

# Síndrome da Ativação do Macrófago em Paciente com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular<sup>(\*)</sup>

## *Macrophage Activation Syndrome in a Patient with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis*

Acir Rachid<sup>(1)</sup>, Francisco Luiz Gomide Mafra Magalhães<sup>(2)</sup>, Marco Stephan Lofrano Alves<sup>(3)</sup>, Nelson Chiminácio Neto<sup>(3)</sup>, Michel Michels Oliveira<sup>(4)</sup>, Salun Coelho Aragão<sup>(5)</sup>, Eduardo Doubrawa<sup>(5)</sup> e Marister Malvezzi<sup>(6)</sup>

### RESUMO

A linfohistiocitose hemofagocítica caracteriza-se por ativação e proliferação excessiva de linfócitos e macrófagos. Quando associada à artrite idiopática juvenil é também conhecida por “síndrome de ativação do macrófago”, sendo uma complicação potencialmente fatal desta doença. Apresentamos o caso de uma mulher de 26 anos portadora de artrite idiopática juvenil (poliartrite, fator reumatóide negativo), com diagnóstico aos 13 anos, em uso de antiinflamatórios não esteroidais (diclofenaco, nimesulide). Admitida com quadro de resposta inflamatória sistêmica, febre, linfonodomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e achados de hemofagocitose na medula óssea. Os autores discutem aspectos relacionados com a patogênese, diagnóstico e tratamento desta doença pouco conhecida.

**Palavras-chave:** síndrome da ativação do macrófago, linfohistiocitose hemofagocítica, artrite idiopática juvenil.

### INTRODUÇÃO

A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) caracteriza-se por um processo inflamatório sistêmico com ativação, proliferação e infiltração excessiva de macrófagos e linfócitos para

### ABSTRACT

*Hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by massive lymphocyte and macrophage activation and proliferation. When observed in association with juvenile idiopathic arthritis it is also called “macrophage activation syndrome” being a potentially lethal complication of this disease. We report the case of a 26 years old woman with juvenile idiopathic arthritis (polyarthritis, rheumatoid factor negative) since 13 years old, receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, nimesulide). She was admitted with systemic inflammatory response, fever, lymph node enlargement, splenomegaly, anemia, thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and bone marrow hemophagocytosis. Aspects related to pathogenesis, diagnosis and treatment of this little known disease are discussed.*

**Keywords:** macrophage activation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, juvenile idiopathic arthritis.

diversos órgãos, e é associada à produção elevada e sustentada de citocinas pró-inflamatórias<sup>(1)</sup>. Compreende duas formas principais: uma primária ou geneticamente determinada e outra secundária ou adquirida<sup>(2,3)</sup>. A denominação síndrome da ativação do macrófago (SAM) é frequentemente utilizada

\* Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR, Brasil. Recebido em 24/6/2003. Aprovado, após revisão, em 4/3/2004.  
1. Professor Emérito da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Professor Sênior do Departamento de Clínica Médica da UFPR. Livre-docente em Reumatologia e Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UFPR. Chefe do Setor IV da Enfermaria do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR.  
2. Médico Especialista em Clínica Médica e Medicina de Urgência pela SBCM. Vice-Chefe do Setor IV da Enfermaria do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR. Mestrando em Medicina Interna da UFPR. Médico da Unidade de Urgência-Emergência do Hospital de Clínicas da UFPR.  
3. Médico Residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR.  
4. Médico Residente em Hematologia do Hospital de Clínicas da UFPR.  
5. Sextanista do Curso de Medicina da UFPR.  
6. Professora de Hematologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR. Responsável pelo laboratório de Hematologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

Endereço para correspondência: Acir Rachid. Alameda Princesa Izabel 1223 – Ap. 71, CEP 80.470-150, Curitiba-PR, Brasil. E-mail: fcomagalhaes@uol.com.br

para descrever a associação entre a LHH e artrite idiopática juvenil (AIJ), a qual se caracteriza, na maioria dos casos, por apresentação dramática e rapidamente fatal<sup>(4)</sup>.

