

Síndrome d'activació macrofàgica com a forma de debut d'una artritis idiopàtica juvenil sistèmica

Lledó Garcés-Montolio¹, Enrique Pérez-Martínez¹, Jorgina Vila Soler¹, Anna Fàbregas-Martori¹, Consuelo Modesto-Caballero², Marc Tobeña-Rué¹

¹ Unitat d'Hospitalització Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ² Servei de Reumatologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Introducció. La síndrome d'activació macrofàgica (SAM) és una limfohistiocitosi hemofagocítica que apareix en el context d'una malaltia reumatològica i típicament s'associa a l'artritis idiopàtica juvenil sistèmica (AIJS).

Cas clínic. Es presenta el cas d'una nena de 23 mesos amb febre de 6 dies, hiperèmia conjuntival, exantema i edema al dors de mans i peus. Inicialment es va descartar una malaltia infecciosa i posteriorment es va orientar com a malaltia de Kawasaki. Se li va fer una ecocardiografia, amb resultat normal, i es va iniciar gammaglobulina endovenosa i ibuprofèn; no es va objectivar resposta clínica. L'estudi d'autoanticossos va ser negatiu. La pacient va presentar de manera progressiva artràlgies, hepatosplenomegalia i embassament pleural. En l'anàlisi destacava anèmia, trombocitopenia, leucocitosi i elevació dels reactants de fase aguda (RFA). Davant la sospita clínica i analítica de SAM es va fer un aspirat de medul·la òssia, i no es van objectivar signes d'hemofagocitosi ni malignitat. Es va iniciar tractament amb corticosteroides a dosis altes; l'estat general va millorar, però van persistir la febre, les artràlgies, la leucocitosi i els RFA augmentats. Es va orientar com a debut d'AIJS associat a SAM, motiu pel qual es va afegir al tractament l'anti-IL-1 (anakinra). Al cap de 48 hores la febre va desaparèixer i la pacient ja presentava millora clínica i dels paràmetres inflamatoris i d'activació macrofàgica.

Comentaris. La SAM és una malaltia potencialment mortal i pot ser el debut d'una malaltia sistèmica, com l'AIJS. Conèixer els criteris clínics i analítics de totes dues entitats és fonamental per al diagnòstic precoç. El tractament amb corticosteroides i amb anti-IL-1 sol ser molt eficaç.

Paraules clau: Síndrome d'activació macrofàgica. Artritis idiopàtica juvenil. Limfohistiocitosi hemofagocítica. Proteïna antagonista del receptor de interleucina 1. Interleucina-1.

SÍNDROME DE ACTIVACIÓ MACROFÀGICA COMO DEBUT DE UNA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

Introducción. El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una limfohistiocitosis hemofagocítica que aparece en el contexto de

una enfermedad reumatológica y típicamente se asocia a la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS).

Caso clínico. Se presenta el caso de una niña de 23 meses con fiebre de 6 días de evolución, hiperemia conjuntival, exantema y edema en el dorso de manos y pies. Inicialmente se descartó una enfermedad infecciosa y posteriormente se orientó como enfermedad de Kawasaki. Se realizó ecocardiografía, que resultó normal, y se iniciaron gammaglobulinas endovenosas e ibuprofeno, sin objetivarse una respuesta clínica. El estudio de autoanticuerpos resultó negativo. Progresivamente presentó artralgias, hepatosplenomegalia y derrame pleural. Análiticamente destacaba anemia, trombocitopenia, leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda (RFA). Bajo la sospecha de SAM se realizó aspirado de médula ósea sin objetivarse signos de hemofagocitosis ni malignidad. Se inició tratamiento con corticosteroides a dosis altas con mejoría del estado general, pero persistiendo fiebre, artralgias, leucocitosis y RFA aumentados. Se orientó como debut de AIJS asociado a SAM, por lo que se añadió al tratamiento la anti-IL-1 (anakinra). A las 48 horas desapareció la fiebre y presentó mejoría clínica y de los parámetros inflamatorios y de activación macrofágica.

