

Ferritin und löslicher Interleukin-2-Rezeptor als Schlüsselbefunde bei unklarem Fieber

Ferritin and soluble interleukin-2-receptor in the diagnosis of fever of unknown origin

Autoren

C. Rademacher¹ D. Hartmann² A. Spiethoff³ R. Jakobs¹

Institut

¹ Medizinische Klinik C, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

² Innere Medizin I, Sana Klinikum Berlin Lichtenberg

³ Institut für Pathologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

Zusammenfassung

Anamnese und klinischer Befund: Innerhalb weniger Wochen stellten sich zwei Patientinnen im Alter von 16 bzw. 75 Jahren mit unklarem Fieber in der internistischen Notaufnahme vor.

Untersuchung und Diagnose: Laborchemisch zeigten sich eine progrediente Erhöhung der Transaminasen, eine zunehmende Zytopenie sowie eine Erhöhung der Entzündungsparameter. Im Fall der älteren Patientin kam es schließlich zu einer rapiden klinischen Verschlechterung mit Multiorganversagen. Eine deutliche Erhöhung des Ferritins so-

wie des löslichen Interleukin-2-Rezeptors führte uns zur Verdachtsdiagnose eines Hämophagozytose-Syndroms, das im Fall der jungen Patientin durch Knochenmarkbiopsie bestätigt werden konnte.

Therapie und Verlauf: Nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie konnte in beiden Fällen eine Stabilisierung und im Fall der älteren Patientin eine vollständige Rekonvaleszenz erreicht werden.

Folgerung: Das Hämophagozytose-Syndrom ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Differenzialdiagnose, die bei Fieber und Zytopenie berücksichtigt werden sollte.

Immunologie

Schlüsselwörter

- ▶ Hämophagozytose-Syndrom
- ▶ Hämophagozytische Lymphohistiozytose
- ▶ Zytopenie
- ▶ Ferritin
- ▶ Fieber

Keywords

- ▶ hemophagocytic syndrome
- ▶ hemophagocytic lymphohistiocytosis
- ▶ cytopenia
- ▶ ferritin
- ▶ fever

Einleitung

Fieber ist eines der häufigsten Symptome, mit dem Ärzte in der Praxis oder Klinik konfrontiert werden. Dabei ist neben häufigen viralen und bakteriellen Infektionen ein großes Spektrum seltener Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen. Wir berichten über zwei Fälle von unklarem Fieber, die auf eine seltene, aber potenziell letale Erkrankung zurückzuführen sind, welche in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit geraten ist.

Kasuistik 1

Anamnese

Eine 75-jährige Patientin stellte sich mit seit ca. einer Woche bestehendem Fieber bis 40 °C und Gliederschmerzen vor. Unter Therapie mit Levofloxazin hatte sich keine Besserung der Beschwerden ergeben. An Vorerkrankungen war eine Hypothyreose bekannt. Die Patientin berichtete zudem über eine Tracheobronchitis vor 3 Wochen.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Bei Aufnahme befand sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand (1,63 m, 68 kg, 37,1 °C). Der körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig.

Klinisch-chemische Untersuchungen

Die Untersuchung des Blutbilds ergab eine Thrombopenie (96/nl) und eine Leukopenie (2,3/nl). Außerdem fanden sich erhöhte Entzündungsparameter (CRP 14 mg/dl), eine erhöhte LDH (321 U/l), ein Anstieg des Ferritins (2170 ng/ml) sowie eine Hepatopathie (GPT 113 U/l, GOT 106 U/l).

Ergänzende Untersuchungen

Sonographisch zeigte sich eine Splenomegalie (120 mm × 80 mm × 43 mm). Aufgrund der Vorstellung in den späten Wintermonaten wurde zunächst eine Influenza-Infektion vermutet. Im Rachenabstrich konnten jedoch keine Influenza-Antigene nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich serologisch im Verlauf kein Anstieg des Influenza-Titers. Es erfolgte eine umfangreiche Diagnostik durch wiederholte serologische Untersuchungen, Blutkulturen, eine Abdomen-Sonographie sowie eine Echokardiographie und

eingereicht 20.08.2012

akzeptiert 26.09.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1359923
Dtsch Med Wochenschr 2014;
139: 23–27 · © Georg Thieme
Verlag KG · Stuttgart · New York
· ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Dr. Christoph Rademacher
Medizinische Klinik C, Klinikum
der Stadt Ludwigshafen
Bremerstraße 79
67063 Ludwigshafen
Tel. 0621/503-4100
eMail rademacc@kllilu.de

