



Original breve

Síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades autoinmunes, hematológicas, infecciosas y oncológicas. Serie de 13 casos clínicos y una revisión bibliográfica



César Egües Dubuc*, Vicente Aldasoro Cáceres, Miren Uriarte Ecenarro, Nerea Errazquin Aguirre, Iñaki Hernando Rubio, Carlos Francisco Meneses Villalba, Esther Uriarte Itzazelaia, Jorge J. Cancio Fanlo, Olga Maiz Alonso y Joaquin M. Belzunegui Otano

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2014

Aceptado el 4 de junio de 2014

On-line el 22 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Linfohistiocitosis hemofagocítica
Síndrome de activación macrofágica
Síndrome hemofagocítico
Hemofagocitosis
Células hemofagocíticas

R E S U M E N

Objetivo: Describir las características demográficas y trastornos de pacientes con diagnóstico de síndrome de activación macrofágica (SAM) en el periodo comprendido entre diciembre de 2008-enero de 2014.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas desde el diagnóstico de SAM y tras su alta hospitalaria hasta enero de 2014. Los pacientes se agruparon en 4 grupos: autoinmunes (AI), hemato-oncológicas (HO), infecciosas (Inf) y oncológicas (Onc). Las variables fueron analizadas entre los 4 grupos y entre AI y HO.

Resultados: Trece pacientes (7 hombres, con una mediana de 54 años [32-63]) se estudiaron. Las etiologías encontradas fueron: 5 AI, 5 HO, 2 Inf y una Onc. Se encontraron células hemofagocíticas en el líquido ascítico en uno de los pacientes. Se encontró un paciente con SAM secundario a enfermedad relacionada con la IgG4.

Conclusiones: La mortalidad, el pronóstico y la evolución de la enfermedad puede verse influida por el retraso en el diagnóstico, el inicio del tratamiento y la etiología del SAM. Los pacientes con enfermedades HO presentaron peor pronóstico.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Secondary macrophage activation syndrome due to autoimmune, hematologic, infectious and oncologic diseases. Thirteen case series and review of the literature

A B S T R A C T

Objective: Describe the demographic characteristics and disorders of patients with diagnosis of Macrophage Activation Syndrome (MAS) in the December 2008 - January 2014 period.

Methods: Medical records were reviewed from diagnosis of MAS and after discharge until January 2014. Patients were divided into 4 groups according to the primary disease: Autoimmune (AI), Hemato-oncologic (HO), Infectious (Inf) and Oncologic (Onc). The variables were analyzed among the 4 groups and between AI and HO.

Results: Thirteen patients [7 men, with a median of 54 years (32-63)] were studied. The etiologies were: 5 AI, 5 HO, 2 Inf. and 1 Onc. disease. Hemophagocytic cells were found in the ascitic fluid of one patient. A patient with MAS secondary to IgG4-related disease was found.

Conclusions: Mortality, prognosis and disease progression may be influenced by the delay in diagnosis, treatment initiation and etiology of MAS. HO ill patients had a worse prognosis.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Linfohistiocitosis hemophagocytic
Macrophage activation syndrome
Hemophagocytic syndrome
Hemophagocytosis
Hemophagocytic cells

* Autor para correspondencia.

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

Introducción

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un grupo de enfermedades que se caracteriza por tratarse de un síndrome inflamatorio agudo y grave, habitualmente infradiagnosticado¹. Las manifestaciones clínicas habituales son: fiebre, rash, organomegalias y alteraciones del sistema nervioso central. Analíticamente suele presentar: pancitopenia, hepatitis, coagulopatía, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia, e histológicamente la presencia de células hemofagocíticas (CH) en la biopsia de médula ósea (MO), bazo y/o ganglios linfáticos^{1,2}.

Esta enfermedad es producida por la proliferación y activación de células T y macrófagos, produciendo una respuesta inflamatoria con hipersecreción de citoquinas como el interferón-gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 y factor estimulante de colonias de macrófagos^{1,2}. El SAM secundario es el resultado de una reacción inmunológica causada por una enfermedad autoinmune, infección, exposición a fármacos y neoplasias^{2,3}. El SAM secundario a enfermedades autoinmunes (AI) presenta ciertas características diferentes al resto, como una hiperferritinemia muy elevada, un descenso de la velocidad de sedimentación globular, una citopenia leve y una coagulopatía más acentuada al inicio³. Esta puede ocurrir a cualquier edad, pero sobre todo al inicio de la artritis idiopática juvenil (AIJ) y en la enfermedad de Still del adulto (ESA), y durante la evolución del lupus eritematoso sistémico (LES). Se estima que ocurre en el 7% de las AIJ con una mortalidad entre el 10 al 20%²⁻⁴.