Comentarios. El SAM es una enfermedad potencialmente mortal y puede ser el debut de una enfermedad sistémica como la AIJS. Conocer los criterios clínicos y analíticos de las dos entidades es fundamental para su diagnóstico precoz. El tratamiento con corticosteroides y con anti-IL-1 suele ser muy eficaz.

Palabras clave: Síndrome de activación macrofágica. Artritis idiopática juvenil. Linfohistiocitosis hemofagocítica. Proteína antagonista del receptor de interleucina-1. Interleucina-1.

JUVENILE SYSTEMIC RHEUMATOID ARTHRITIS PRESENTING AS MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

Introduction. The macrophage activation syndrome (MAS) is a hemophagocytic lymphohistiocytosis developing in the context of a rheumatologic disease and it is commonly associated to systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

Case report. A 23-month-old child was admitted with a six-day history of fever, conjunctival hyperemia, rash, and hand and foot edema. An infectious disease process was first ruled out, and Kawasaki disease was then suspected. The echocardiogram did not show abnormalities, and intravenous gamma globulin and ibuprofen were administered, without clinical response. The autoantibody

Treball premiat com a millor presentació de residents de primer i segon any en format pòster a la XXI Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Manresa, maig 2015).

Correspondència: Lledó Garcés Montolio
Pg. de la Vall d'Hebron, 129-139. 08035 Barcelona
lgarcés@vhebron.net

Treball rebut: 05.09.2018
Treball acceptat: 09.05.2019

Garcés-Montolio LI, Pérez-Martínez E, Vila-Soler J, Fàbregas-Martori A, Modesto-Caballero C, Tobeña-Rué M.
Síndrome d'activació macrofàgica com a forma de debut d'una artritis idiopàtica juvenil sistèmica.
Pediatr Catalana. 2019;79(3):89-93.

screening was negative. The patient progressively developed arthralgias, hepatosplenomegaly and pleural effusion. Blood tests showed anemia, thrombocytopenia, leukocytosis, and elevated inflammatory markers. MAS was suspected, and bone marrow aspirate was performed, which showed no signs of hemophagocytosis or malignancy. Treatment with high-dose corticosteroids was started, resulting in improvement of the general condition of the patient, but with persistence of fever, joint pain, leukocytosis, and elevated inflammatory markers. sJIA-associated MAS was suspected, and interleukin-1-receptor antagonist (anakinra) was started, with significant clinical improvement, decrease in inflammatory markers, and resolution of the fever in 48 hours.

Comments. MAS is a life-threatening illness that can present as the first sign of sJIA. It is important to know the diagnostic criteria of both entities for early diagnosis. Treatment with corticosteroids and anti-IL-1 is very effective.

Key Words: Macrophage activation syndrome. Juvenile idiopathic arthritis. Interleukin-1 receptor antagonist protein. Interleukin-1.

Introducció

La limfohistiocitosi hemofagocítica (LHH) és una síndrome de complexitat diagnòstica i terapèutica, caracteritzada per una situació d'hiperinflamació per una sobreestimulació i desregulació del sistema immunitari. Cursa amb una contínua activació i expansió clonal dels limfòcits T i macròfags, amb la conseqüent hipersecreció de citocines: IL-1, IL-6, IL-18, TNF α (*tumor necrosis factor*).

Per poder diagnosticar-la s'han de complir una sèrie de criteris clínics i analítics que en la revisió del 2007 de l'LHH es van ampliar. Als criteris clàssics (febre, esplenomegàlia, citopènies, hipertrigliceridèmia i/o hipofibrinogèmia, i demostració d'hemofagocitosi a la biòpsia

de teixit), s'hi van afegir l'elevació de la ferritina, l'absència o baixa activitat de les cèl·lules NK i l'augment del receptor soluble de l'IL-2 (CD25s)¹ (Taula I).