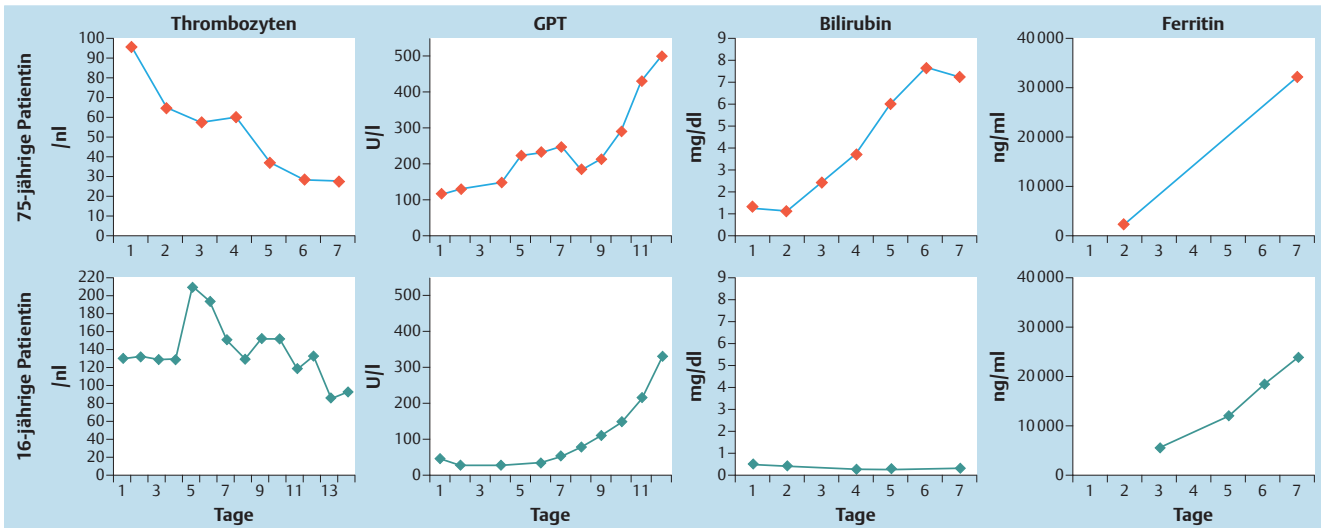


Abb. 1 Laborwerte der 75-jährigen Patientin (rot) und der 16-jährigen Patientin (grün). In beiden Fällen kam es im Verlauf zu einer progredienten Zytopenie, Hepatitis und einem deutlichen Anstieg des Ferritins.

schließlich eine CT des Thorax und des Abdomens. Serologisch zeigte sich kein Anhalt für eine Infektion mit dermatotropen oder hepatotropen Viren, ebensowenig für eine akute oder chronisch aktive EBV-Infektion (EBV IgM EIA negativ, IgG EIA 230 U/ml ohne Anstieg im Verlauf). Auch der Test auf eine HIV-Infektion (p24-Antigen/Antikörper-Test) war negativ.

Klinisch, radiologisch, abdomensonographisch und echokardiographisch fanden sich keine Hinweise auf einen bakteriellen Fokus. Das PCT lag im Normbereich und in den wiederholt entnommenen Blutkulturen konnten keine pathogenen Keime angezüchtet werden. Serologisch zeigte sich bei negativem Rheumafaktor, CCP-AK und ANA kein Anhalt für eine rheumatische Erkrankung. Weder in der klinischen oder abdomensonographischen Untersuchung noch in einer CT des Thorax und des Abdomens fanden sich Hinweise auf ein Malignom als mögliche Ursache der Beschwerden.

Verlauf

Im weiteren Verlauf fieberte die Patientin rezidivierend bis max. 40,0 °C. Unter empirischer Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam kam es zu einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustands mit zunehmender Vigilanzminderung. Laborchemisch zeigt **Abb. 1** eine progrediente Thrombozytopenie (28/nl), Nierenversagen (Kreatinin 3,26 mg/dl) und eine progrediente cholestatische Hepatitis (GPT 248 U/l, Bilirubin 7,36 mg/dl). Die Patientin befand sich zu diesem Zeitpunkt intubiert und beatmet auf der Intensivstation. In dieser Situation ließ sich ein deutlicher Anstieg des Ferritins von initial 2170 ng/ml auf 32 151 ng/ml feststellen. Dies veranlasste zu einer Bestimmung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2), welcher mit 32 566 U/ml deutlich erhöht war.