A SAM associada à AIJ é uma entidade rara e, de acordo com nosso conhecimento, menos de 200 casos foram relatados na faixa pediátrica<sup>(5,6)</sup>. Na população adulta, a associação da SAM com doenças reumáticas como artrite reumatóide, doença de Still do adulto ou lúpus eritematoso sistêmico tem sido relatada em pequenas séries ou relatos de caso<sup>(7-10)</sup>. Neste artigo apresentamos um caso de SAM em uma paciente adulta portadora de AIJ de início poliarticular (poliartrite, fator reumatóide negativo). Discutimos aspectos relacionados com a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento desta entidade pouco conhecida.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 26 anos, portadora de AIJ com apresentação inicial do tipo poliarticular aos 13 anos (artrite de punhos, joelhos, tornozelos e interfalangeanas proximais), fator reumatóide negativo, em acompanhamento ambulatorial em outro serviço. Histórico de artroplastia de quadril esquerdo em 2000 e direito em 2001. Fazia uso ocasional e irregular de antiinflamatórios não esteroidais (diclofenaco, nimesulide) para alívio de dores articulares e negava o uso de corticoesteróides ou imunossupressores. Procurou o pronto atendimento do Hospital de Clínicas do Paraná com história de diarreia líquida e febre alta iniciada uma semana antes do atendimento. Exame físico com pressão arterial sistêmica 100x60mmHg, frequência cardíaca de 120 batimentos por minuto, frequência respiratória de 22 incursões por minuto e temperatura de 38,5° C evidenciava sinais de artrite nos joelhos e punhos. Hemograma com volume globular (VG) 30%, hemoglobina (Hb) 9,7g/dL, leucócitos 10.000x10<sup>3</sup>/uL, sendo 39% bastonetes, contagem plaquetária de 273.000x10<sup>3</sup>/uL, creatinina sérica 0,6mg/dL, aspartato aminotransferase (AST) 31 mg/dL, alanina aminotransferase (ALT) 30mg/dL, exame parcial de urina sem alterações, parasitológico de fezes e coprocultura normais. Recebeu o diagnóstico de gastroenterite aguda, sendo orientadas medidas gerais para tal, prescrito ciprofloxacina 1g/dia por 5 dias e liberada do pronto atendimento. Dois dias depois do atendimento inicial retornou com melhora do quadro diarreico, porém com persistência da febre. Ao exame físico apresentava linfonodomegalia cervical bilateral, esplenomegalia e sinais de artrite nos joelhos e punhos. Foi internada para investigação do quadro, sendo solicitados novos exames: VG 28%, Hb 9,3g/dL, contagem

de plaquetas 118.000x10<sup>3</sup>/uL, anisocitose moderada, leucócitos 6150x10<sup>3</sup>/uL, 23% bastonetes, creatinina sérica 1,8mg/dL, velocidade de hemossedimentação 108mm/h, proteína C reativa 13,1mg/dL, sorologias para hepatites A, B e C, HIV I/II, Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes, sífilis e toxoplasmose negativos, exame parcial de urina normal e radiografia de tórax sem alterações. Fator reumatóide e fator antinuclear negativos. Duas hemoculturas e uma urocultura foram negativas. Iniciou-se piperacilina/tazobactan empiricamente em razão de hipótese de sepse de foco infeccioso indeterminado, sendo trocado três dias depois para imipenem em consequência da piora clínica. A paciente permaneceu com picos febris diários, com queda progressiva da função renal, contagem plaquetária e hematócrito. Outras duas hemoculturas foram negativas. No oitavo dia de internamento apresentou púrpuras disseminadas e episódios de letargia e confusão mental, sendo solicitada uma tomografia de crânio que resultou normal. Levantou-se as hipóteses diagnósticas diferenciais de síndrome hemolítica urêmica e síndrome da ativação do macrófago como complicação da AIJ. Novos exames apresentaram elevados níveis de desidrogenase láctica, bilirrubinas, transaminases, ferritina e triglicérides. Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial aumentados, além de hipofibrinogenemia, conforme apresentado na Tabela 1.