En los últimos años hemos presenciado un aumento de la incidencia de esta enfermedad, probablemente porque antes era infradiagnosticada debido a su desconocimiento; es por este motivo que queremos realizar un revisión de los casos presentados en nuestro hospital hasta la fecha.

Objetivo

Describir las características demográficas, los datos clínicos y analíticos, los tratamientos utilizados, la mortalidad y los trastornos subyacentes durante el ingreso hospitalario y tras el alta de pacientes con diagnóstico de SAM durante el periodo comprendido entre diciembre de 2008-enero de 2014 en el Hospital Universitario Donostia, Guipúzcoa, España.

Materiales y métodos

Describir las características clínicas de pacientes con diagnóstico de SAM mediante la revisión de historias clínicas en papel e informatizadas. Posteriormente a la recogida de datos los pacientes se agruparon en 4 grupos según la enfermedad de base, siendo: AI, hemato-oncológicas (HO), infecciosas (Inf) y oncológicas (Onc).

Las variables nominales recogidas fueron: diagnóstico, posibles desencadenantes del SAM y tratamientos utilizados durante el ingreso y actuales. Las variables dicotómicas recogidas fueron: sexo, fiebre, organomegalias, mortalidad hospitalaria y tras el alta, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y recidivas de SAM. Las variables cuantitativas fueron: edad, hallazgos analíticos, estancia hospitalaria en días, días desde el ingreso hasta la realización de la biopsia de MO, días desde la biopsia de MO hasta el alta o el fallecimiento del paciente y el tiempo de evolución tras el alta hospitalaria en meses. Las variables cuantitativas con distribución asimétrica se muestran con la mediana y el rango intercuartílico.

Resultados

Se encontraron 13 pacientes: 5 con enfermedades AI, 5 con enfermedades HO, 2 con enfermedades Inf y uno con enfermedad

Onc. En la [tabla 1](#) se muestran las características demográficas, etiologías, posibles desencadenantes del SAM, mortalidad, tratamientos utilizados durante el ingreso y actuales y evolución clínica tras el alta hospitalaria.

La fiebre fue el único criterio en común. La organomegalia (esplenomegalia y/o hepatomegalia) estuvo presente en todos los paciente excepto en el paciente 13. En las [tablas 2-4](#) se muestra el análisis descriptivo de los pacientes con SAM secundario según el tipo de enfermedad. A los pacientes 6, 7 y 8 se les realizó más de una biopsia de MO y el paciente 3 también presentó CH en el líquido ascítico.

Respecto a los tratamientos todos los pacientes recibieron glucocorticoides (GC), 8 pacientes (3 AI, 2 HO, 2 Inf y uno Onc) recibieron inmunoglobulinas (IG), 8 pacientes (5 AI y 3 HO) recibieron ciclosporina (CSP), 4 pacientes (2 AI y 2 HO) recibieron anakinra, 2 pacientes (2 HO) tocilizumab y quimioterapia. Todos los pacientes recibieron antibióticos de amplio espectro, excepto el paciente 11. La mayoría de pacientes recibió tratamiento de sostén como transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, factor estimulante de crecimiento de colonias, eritropoyetina y fármacos vasopresores. El paciente 5 requirió 3 sesiones de hemodiálisis durante el ingreso por sobrecarga hídrica, y además durante el ingreso no presentó un diagnóstico etiológico definitivo, sino 7 meses después del alta, que fue de enfermedad relacionada con la IgG4.

Los pacientes 7, 8 y 9 fallecieron durante el ingreso con el diagnóstico de síndrome de disfunción multiorgánica (SDM) y el paciente 12 por hemoptisis masiva; el paciente 13 falleció tras el alta por su enfermedad de base. Cinco pacientes ingresaron en la UCI, todos por SDM. Los pacientes de 4 y 7 presentaron 2 ingresos en la UCI, los diagnósticos de los segundos ingresos fueron en el paciente 7 SDM y sepsis y en el paciente 4 peritonitis bacteriana por *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Bacteriodes fragillis*, requiriendo hasta 4 limpiezas quirúrgicas. Ningún paciente presentó recidiva de SAM tras el alta.