Kasuistik 2



Anamnese

Einige Wochen später stellte sich eine 16-jährige Patientin in der internistischen Notaufnahme vor. Sie berichtete über seit ca. einer Woche bestehendes Fieber bis 40 °C, Hals- und Glieder-

schmerzen sowie ein Exanthem. Vorerkrankungen oder regelmäßige Medikamenteneinnahme wurden verneint. Sie berichtete zudem über einen neuen Partner seit zwei Monaten.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Bei Aufnahme präsentierte sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand (1,72 m, 70 kg, 38,1 °C) mit klinischen Zeichen der Exsikkose. Links zervikal ließ sich ein vergrößerter Lymphknoten tasten. Im Gesicht zeigte sich zudem ein makulopapulöses Exanthem, das zu Beginn der Symptomatik am ganzen Körper bestanden hatte und im Verlauf der nächsten Tage intermittierend am Stamm und an den Extremitäten sichtbar wurde.

Klinisch-chemische Untersuchungen

Bei Untersuchung des Blutbilds fand sich eine Thrombopenie (131/nl). Das CRP (6,4 mg/dl) war leicht erhöht. Die Leukozyten lagen im Normbereich. Laborchemisch ließen sich weiterhin leicht erhöhte Transaminasen (GPT 45 U/l; GOT 85 U/l), sowie eine mit 950 U/l deutlich erhöhte LDH feststellen.

Ergänzende Untersuchungen

Sonographisch konnte eine Splenomegalie (160 mm × 85 mm × 60 mm) bei ansonsten unauffälligem Abdominalstatus festgestellt werden. Die zunächst vermutete infektiöse Mononukleose konnte serologisch ausgeschlossen werden (negativer IgM- und IgG-Titer ohne Serokonversion im Verlauf). Es fanden sich zudem weder klinische Zeichen einer Tonsillitis noch eine Lymphozytose im Differenzialblutbild. Es erfolgten ähnliche differenzialdiagnostische Überlegungen wie im ersten Fall, bei welchen sich weder für einen bakteriellen Fokus noch für eine Virusinfektion Hinweise fanden. Insbesondere zeigte sich kein Anhalt für eine CMV- oder Coxsackie-Viren-Infektion, eine Leptospirose, eine Brucellose oder eine Coxiellen-Infektion. Eine akute HIV-Infektion konnte durch wiederholte p24-Antigen/Antikörper-Tests ausgeschlossen werden. Serologisch zeigte sich bei negativem Rheumafaktor, CCP-AK und ANA kein Anhalt für eine rheumatische Erkrankung. Zum Ausschluss einer Leukämie wurde eine Knochenmarkpunktion durchgeführt, wobei sich im peripheren Blut keine unreifen Vorläuferzellen nachweisen ließen.

Tab.1 Diagnosekriterien des Morbus Still.

Juveniler Morbus Still (< 16 Jahre) [7]	Adulter Morbus Still (≥ 16 Jahre) [10]
<p>Arthritis in mind. einem Gelenk mit Fieber für mindestens 2 Wochen und mindestens ein weiteres Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ typisches Exanthem ▶ Lymphadenopathie ▶ Hepato- und/oder Splenomegalie ▶ Serositis <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Psoriasis in der Vorgeschichte des Patienten oder eines erstgradigen Verwandten ▶ Arthritis bei einem HLA-B27-positiven Jungen (≥ 6 Jahre) ▶ Spondylitis ankylosans, Enthesitis, Sacroileitis, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Reiter-Syndrom, akute anteriore Uveitis beim Patienten oder einem erstgradigen Verwandten ▶ IgM-Rheumafaktor (bestätigt nach einem Intervall von mindestens 3 Monaten) 	<p>Die Diagnose ist hoch wahrscheinlich, wenn insgesamt 5 Kriterien und davon mindestens 2 aus der Majorgruppe vorliegen:</p> <p>Major-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fieber ≥ 39 °C mit einer Dauer von mindestens einer Woche ▶ Arthralgien über mindestens 2 Wochen ▶ typisches Exanthem ▶ Leukozytose von ≥ 10 000/μl, davon ≥ 80% Granulozyten <p>Minor-Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pharyngitis ▶ Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie ▶ Leberfunktionsstörung (Erhöhung der Transaminasen und/oder LDH) ▶ negativer Rheumafaktor und negative antinukleäre Antikörper <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ rheumatische Erkrankungen ▶ Infektionen ▶ Malignome