La simptomatologia cardinal es pot explicar per l'augment de citocines i la infiltració dels teixits per histiòcits amb activitat hemofagocítica. La febre és induïda per l'IL-1 i l'IL-6, i pels nivells elevats de TNF α i IFN γ (interferó gamma). A més, el TNF α inhibeix la hematopoesi i la lipoproteïnalipasa, amb la conseqüent elevació dels triglicèrids. Els macròfags activats secreten ferritina i plasminogen, que augmenta els nivells de plasmina i produeix hiperfibrinòlisi i hipofibrinogèmia. Els nivells elevats de ferritina també inhibeixen l'hematopoesi. L'hepatosplenomegàlia, les limfadenopaties i la simptomatologia neurològica (convulsions, paràlisi dels parells cranials) es deuen a la infiltració d'aquests òrgans pels limfòcits activats².

Per tant, s'hauria de pensar en l'LHH davant de quadres clínics amb febre, hepatosplenomegàlia, citopènies, limfadenopaties, alteració de la funció hepàtica i clínica neurològica.

Les LHH es poden classificar en primàries o genètiques i secundàries o adquirides. No hi ha diferències importants quant a la simptomatologia de presentació entre tots dos grups, però en les formes primàries és més freqüent l'afectació neurològica i el debut més precoç. Les mutacions genètiques de l'LHH primària s'hereten de manera autosòmica recessiva o lligada al cromosoma X. L'inici de la malaltia és en el 70-80% dels casos durant el primer any de vida, encara que també hi ha casos d'aparició més tardana². En les

TAULA I

Criteris diagnòstics d'LHH¹ i criteris diagnòstic de SAM⁷ en pacient afectat d'AIJS

A. Criteris diagnòstics d'LHH	B. Criteris classificatori de SAM en pacient afectat d'AIJS
El diagnòstic d'LHH es pot establir si es compleix com a mínim un dels criteris descrits a continuació: 1. Diagnòstic molecular d'LHH. 2. Criteris diagnòstics d'LHH (se n'han de complir 5 dels 8): - Febre - Esplenomegàlia - Citopènies (≥ 2 línies dels 3 llinatges en sang perifèrica) · Hemoglobina < 9 g/dL (en noutats de menys de 4 setmanes de vida < 10 g/dL) · Plaquetes $< 100 \times 10^9/L$ · Neutròfils $< 1,0 \times 10^9/L$ - Hipertrigliceridèmia i/o hipofibrinogèmia: · Triglicèrids ≥ 265 mg/dl (≥ 3 mmol/L) · Fibrinogen $\leq 1,5$ g/L - Demostració d'hemofagocitosi al moll d'os, melsa o nòduls limfàtics - Activitat de les cèl·lules NK baixa o absent (d'acord amb els valors de normalitat de laboratori de referència corresponent) - Ferritina ≥ 500 μg/L - Nivells en sèrum sCD25 (receptor IL-2 soluble) ≥ 2400 U/ml	En un pacient febril que es coneix o se sospita AIJS, es classifica com a SAM si s'observen els criteris següents: - Ferritina > 684 ng/ml i dos d'aquests quatre: - Plaquetes $\leq 181 \times 10^9/L$ - Aspartat aminotransferasa > 48 U/L - Triglicèrids > 156 mg/dl - Fibrinogen $\leq 3,6$ g/L

LHH: limfohistiocitosi hemofagocítica; AIJS: artritis idiopàtica juvenil sistèmica. SAM: síndrome d'activació macròfàgica. NK: natural killer. IL: interleucina.

formes familiars, l'LHH pot ser l'única manifestació clínica, o bé es pot associar a síndromes amb immunodeficiències, com ara les síndromes de Griscelli i de Chédiak-Higashi i la síndrome limfoproliferativa lligada al cromosoma X³.