A avaliação do esfregaço de sangue periférico não apresentou fragmentação eritrocitária compatível com anemia microangiopática e a contagem de reticulócitos foi de 1,0%. Durante o internamento houve necessidade de transfusão de quatro unidades de concentrado de hemácias no 10.º e no 17.º dias de internamento. Um aspirado de medula óssea foi realizado no 10.º dia de internamento e evidenciou grande quantidade de macrófagos ativados fagocitando precursores hematopoiéticos (Figuras 1 e 2).

Culturas do aspirado de medula óssea e duas outras hemoculturas foram negativas. O diagnóstico de SAM foi assumido de acordo com o preenchimento dos critérios adotados pela *Histiocyte Society* (ver discussão a seguir).

Desta forma, iniciou-se tratamento com metilprednisolona 300mg/dia. A paciente evoluiu nos cinco dias subsequentes com melhora clínica, apresentando melhora do estado geral, ausência de febre, melhora da artrite, sendo observada também a diminuição dos níveis de creatinina sérica, transaminases, TP e TTPA, porém com persistente redução do hematócrito e plaquetas. No 7.º dia após a instituição do tratamento com metilprednisolona a paciente apresentou episódio súbito de dor abdominal, dispnéia e choque, evoluindo com parada cardiorrespiratória e óbito. A necropsia não foi autorizada pelos familiares.

TABELA 1  
EVOLUÇÃO LABORATORIAL DURANTE O INTERNAMENTO

Dias de internamento	1	7	10* †	11	17†	18
VG (%)	28	23	16	31	15	34
HB (g/dL)	9,3	8,2	5,6	11,2	4,8	11,3
Leucócitos (x103/μL)	6.150	14.630	9.470	19.430	8.100	6.800
Bastonetes (%)	23	40	41	33	22	6
Plaquetas (x103/μL)	118.000	129.000	121.000	59.000	94.000	84.000
Creatinina (mg/dL)	1,8	2,8	4,3	4,7	2,1	1,3
AST (mg/dL)		278	151	110	104	
ALT (mg/dL)		34	23	25	11	
Bilirrubina (mg/dL)						
Total	2,71	2,86	4,50			
Indireta	1,46	1,50	2,72			
TP (s)	14,7			18,7	21,2	16,5
TTPA (s)	41,2			60,2	33,8	30,0
Fibrinogênio (mg/dL)				86,7		84,7
LDH (mg/dL)		2.788	2.734		2.107	
Triglicerídeos (mg/dL)					466	
Ferritina (ng/mL)			21.386			

\* Início do tratamento com metilprednisolona 300mg/dia.

† Concentrado de hemácias quatro unidades.

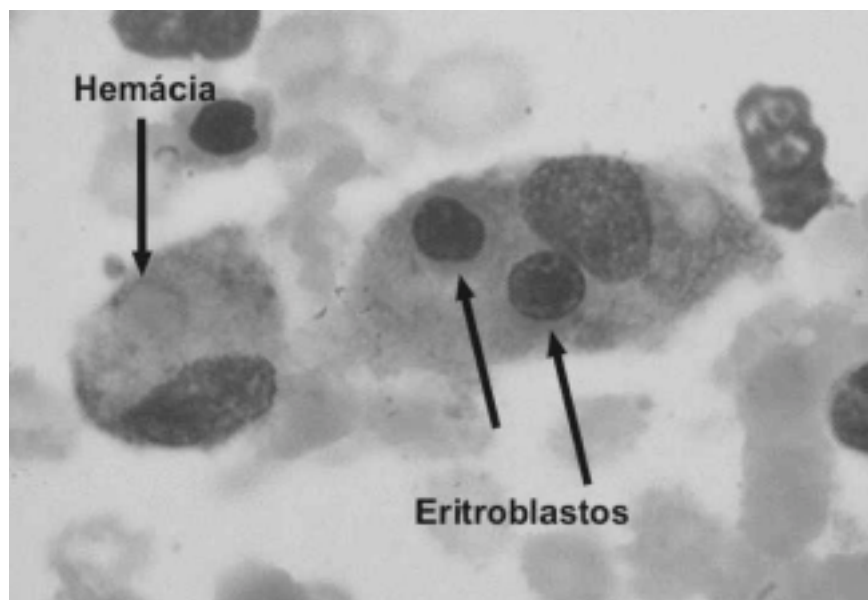


FIGURA 1 – Eritroblastos e hemácias no interior de células macrofágicas.