Verlauf

Im Verlauf fieberte die Patientin rezidivierend bis max. 40,5 °C. Intermittierend trat ein makulopapulöses Exanthem am gesamten Körper auf. Es kam zu einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustands und laborchemisch zu einem Anstieg der Entzündungswerte (CRP 32 mg/dl), einer weiteren Zunahme der Thrombopenie, einer progredienten Anämie, einem Anstieg der Transaminasen (GOT 217 U/l, GPT 82 U/l) sowie einem deutlich erhöhten Ferritin (52 000 ng/ml; ▶ Abb.1). Klinisch traten zuletzt Arthralgien der großen Gelenke mit einem palpablen Erguss des rechten Knies auf. Die Kombination von Fieber, Exanthem, Gelenkschmerzen und deutlich erhöhtem Ferritin führte uns zur Verdachtsdiagnose eines Morbus Still, der systemischen idiopathischen Arthritis (▶ Tab.1) [1].

Eine immunsuppressive Therapie mit Prednison 1 mg/kg Körpergewicht wurde eingeleitet, unter welcher ein Rückgang des Fiebers, der Entzündungswerte und des Ferritins erreicht werden konnte. Aufgrund der für die Diagnose eines Morbus Still untypischen Thrombopenie und Hypofibrinogenämie, der fehlenden Leukozytose und einer erneuten klinischen Verschlechterung mit hohem Fieber und progredientem Anstieg der Transaminasen (GPT 570 U/l) wurde diese Diagnose kritisch hinterfragt [8]. Es folgte die Bestimmung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors, der mit 4424 U/ml deutlich erhöht war. Zuletzt zeigte das Ergebnis der Knochenmarkpunktion (▶ Abb.2) aktivierte Makrophagen sowie Hämophagozytose von weißen Blutzellen und Zellen der Erythropoese. Damit erhärtete sich die Verdachtsdiagnose eines Hämophagozytose-Syndroms (HS).

Therapie

Nach Sicherung der Diagnose eines HS wurde in beiden Fällen eine immunsuppressive Therapie eingeleitet. Im Fall der jungen Patientin konnte nach hochdosierter Cortison-Therapie (2 mg/kg Körpergewicht) ein Rückgang der Transaminasen und der Entzündungswerte erreicht werden. Beim Versuch der Dosisreduktion kam es nach ca. 4 Wochen zu einer erneuten Beschwerdenezunahme, sodass eine Therapie mit Methotrexat ein-

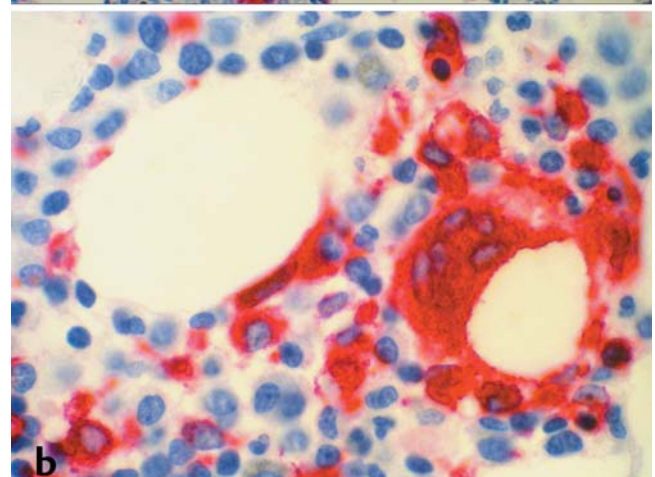
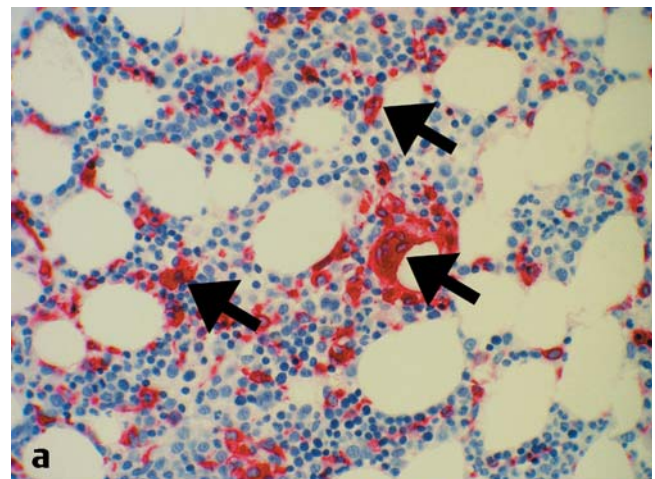


Abb.2 Knochenmark mit CD68-positiven Makrophagen (Pfeil) mit inkorporierten Granulozyten und Zellen der Erythropoese. (A) 200-fache Vergrößerung, (B) 600-fache Vergrößerung.

geleitet wurde. Die Patientin befindet sich in ambulanter rheumatologischer Weiterbehandlung.