Discusión

Las principales enfermedades relacionadas con el SAM en nuestro estudio fueron las AI y las HO, siendo estas las frecuentes. Respecto a las enfermedades AI se encontraron 3 pacientes que comenzaron con SAM y uno que presentó el diagnóstico etológico tras el alta hospitalaria, que fue enfermedad asociada con la IgG4, siendo el primer caso descrito en la literatura con esta enfermedad que presenta SAM. En una serie de 18 pacientes en EE. UU. se encontró un caso tras trasplante de médula ósea^{4,5}. En una serie de 58 pacientes con VIH en Francia se describieron distintos agentes infecciosos, e inclusive el VIH como desencadenantes del SAM⁶. Los casos de SAM secundario a *Pneumocystis jirovecii* han sido reportados en pacientes con enfermedades HO y no en VIH⁶. El paciente 12 podría ser el primer caso de SAM secundario a *P. jirovecii* en un paciente con VIH, aunque el VIH también podría ser la causa del SAM.

Las bacterias más frecuentes relacionadas con el SAM son: *Salmonella*, *Tuberculosis* y *Pseudomona*⁵, y dentro de las enterobacterias se han descrito casos aislados por *Serratia*, *Klebsiella* y *Campylobacter*⁷⁻⁹. En 2001 se describió por primera vez un caso secundario a *Campylobacter fetus* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El paciente 11 es el primer caso de SAM secundario a *Campylobacter jejuni*.

En relación con el SAM secundario a quimioterapia se han descrito casos excepcionales. En 2012 se describió un paciente con neuroblastoma tras iniciar quimioterapia¹⁰. El paciente 13 probablemente sea el primer caso de SAM secundario a quimioterapia con temozolomida, aunque también se

Tabla 1

Características demográficas, etiologías, desencadenantes, evolución clínica, tratamientos y mortalidad de pacientes con síndrome de activación macrofágica secundario

Id	Etiología y desencadenante durante ingreso		E	S	Tratamientos	Muerte	Evolución clínica	Tratamientos actuales
1	Inicio de LES	La propia enfermedad	57	M	1) IG 2) GC 3) CSP	No	Mayor afectación poliarticular	MTX 7,5 mg/semanales, HCQ 200 mg/día y MMF 500 mg/día
2	ESA	Neumococo, CMV, HSV y parvovirus B19	30	F	1) GC 2) CSP	No	En remisión	Sin tratamiento desde mayo de 2013
3	Inicio de ESA	La propia enfermedad	35	F	1) GC 2) CSP 3) Anakinra	No	En remisión	Sin tratamiento
4	Inicio de LES	La propia enfermedad	16	M	1) IG 2) GC 3) CSP 4) Anakinra	No	En remisión	HCQ 200 mg/día
5	Desconocida	Desconocida	40	F	1) GC 2) IG 3) CSP	No	Enfermedad asociada a la IgG4	CSP 150 mg/día
6	Inicio de LNH de células T y B	La propia enfermedad	34	M	1) Campath-CHOP 2) RTX-CHOP	No	En remisión de su enfermedad de base	Sin Qt desde mayo de 2013
7	Leucemia mieloide aguda	Trasplante de MO. HLA compatible	65	M	1) GC 2) CSP	Sí	Falleció durante el ingreso	
8	Inicio de linfoma de bazo de células B	La propia enfermedad	77	F	1) GC 2) IG 3) CSP 4) Anakinra 5) Tocilizumab	Sí	Falleció durante el ingreso	
9	Debut de linfoma extranodal de células NK	Epstein Barr	55	F	1) GC 2) IG 3) CHOP	Sí	Falleció durante el ingreso	
10	Inicio de linfoma de bazo de células B	La propia enfermedad	54	F	1) GC 2) CSP 3) Anakinra 4) Tocilizumab 5) RTX-CHOP	No	En remisión	Sin Qt desde diciembre de 2013
11	Sepsis por <i>Campylobacter jejuni</i>	La propia enfermedad	61	M	1) IG 2) GC	No	De alta definitiva	
12	VIH estadio C3	<i>Pneumocistis jiroveci</i> y/o la propia enfermedad	30	F	1) GC 2) IG	Sí	Falleció durante el ingreso	
13	Glioblastoma multiforme grado iv	Qt con temozolamida	78	M	1) IG 2) GC	No	Muerte por la neoplasia	

CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovina y prednisona; CMV: citomegalovirus; CSP: ciclosporina; E: edad en años; ESA: enfermedad de Still del adulto; F: femenino; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina; HSV: herpes simple virus; Id: identificación; IG: inmunoglobulinas; LES: lupus eritematoso sistémico; LNH: linfoma no Hodgkin; M: masculino; MMF: micofenolato; MTX: metotrexato; NK: *natural killer*; Qt: quimioterapia; RTX: rituximab; S: sexo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2

Análisis descriptivo de las variables de pacientes con síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades autoinmunes

	n	Mediana (P25-P75)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Hospitalización (días)	5	38 (37-56)	38	10	37	130	56
Retraso en el diagnóstico (días)	5	14 (7-18)	3	7	14	18	18
Días de recuperación tras el diagnóstico	5	35 (23-38)	35	3	23	102	38
Ingreso en UCI	5	2 (40%)	No	No	No	Sí	Sí
Tiempo de seguimiento tras el alta (meses)	5	35 (16-42)	31	42	52	16	13
Hemoglobina (mg/dl)	5	7,5 (7,3-8,9)	8,9	9,8	7,3	6,1	7,5
Plaquetas (/l)	5	15.000 (8.000-72.000)	117.000	8.000	5.600	72.000	15.000
Leucocitos (/l)	5	2.340 (1.660-3.340)	1.200	2.340	3.340	1.660	5.790
Neutrófilos (/l)	5	1.006 (650-1.130)	580	1.130	1.006	650	3.030
Triglicéridos (mg/dl)	5	417 (412-561)	417	254	604	412	561
Fibrinógeno (mg/dl)	4	158 (97-287)	No hay datos	212	103	77	513
Ferritina (ng/ml)	5	15.300 (2.422-15.359)	15.300	2.389	175.266	15.359	2.422
Glutamato-oxalacetato transaminasa (mg/dl)	5	512 (395-1.080)	1.050	395	1.318	512	50
Glutamato-piruvato transaminasa (mg/dl)	5	566 (199-596)	608	566	596	199	46
Lactato deshidrogenasa (IU/l)	5	959 (824-993)	824	959	7.748	993	564
Bilirrubina total (mg/dl)	5	1,1 (1,1-5,2)	0,5	1,1	12,7	5,2	1,1
INR: <i>international normalized ratio</i>	4	1,5 (1,4-1,7)	1,09	No hay datos	1,55	1,99	1,48
Proteínas totales (g/dl)	5	4,5 (4,3-4,9)	5,6	No hay datos	4,4	4	4,6
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	5	341 (297-407)	275	341	431	297	407

Tabla 3
Análisis descriptivo de las variables de pacientes con síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades hemato-oncológicas

	N	Mediana (P25-P75)	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10
Hospitalización (días)	N=5	61 (38-100)	22	100	61	38	248
Retraso en el diagnóstico (días)	N=5	14 (9-27)	6	9	31	27	14
Días de recuperación tras el diagnóstico	N=5	30 (16-91)	16	91	30	11	153
Ingreso en UCI	N=5	4 (80%)	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo de seguimiento tras el alta (meses)	N=5	14,5 (7,8-21,3)	28	0	0	0	1
Hemoglobina (mg/dl)	N=5	7 (6,6-7,4)	7,4	5,9	7	7,4	6,6
Plaquetas (/l)	N=5	16.000 (4.000-17.000)	22.000	2.000	16.000	17.000	4.000
Leucocitos (/l)	N=5	50 (10-820)	820	0	50	1.300	10
Neutrófilos (/l)	N=5	0 (0-360)	360	0	0	2.000	0
Triglicéridos (mg/dl)	N=5	382 (340-427)	382	340	227	427	1.134
Fibrinógeno (mg/dl)	N=3	287 (195-478,5)	No hay datos	No hay datos	287	103	670
Ferritina (ng/ml)	N=4	16.751 (13.246-26.021)	No hay datos	16.796	2.868	53.695	16.705
Glutamato-oxalacetato transaminasa (mg/dl)	N=5	199 (175-277)	86	277	175	199	419
Glutamato-piruvato transaminasa (mg/dl)	N=5	147 (108-270)	104	385	270	108	147
Lactato deshidrogenasa (IU/l)	N=5	1.120 (352-1145)	259	352	1.120	1.145	2.490
Bilirrubina total (mg/dl)	N=5	3,4 (2,5-11,5)	0,8	11,5	2,5	3,4	12,4
INR: <i>international normalized ratio</i>	N=5	1,44 (1,3-1,6)	1,32	1,44	4,73	1,05	1,57
Proteínas totales (g/dl)	N=5	4,3 (4-4,3)	4,3	3,9	4	4,7	4,3
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	N=5	262 (231-435)	231	262	142	435	811