Les formes adquirides es presenten habitualment en infants de més d'un any. La desregulació immunològica és secundària a un desencadenant que pot ser una malaltia oncològica (limfomes o leucèmies), infeccions, com en el cas del virus d'Epstein-Barr (VEB) o citomegalovirus (CMV), bacteris, paràsits com la leishmània, o fongs². També pot ser per metabòlits endògens, com ara els radicals resultats de situacions d'estrès en les síndromes de resposta inflammatòria sistèmica; lípids provinents de nutricions parenterals de llarga durada, o malalties metabòliques com la intolerància a la proteïna lisínica o deficiència de sulfatasa múltiple².

En la major part dels casos no es troba l'agent desencadenant, i identificar un organisme infeccios no permet discriminar entre les formes genètiques i les adquirides, ja que els episodis d'LHH primària poden estar desencadenats per infeccions per VEB².

Quan l'LHH apareix en el context d'una malaltia reumatològica s'anomena síndrome d'activació macrofàgica (SAM); l'artritis idiopàtica juvenil sistèmica (AIJS) és la malaltia reumatològica amb més prevalença².

La distinció entre la SAM i l'LHH és especialment difícil quan l'artritis (simptomatologia clàssica de l'AIJS) encara no està present. Per aquest motiu, el grup de treball de Minoia et al. va crear un barem que permet discriminar l'LHH primària de la SAM, l'MH score, que es compon de sis variables: edat de debut, nombre de neutròfils, fibrinogen, nombre de plaquetes, hemoglobina i esplenomegàlia (Taula II). Una puntuació total per sobre de 60 permet diagnosticar una LHH primària amb una sensibilitat del 91% i una especificitat del 93%. La puntuació mitjana en cas de SAM va ser de 12⁴.

TAULA II

Barem per diferenciar l'LHH primària de la SAM (MH score)⁴

	Puntuació
Edat ≤ 1,6 anys	37
Recompte de neutròfils ≤ 1,4x10 ⁹	37
Fibrinogen ≤ 1,31 g/L	15
Esplenomegàlia	12
Recompte de plaquetes ≤ 78x10 ⁹ /L	11
Hemoglobina ≤ 8,3 g/dl	11

LHH: limfohistiocitosis hemofagocítica; SAM: síndrome d'activació macrofàgica.

A continuació es presenta el cas d'una pacient amb una SAM que va precedir el diagnòstic d'una AIJS.

Cas clínic

Es presenta el cas d'una nena de 23 mesos amb febre de 6 dies d'evolució (màxima 40°C) acompanyada de catarro, hiperèmia conjuntival i hiporèxia. No referia antecedents d'interès i l'ambient epidemiològic era negatiu. La pacient presentava un cert decaïment associat a la síndrome febril i en l'exploració física destacava la hiperèmia conjuntival sense secreció; la resta era normal. A causa de la febre, l'estat general regular i les troballes analítiques amb hemoglobina de 12 g/dL, plaquetes de 379x10⁹/L, leucocitosi de 27x10⁹/L amb 87% de neutròfils i una proteïna C reactiva (PCR) de 32 mg/dl, es va iniciar antibioteràpia endovenosa empírica. Al quart dia d'ingrés la febre persistia i va aparèixer un exanema maculopapular eritematós de distribució centripeta amb edemes al dors de les mans i els peus, i artràlgies de maluc i extremitats inferiors que dificultaven la deambulació. L'estudi microbiològic amb cultius, serologies (bartonel·la, VEB, CMV, borrel·lia, rickettsia, herpes virus 6, parvovirus, VIH, virus de la hepatitis B i C, toxoplasma i leishmània) i PCR (*polymerase chain reaction*) enfront enterovirus, adenovirus, pneumococ, meningococ i virus respiratoris va resultar negatiu. Es va descartar una malaltia hematològica amb una extensió de sang perifèrica; l'estudi d'autoimmunitat amb autoanticossos i el factor reumatoide van ser negatius i l'estudi del complement va ser normal. Es va orientar inicialment com una malaltia de Kawasaki incompleta. Se li va fer una ecocardiografia, que va ser normal, i es va iniciar tractament amb gammaglobulina endovenosa (2 g/kg) i ibuprofèn oral. Al cap de 36 hores, per persistència de la febre, es va administrar una segona dosi de gammaglobulines (2 g/kg) i no es va objectivar resposta clínica.