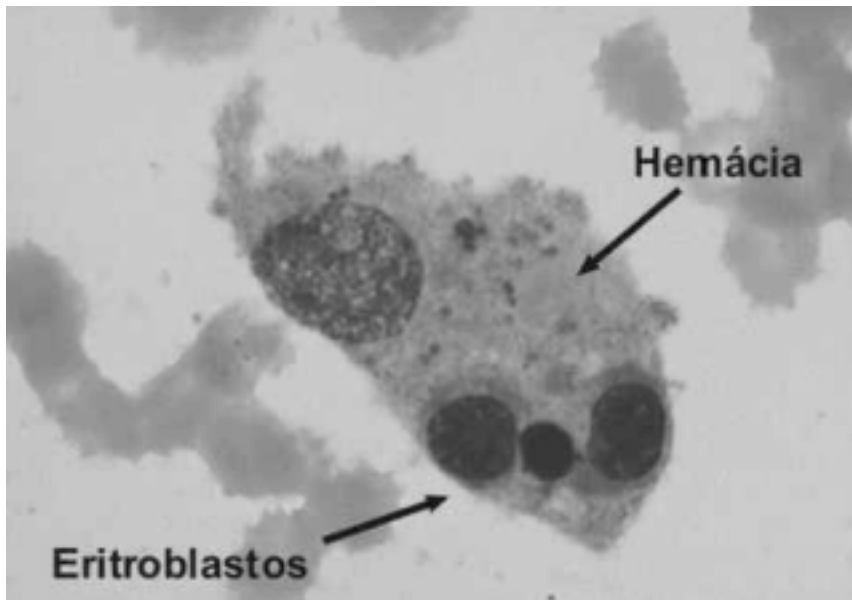


FIGURA 2 – Macrófago ativado, com hemácia em seu interior, fagocitando precursores mielóides (eritroblastos).

## DISCUSSÃO

A linfocitose hemofagocítica (LHH) é classificada como uma histiocitose tipo II (de células não-Langerhans) e divide-se em duas formas de apresentação: uma forma primária ou linfocitose familiar (LHF); e uma forma secundária, ou adquirida, também conhecida como síndrome hemofagocítica reativa (SHR)<sup>(1)</sup>.

A forma primária ou LHF apresenta-se principalmente antes dos três anos de idade, requer história familiar positiva ou consanguinidade e possui herança do tipo autossômica recessiva. Recentemente, a LHF tem sido correlacionada a uma função anormal das células *natural killer*, com consequente diminuição da atividade citotóxica e do controle da proliferação de linfócitos e histiócitos<sup>(11)</sup>. A função anormal das células *natural killer* deve-se, em aproximadamente um quarto dos casos, a uma mutação no gene *PRF1*, responsável pela expressão de uma proteína perforina<sup>(12)</sup>.

A forma secundária ou SHR ocorre em qualquer idade e está frequentemente associada com infecções virais, bacterianas ou fúngicas, neoplasias malignas, doenças reumáticas ou medicamentos (imunossupressores, AINES e anticonvulsivantes)<sup>(1)</sup>. Boruchoff *et al.* relataram o primeiro caso de SHR associada com o parvovírus B19 e vários outros autores relacionaram a participação do vírus Epstein-Barr na patogênese da doença<sup>(13-16)</sup>. A SHR também tem sido relatada em associação com AIJ. Nestes casos, costuma ser citada

como síndrome da ativação dos macrófagos (SAM) e consiste em uma complicação potencialmente fatal da AIJ, podendo ser a primeira manifestação da doença<sup>(4, 17)</sup>.

