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med*. 1988;109(6):504-5.
15. Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of anti-neoplastic treatment in children. *Haematologica*. 2008;93(2):291-4.
16. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421-6.
17. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):965-71.
18. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):655-64.

19. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89:4100-3.
20. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Reviews*. 2004;3:69-75.
21. Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *The Scientist World J*. 2011;11:697-708.
22. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology*. 1991;18:29-33.
23. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
24. Jordan M, Allen C, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.
25. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):306-12.
26. Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1208-12.
27. Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5): 621-5.
28. Ouachee-Charadin M, Elie C, De Saint BG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*. 2006;117(4):e743-50.
29. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2006;81(1):59-61.
30. Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2008;83(9):747-9.
31. Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):415-20.
32. Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D. Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):141-2.
33. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):101-9.
34. Horne A, Janka G, Maarten ER, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2005;129(5):622-30.
35. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 Suppl:82-9.
36. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2006;107(3):1233-6.
37. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(26):5824-31.
38. Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome. Clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109: 727-34.
39. Fardet L, Lambotte O, Martínez V, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010;24:1299-306.
40. Gotoh M, Matsuda J, Gohchi K, Sanaka T, Kawasugi K. Successful recovery from human immunodeficiency virus (HIV)-associated haemophagocytic syndrome treated with highly active anti-retroviral therapy in a patient with HIV infection. *Br J Haematol*. 2001;112:1090.
41. Roupheal N, Talati N, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:814-22.