Posteriorment va iniciar un empitjorament respiratori amb embassament pleural bilateral i hepatosplenomegàlia. L'anàlítica presentava anèmia (Hb 7,1 g/dl), plaquetopènia (58x10⁹/L), leucocitosi >30x10⁹/L, hipofibrinogèmia (2,87 g/L), PCR de 29,5 mg/dl, elevació de l'aspartat aminotransferasa (AST 541 UI/L), dels triglicèrids (224 mg/dl), de la ferritina sèrica (>6500 ng/ml) i de l'LDH (5800 UI/L). Es va demostrar una disminució en la citotoxicitat de les cèl·lules NK (Fig. 1A), els valors de CD25 soluble van ser normals (1.598 UI/ml) i no es van objectivar signes d'hemofagocitosi a la medul·la òssia.

La persistència de la febre, les artràlgies, la leucocitosi amb neutrofilia, l'elevació de la PCR, la bicitopènia, la hipofibrinogèmia i la hipertrigliceridèmia van fer sospitar d'una SAM com a forma d'inici d'una AIJS.

Es va iniciar tractament amb corticosteroides (metilprednisolona endovenosa, 3 bols a 30 mg/kg/dia durant 3 dies i després manteniment a 2 mg/kg/dia amb prednisolona via oral) i es va observar un canvi del patró de la febre amb pics més baixos i més espaiats en el temps, disminució de l'hepatosplenomegàlia, també dels edemes, millora de l'embassament pleural, dismi-

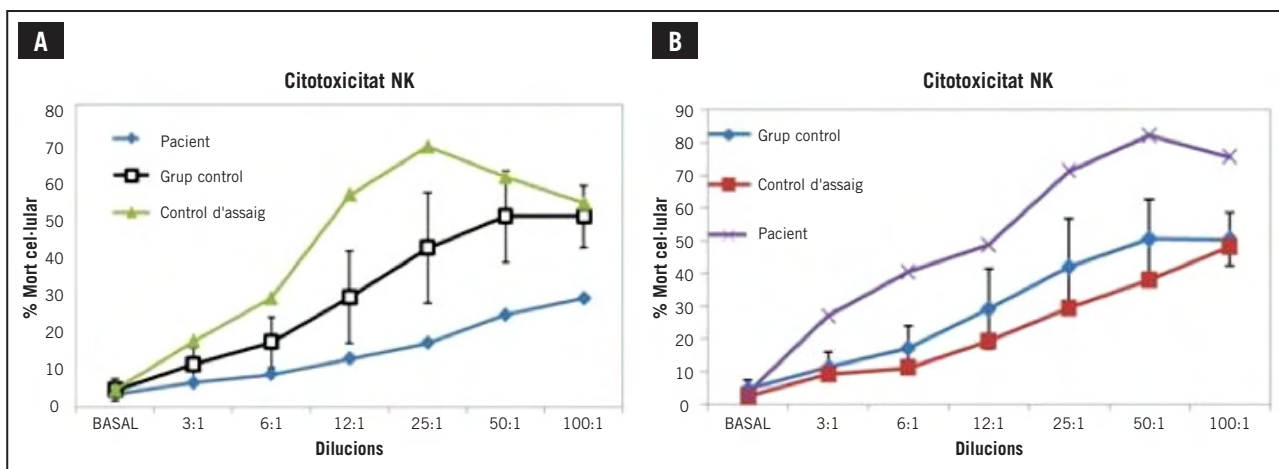


Fig. 1. Gràfiques que representen l'activitat de les cèl·lules NK (natural killer) de la pacient descrita. L'activitat es descriu a la gràfica com a capacitat citotòxica de mort cel·lular. (A) En el moment del diagnòstic de la síndrome d'activació macrofàgica (SAM), s'observa una disminució de l'activitat. (B) En la fase de recuperació clínica i control de la simptomatologia, s'observa una normalització en l'activitat de les cèl·lules NK.