Em ambas as formas, primária ou secundária, a LHH caracteriza-se por uma resposta inflamatória exacerbada, marcada pela ativação, proliferação e infiltração tecidual de macrófagos, produção exagerada e sustentada de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) e interleucinas (IL) IL-1, IL-2, IL-6 e IL-18<sup>(18, 19)</sup>. Este quadro reflete-se como síndrome de resposta inflamatória sistêmica, acompanhada de diátese hemorrágica e síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO)<sup>(20,21)</sup>. Algumas teorias foram propostas para explicar o mecanismo pelo qual a LHH desencadearia as anormalidades no processo de coagulação. Alguns autores defendem a teoria da coagulopatia de consumo originada através do componente vasculítico da doença. Outros defendem a tese de disfunção hepática secundária à infiltração macrófagica do parênquima, levando a uma menor produção de fatores dependentes de vitamina K e de fibrinogênio. Mais recentemente, estudos demonstraram a importância do TNF $\alpha$  na patogênese da coagulação intravascular disseminada originada por sepse, o que reforça o papel dos macrófagos no processo de gênese da coagulopatia<sup>(18,22)</sup>.

O diagnóstico da LHH baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos. As manifestações clínicas mais comuns são febre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfonomegalia

omegalia, exantemas, manifestações neurológicas como irritabilidade, letargia e convulsões. Os principais achados laboratoriais são: anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, elevação das transaminases hepáticas, elevação das bilirrubinas, pleocitose do líquido cerebrospinal, hiperferritinemia, hiponatremia, lactato desidrogenase elevada e níveis de citocinas inflamatórias elevadas<sup>(1)</sup>. Histologicamente, a LHH caracteriza-se por infiltração e proliferação de histiócitos e linfócitos T em vários órgãos e tecidos. O aspirado de medula óssea é rico nas formas maduras e benignas de histiócitos. O achado que caracteriza a doença é a fagocitose de precursores hematopoiéticos por histiócitos ativados (Figura 3).

A hematofagocitose pode ser encontrada também em amostras teciduais de linfonodos, baço e fluido cerebrospinal. Os critérios diagnósticos utilizados pela *Histiocyte Society* estão listados na Tabela 2<sup>(1)</sup>. A citometria de fluxo tem sido utilizada como método de triagem rápido nos casos suspeitos de LHF em razão de mutações no gene *PFR1*<sup>(23)</sup>. Estudos da atividade citotóxica das células *natural killer* também têm se correlacionado com a atividade da doença<sup>(24)</sup>.

Os achados de pleocitose líquórica, atividade das células *natural killer* diminuída, achados de infiltrados linfomonocitário perivasculares, biópsia hepática com infiltrados periportais e hepatite, icterícia, transaminases hepáticas alteradas, edema, exantemas, hiperferritinemia, hipopro-

TABELA 2  
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DA ATIVAÇÃO DOS MACRÓFAGOS

Clínicos	Laboratoriais	Histológicos
Febre	Hemoglobina < 90g/L	Hemofagocitose
Esplenomegalia	Plaquetas < 100x10 <sup>9</sup> /L	Medula óssea ou
	Neutrófilos < 1,0x10 <sup>9</sup> /L	Baço ou
	Triglicerídeos > 2,0mmol/L	Linfonodos
	Fibrinogênio < 1,5g/L	Sem malignidade

Todos os critérios devem ser preenchidos para o estabelecimento do diagnóstico.

teinemia, hiponatremia e elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias reforçam o diagnóstico.

O tratamento deve ser instituído prontamente se há forte suspeição de LHH, mesmo se a avaliação diagnóstica não estiver disponível, a qual deve ser direcionada também para a exclusão de outras doenças sistêmicas com tratamento específico, identificação de agentes infecciosos, avaliação da extensão da doença e necessidade de tratamento suportivo.