podría atribuir a la propia neoplasia, si bien esto es menos probable.

A ninguno de los pacientes se les realizó cuantificación de células *natural killer* y receptor de sIL-2 debido a que estas pruebas no se realizan en nuestro hospital. Estas pruebas no se realizan en todos los centros hospitalarios, y si se realizaran los resultados tardarían. Es por esto y la alta mortalidad del SAM que estas pruebas no deberían ser determinantes para el diagnóstico, y menos para el inicio del tratamiento, siempre y cuando exista una alta sospecha SAM^{1,10,11}.

En el paciente 3 se encontraron CH en el líquido ascítico. En la literatura se han descrito algunos casos de CH en líquidos corporales patológicos. El primer caso descrito de CH en líquido ascítico fue en 2007 en un paciente con cirrosis hepática e infección por *Escherichia coli*, y en 2008 en un paciente tras una colecistectomía^{12,13}. En el líquido pleural se han descrito 2 casos inducidos por EBV^{14,15}. En 2007 se describió el primer caso de CH en el líquido cefalorraquídeo en un paciente con *Leishmaniasis visceral*¹⁶. Esto nos podría llevar a la conclusión de que las CH podrían encontrarse en cualquier líquido corporal patológico antes de realizar una BMO, o ante biopsias no concluyentes; un elemento más a tener en cuenta para el diagnóstico.

Se observó que a más días de hospitalización desde el ingreso hasta la BMO e iniciar el tratamiento mayor era la mortalidad, sobre todo en pacientes con enfermedades HO. La principal causa de mortalidad fue el SDM, a pesar de que los pacientes fueron tratados con antibióticos de amplio espectro, antifúngicos y antirretrovirales. Este hecho sugiere que la mortalidad se debe principalmente al SAM y no a una posible infección asociada.

El objetivo del tratamiento es detener el proceso inflamatorio. El tratamiento inicial son los GC como la metilprednisolona o dexametasona en niños por atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Las IG son otra opción cuando se sospecha de una infección viral y en casos graves en los que no se puede esperar la respuesta de los GC. Los GC se deben reducir de forma lenta y progresiva para evitar posibles reactivaciones¹. En casos refractarios o de reactivación la CSP a dosis entre 2 a 8 mg/kg/día se podría asociar. Los tratamientos biológicos se utilizan cuando los GC y/o inmunosupresores sintéticos no han sido efectivos. Los inhibidores del receptor de TNF, IL-1 e IL-6 son una opción; estos se deben utilizar con precaución y monitorización de los posibles efectos secundarios o complicaciones como infecciones. El rituximab ha demostrado ser eficaz en pacientes con SAM secundario a LES^{3,17}. El anakinra es eficaz en SAM secundario a AIJ sistémica; además

Tabla 4
Análisis descriptivo de las variables de pacientes con síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades infecciosas y oncológicas

	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13
Hospitalización (días)	17	31	30
Retraso en el diagnóstico (días)	12	18	15
Días de recuperación tras el diagnóstico	5	13	15
Ingreso en UCI	No	No	No
Tiempo de seguimiento tras el alta (meses)	0	27	1
Hemoglobina (mg/dl)	7,3	7,8	8,6
Plaquetas (/l)	10.000	9.000	5.000
Leucocitos (/l)	3.090	1.010	480
Neutrófilos (/l)	2.320	0	230
Triglicéridos (mg/dl)	274	471	149
Fibrinógeno (mg/dl)	No hay datos	214	117
Ferritina (ng/ml)	9.755	10.938	No hay datos
Glutamato-oxalacetato transaminasa (mg/dl)	23	134	54
Glutamato-piruvato transaminasa (mg/dl)	32	234	88
Lactato deshidrogenasa (IU/l)	752	44	426
Bilirrubina total (mg/dl)	1,6	1,7	3,7
INR: <i>international normalized ratio</i>	1,38	1,11	1,88
Proteínas totales (g/dl)	5,4	5,6	3,1
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	172	73	68