nució del *rash* i estabilitat dels valors d'hemoglobina i de plaquetes. Però, a causa de la persistència de la febre, les artràlgies, la leucocitosi i l'elevació de la PCR, es va decidir iniciar tractament amb anakinra subcutània diària (1 mg/kg) associada als corticoides.

Després de l'administració de la primera dosi, van desaparèixer la febre i l'exantema, i al cap de 48 hores d'haver iniciat el tractament, la pacient va recuperar la deambulació. Els controls analítics posteriors van mostrar una normalització de la leucocitosi i la PCR. El control de la citotoxicitat de les cèl·lules NK va mostrar una recuperació de la seva funció (Fig. 1B).

Discussió

La SAM és la complicació més greu de l'AIJS, amb un requeriment d'ingrés a unitats de cures intensives del 35% i una mortalitat del 8%⁵. La dificultat de diagnosticar una SAM en un pacient afectat d'AIJS recau en la similitud que aquesta presenta amb un brot d'AIJS.

Per diferenciar-les, inicialment s'utilitzaven els criteris diagnòstics de l'HLH-2004 i la seva revisió del 2007¹ (Taula IB), però amb la necessitat d'especificar uns criteris propis de SAM, el 2005 Ravelli et al. van publicar una revisió de pacients amb SAM i AIJS⁶ i el 2016 l'*European League Against Rheumatism* (EULAR), l'*American College of Rheumatology* (ACR) i la *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative* (PRINTO) van establir uns criteris diagnòstics de SAM en pacients afectats d'AIJS⁷.

Aquests criteris són majoritàriament analítics i es diferencien dels de l'HLH pel valor llindar dels paràmetres a partir dels quals es consideren patològics. Per exemple, les plaquetes, la ferritina i el fibrinogen s'eleva també en context d'un brot d'AIJS, motiu pel qual els valors llindars d'aquests paràmetres són més alts. En canvi, qualsevol elevació dels triglicèrids o de les tran-

saminases, que són normals en pacients amb AIJS sense hepatopatia de base, combinada amb la resta de paràmetres clínics i analítics pot ser suficient per considerar el diagnòstic de SAM⁷(Taula IB).

En el treball de Minoia et al., un estudi multicèntric en què es van incloure 362 pacients de 33 països amb el diagnòstic de SAM i AIJS, es va observar que la SAM es desencadenava en un 10% dels pacients amb AIJS tot i que algunes evidències suggereixen una prevalença subclínica del 30-40%⁵. La mitjana de temps entre el diagnòstic de l'AIJS i l'aparició de la SAM va ser de 4 mesos, tot i que en un 22% dels casos es van diagnosticar les dues entitats simultàniament⁵.

Donada la seva gravetat i l'elevada morbiditat, si se sospita una SAM, no s'ha de retardar l'inici del tractament. El tractament mèdic inicial té l'objectiu de disminuir la inflamació i controlar la malaltia de base, a més de les mesures de suport que requereixi el pacient. Si s'identifica un desencadenant infecciós, cal tractar la infecció per poder controlar la SAM.