O tratamento para a LHH/SHR tem sido realizado com drogas que inibem a atividade de histiócitos (esteróides, etoposídeo, imunoglobulinas) e linfócitos [esteróides, ciclosporina A (CsA), globulina antitimócitos] e, mais recen-

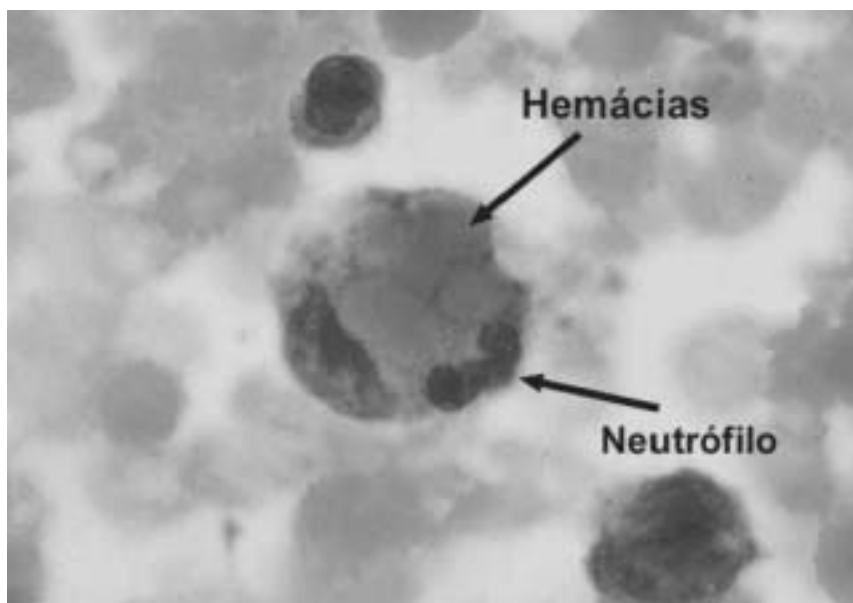


FIGURA 3 – Imagem típica de hematofagocitose obtida do aspirado de medula óssea da paciente relatada no caso. Observe o histiócito ativado repleto de hemácias fagocitadas

temente, com o inibidor do TNF $\alpha$  etanercept, associado ao tratamento específico de agentes infecciosos potencialmente desencadeadores<sup>(1,25)</sup>. Esteróides em altas doses têm sido utilizados com bons resultados na literatura<sup>(26)</sup>. Porém, em algumas séries, a falha ou recidiva chega a 40% dos casos<sup>(27)</sup>. Nos casos em que não ocorra melhora significativa com uso de esteróides, a associação com CsA deve ser considerada<sup>(28)</sup>.

Em 1994, a *Histiocyte Society* apoiou a realização de uma tentativa internacional de padronização do tratamento dos casos novos de LHH chamado protocolo HLH-94<sup>(29)</sup>. Este protocolo sugere uma estratégia de tratamento dos casos novos de LHH baseada no uso concomitante de dexametasona (10mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas, reduzindo à metade da dose a cada 2 semanas até a retirada em 8 semanas) e etoposídeo (150mg/m<sup>2</sup>, 2 vezes por semana por 2 semanas e, após isso, 1 vez por semana até a 8.ª semana), associado ao metotrexato intratecal nos casos de acometimento do sistema nervoso central. A terapia de manutenção preconiza pulsos de dexametasona (10mg/m<sup>2</sup> por 3 dias a cada 2 semanas) e etoposídeo (150mg/m<sup>2</sup> a cada 2 semanas), associados à CsA objetivando níveis séricos de 200ug/L. Para pacientes com remissão clínica completa após 8 semanas do tratamento e sem evidência de doença familiar, recomenda-se interrupção do tratamento e monitorização de possíveis recidivas. O transplante de medula óssea tem

sido proposto como tratamento definitivo para aqueles pacientes LHH primária ou pacientes com LHH secundária com recidivas freqüentes<sup>(29,30)</sup>.