muestra una ventaja respecto al resto de los tratamientos biológicos, y es que es un fármaco con un tiempo de vida media-corta². También debemos recordar que se han descrito casos de SAM secundario a tratamientos biológicos⁵.

Otras medidas a tener en cuenta durante el tratamiento inmunosupresor son: la protección gástrica, la profilaxis con cotrimoxazol, los antifúngicos orales y evaluar el uso de antirretrovirales¹. El inicio de la antibioterapia es un tema controvertido y depende de varios factores como las comorbilidades asociadas. En caso de reactivación se debe iniciar antibióticos de amplio espectro, aunque algunos autores recomiendan su uso al inicio del tratamiento inmunosupresor¹.

El objetivo de este trabajo es recopilar y analizar la experiencia en nuestro hospital, y de esta forma aportar información para futuros trabajos. Podemos observar que el SAM se podría sospechar en pacientes con fiebre prolongada que no responden a antibióticos de amplio espectro y que presenten organomegalias, citopenias, coagulopatías y hepatitis. El diagnóstico e inicio del tratamiento de forma precoz puede mejorar el pronóstico, y el cumplimiento de todos los criterios diagnósticos para iniciar el tratamiento no debe ser estrictamente necesario, debido a la alta mortalidad.

Conclusiones

La mortalidad, el pronóstico y la evolución de la enfermedad pueden verse influidas por el retraso en el diagnóstico, el inicio del tratamiento y la etiología del SAM. Las CH no solo pueden estar presentes en la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo, sino también en otros líquidos corporales patológicos, como el líquido ascítico. El SAM secundario a enfermedades hemato-oncológicas presentó peor pronóstico.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler M, Filipovich A, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124.
- 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.
- Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: A case series of 18 patients in a single institution and review of literature. *Hematol Oncol*. 2011;29:100-6.
- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: Report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003;49:633-9.
- Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: Clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010;24:1299-306.
- Machaczka M, Vaktas J. Haemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and *Pneumocystis jiroveci* pneumonitis. *Br J Haematol*. 2007;138:672.
- Ioannidou D, Krasagakis K, Panayiotidis J, Stefanidou M, Alexandrakis M, Toscat A. Langerhans' cell histiocytosis and haemophagocytic lymphohistiocytosis in an elderly patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:702-5.
- Sood N, Yadav P. Hemophagocytic syndrome associated with concomitant *Klebsiella* and Parvovirus B-19 infection. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55:124-5.
- Anstead G, Jorgensen J, Craig F, Blaser M, Patterson T. Thermophilic multidrug-resistant *Campylobacter fetus* infection with hypersplenism and histiocytic phagocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001;32:295-6.
- Kounami S, Nakayama K, Yoshiyama M, Rikoh M, Watanabe T, Takifuji K, et al. Early-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis after the start of chemotherapy for advanced neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:99-103.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL, How I. Treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.
- Parmentier B, Hammel P, Bennani H, Valla D, Lévy P, Ruzsiewicz P. Severe thrombopenia as single sign of hemophagocytosis in a patient with cirrhosis and lethal infection of ascitic fluid by *Escherichia coli*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:967-9.
- Wardeh R, Gu M. Cytologic diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in ascitic fluid: A case report. *Acta Cytol*. 2008;52:481-4.
- Taheri ZM, Ryahi MM, Nadji SA, Mohammadi F. Transient localized hemophagocytosis in pleural effusion. *Tanaffos*. 2010;9:61-3.
- Zaharopoulos P. Serous fluid cytology as a means of detecting hemophagocytosis in Epstein-Barr virus-induced autoimmune hemolytic anemia. *Diagn Cytopathol*. 2001;25:248-52.
- Fathalla M, Hashim J, Alkindy H, Wali Y. Cerebrospinal fluid involvement in a case of visceral leishmaniasis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2007;7:253-6.
- Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.