Com que no es disposa d'estudis controlats del tractament de la SAM, no hi ha un tractament estandarditzat. Stabile et al. proposen una pauta amb metilprednisolona a 30 mg/kg/dia o 1 g/m² (màxim 1 gram al dia) durant 3-5 dies⁸, valorant una dosi de manteniment d'1-2mg/kg/dia via oral de prednisona o prednisolona. Les formes lleus i moderades solen respondre a la teràpia amb corticosteroides. Les formes greus, però, poden requerir l'associació d'un segon fàrmac. La ciclosporina A endovenosa és el segon fàrmac d'elecció (3-7 mg/kg/dia)⁸, ja que actua directament sobre els limfòcits i frena la cascada de citocines. Els corticosteroides i la ciclosporina A són els tractaments més utilitzats per la SAM a causa de la seva eficàcia clínica^{2,8}. Hi ha altres fàrmacs que també s'han utilitzat, com ara l'etopòsid, les immunoglobulines, la timoglobulina i les teràpies biològiques com l'anti-IL-1 (anakinra) i l'anti-TNF (etanercept).

En referència a aquestes noves línies terapèutiques, els antagonistes dels receptors de l'IL-1, permeten un control doble de la síndrome, ja que actuen sobre la malaltia de base i sobre la cascada inflamatòria. En contrast, els anti-TNF són més útils en formes no sistèmiques de l'AIJ, però menys potents per controlar la simptomatologia sistèmica de l'AIJS⁹.

L'anakinra és un anàleg recombinat del receptor de l'IL-1 que bloca l'activitat de l'IL-1 α i l'IL-1 β , i en l'AIJS permet assolir un molt bon control tant de la simptomatologia sistèmica com de l'artritis, com és el cas de la pacient presentada prèviament. En el 98% dels pacients els símptomes sistèmics es resolen durant la primera setmana de tractament¹⁰. L'administració és subcutània i la dosi és d'1-2 mg/kg/dia (en alguns estudis la dosi s'ha augmentat fins a 3-4 mg/kg/dia sense observar efectes secundaris¹⁰). La gran majoria d'efectes adversos secundaris a aquest tractament són lleus. En la revisió feta per Swart et al., els símptomes més comuns van ser el dolor (34%) i l'eritema en el lloc de punció (74%) durant les primeres dues setmanes de tractament. No obstant això, en l'ús continuat d'aquest fàrmac, en les 16 setmanes posteriors, les reaccions cutànies es van observar només en un 12%¹⁰.

En el cas de la nostra pacient la simptomatologia greu es va poder controlar amb els corticosteroides, però persistia la simptomatologia associada a la malaltia sistèmica (l'AIJS), de manera que es va decidir associar l'anakinra amb l'objectiu d'aprofitar-ne l'especificitat en aquest context clínic.

Hi ha altres fàrmacs biològics, com el tocilizumab (anticòs monoclonal anti-IL-6) i el canakinumab (anticòs monoclonal anti-IL-1 β), que també s'han utilitzat en el tractament de l'AIJS. No obstant això, recentment s'han descrit casos de SAM en pacients tractats amb algun d'aquests dos fàrmacs⁹.

La SAM és una entitat difícil de reconèixer, que pot progressar ràpidament i que pot acabar amb la mort del pacient, per això són molt importants una ràpida detecció i un inici precoç del tractament. Les noves estratègies terapèutiques proporcionen cada cop un ventall més ampli de fàrmacs per controlar la malaltia i disminuir la morbimortalitat.

Bibliografia

1. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
2. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes - An update. *Blood Rev*. 2014;28(4):135-42.
3. Janka G, Schneider E. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br of Haematol*. 2014;124(1):4-14.
4. Minoia F, Bovis F, Davi S, Insalaco A, Lehmborg K, Shenoi S, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society. Development and Initial Validation of the Macrophage Syndrome/Primary Activation Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr*. 2017;189:72-8.e3
5. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Multinational, Multicenter Study of 362 Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3160-9.
6. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598-604.
7. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):481-9.
8. Stabile A, Bertoni B, Ansuini V, La Torraca I, Salli A, Rigante D. The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(2):53-9.
9. Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron R. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13(4):289-98.
10. Swart J, Barug D, Möhlmann M, Wulffraat N. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(12):1743-52.