A prevalência da artrite idiopática juvenil é de aproximadamente 30-150 por 100.000 crianças, sendo que a forma de início poliarticular corresponde a apenas 30% dos casos. Sua evolução é mais agressiva que a forma pauciarticular e geralmente está envolvida com manifestações extra-articulares como a síndrome de Sjögren, linfadenopatia ou vasculites<sup>(31)</sup>. A ocorrência de SAM em crianças portadoras de AIJ é rara, mas potencialmente fatal, sendo necessário um alto grau de suspeição para o diagnóstico e tratamento adequado. Poucos relatos de casos sobre a ocorrência da SAM e AIJ em pacientes adultos estão disponíveis na literatura médica, sendo este o primeiro caso relatado na literatura nacional.

Embora o diagnóstico de SAM tenha ficado evidente no caso apresentado, uma vez que a paciente apresentou todos os critérios clínicos, laboratoriais e histológicos compatíveis, o fator desencadeante não foi identificado. A evolução rápida, após breve período de sintomas gastrointestinais, bem como a resposta ao tratamento combinado com antibióticos, nos sugere um provável processo infeccioso como gatilho para o evento. O desfecho final para óbito não pôde ser plenamente investigado em razão da recusa dos familiares ao exame de necrópsia.

## REFERÊNCIAS

- Filipovich AH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 22:281-300, 2002.
- Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:417-33, 1998.
- Boissy C, Velin P, Michiels JF, Diebold J, Hofman P: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Differential diagnosis with secondary hemophagocytic syndromes. *Arch Anat Cytol Pathol* 45:208-13, 1997.
- Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A: Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 142:292-6, 2003.
- Ravelli A: Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 14:548-52, 2002.
- Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al: Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 40:1285-92, 2001.
- Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al: Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 132:230-6, 2002.
- Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al: Prognostic factors in hemophagocytic in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 59:247-53, 1997.
- Reiner AP, Spivak JL: Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 67:369-88, 1988.
- Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, et al: Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 24:1645-8, 1997.
- Stepp SE, Dufourcq L, Le D, et al: Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286:1957-9, 1999.
- Goransdotter E, Fadeel B, Nilsson A, et al: Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 68:590-7, 2001.
- Boruchoff SE, Woda BA, Pihan GA, Durbin WA, Burstein D, Blacklow NR: Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Intern Med* 150:897-9, 1990.
- Kim IS, Park CK, Kim H, Lee YY, Ahn MJ, Lee WS: Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome a case report. *J Korean Med Sci* 12:447-51, 1997.

15. Kawaguchi H, Miyashita T, Herbst H, et al: Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 92:1444-50,1993.
16. Reisman RP, Greco MA: Virus-associated hemophagocytic syndrome due to Epstein-Barr virus. *Hum Pathol* 15:290-3, 1984.
17. Dhote R, Simon J, Papo T, et al: Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 49:633-9, 2003.
18. Henter JL, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U: Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 78:2918-22, 1991.
19. Takada H, Nomura A, Ohga S, Hara T: Interleukin-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 42:21-8, 2001.
20. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J: Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 28:3341-5, 2000.
21. Eliopoulos G, Vaiopoulos G, Kittas C, Fessas P: Tuberculosis associated hemophagocytic syndrome complicated with severe bone marrow failure and disseminated intravascular coagulation. *Nouv Rev Fr Hematol* 34:273-6, 1992.
22. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA: Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 28:2120-4, 2001.
23. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH: Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 99:61-6, 2002.
24. Sullivan KE, DeLaat CA, Douglas SD, Filipovich AH: Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res* 44: 465-8, 1998.
25. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM: Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 132:414-22, 2002.
26. Stephan JL, Kone-Paut I, Galanbrum C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM: Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. Aretrospective study of 24 patients. *Rheumatology* 40:1285-92, 2001.
27. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM: Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 129: 750-4, 1996.
28. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A: Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 128:275-8, 1996.
29. Henter JL, Arico M, Egeler RM, et al: HLH 94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 28:342-7, 1997.
30. Ahmed T, Mehta R, Patel P, Kaul R, Kaul A: Bone marrow transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Anticancer Res* 9:1567-8, 1989.
31. Goodman JE, McGrath PJ: The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain* 46:247-64, 1991.