Tab.3 Diagnose des Hämophagozytose-Syndroms (HS) [3].

Die Diagnose HS kann gestellt werden, wenn (I) oder (II) erfüllt sind:		
I. Familiäres HS oder Gendefekt passend zum HS		
II. 5 von 8 klinischen und laborchemischen Kriterien:	Fall 1	Fall 2
1. Fieber	+	+
2. Splenomegalie	+	+
3. Zytopenie (von min. 2 Zelllinien: Hb < 9 g/dl, TZ < 100/nl, LZ < 1/nl)	+ (TZ 21/nl; LZ 0,8/nl)	– (TZ 88/nl; Hb 9,1 g/dl)
4. Hypertriglyceridämie > 3 mmol/l oder Hypofibrinogenämie < 150 mg/dl	+ (Fibrinogen 25 mg/dl)	+ (Fibrinogen 138 mg/dl)
5. Hämophagozytose in Knochenmark, Leber, Milz oder Lymphknoten	nicht untersucht	+
6. Verringerte Aktivität der NK-Zellen	nicht untersucht	–
7. Ferritin > 500 µg/l ¹	+ (Ferritin 32 151 ng/ml)	+ (Ferritin 52 000 ng/ml)
8. Löslicher IL-2-Rezeptor (CD25) > 2400 U/ml ²	+ (sIL-2 Rezeptor; 32 566 U/ml)	+ (sIL-2 Rezeptor: 4424 U/ml)

¹ Eine Erhöhung des Ferritins auf den in den Diagnosekriterien geforderten Wert von > 500 µg/l ist sehr unspezifisch. Eine Erhöhung > 3000 µg/l kann als deutlicher Hinweis, ein Wert > 10 000 µg/l als sehr verdächtig für ein HS betrachtet werden [6].

² Hilfreich erscheint aufgrund relevanter laborspezifischer Unterschiede die Berücksichtigung von alters- und laborspezifischen Normwerten [6].

TZ = Thrombozyten; LZ = Leukozyten; Hb = Hämoglobin; NK = Natürliche Killerzellen

Im Fall der älteren Patientin kam es nach kompliziertem Verlauf und Langzeitbeatmung unter hochdosierter Cortison-Therapie (1,5 mg/kg Körpergewicht) zuletzt zu einer vollständigen Rekonvaleszenz. Die Behandlung erfolgte über ca. 2,5 Monate und konnte zuletzt vollständig ausgeschlichen werden. Während der Nachbeobachtungszeit von bisher 24 Monaten kam es zu keinem Rezidiv.

Diskussion

Definition

Beim HS handelt es sich um ein Sepsis-ähnliches Krankheitsbild, das durch eine heterogene Gruppe von Faktoren ausgelöst werden kann (► Tab.2). Pathophysiologisch liegt ein angeborener oder erworbener Immundefekt zugrunde. Es kommt zu einer unkontrollierten und ineffektiven Immunreaktion mit Akkumulation aktivierter T-Lymphozyten und Makrophagen in zahlreichen Organen. Die initialen Symptome ähneln einem Virusinfekt mit Fieber, Hepatosplenomegalie und Zytopenie. Unbehandelt drohen im Verlauf Multiorganversagen und Verbrauchskoagulopathie [4, 5, 6, 9]. Synonym gebraucht wird der Begriff Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH).

Es können primäre und sekundäre Formen des HS unterschieden werden (► Tab.2). Im klinischen Alltag kann sich diese Unterscheidung schwierig gestalten, da auch bei primären, genetischen

Tab.2 Klassifikation des Hämophagozytose-Syndroms (HS).

Genetische, primäre Formen	Erworbene, sekundäre Formen
Familiäre HS (FHL)	Infektionen
► FHL-1: Mutation unbekannt	► V.a. EBV-Infektionen
► FHL-2: PRF1-Mutationen	Malignome
► FHL-3: UNC13D-Mutationen	► V.a. Non-Hodgkin-Lymphome
► FHL-4: STX11-Mutationen	Rheumatische Erkrankungen
► FHL-5: STXBP2-Mutationen	(Makrophagenaktivierungssyndrom)
HS assoziiert mit Immundefekt-Syndromen	► Systemischer Lupus erythematodes
► Griscelli-Syndrom	► Morbus Still
► Chediak-Higashi-Syndrom	Immunsuppression
	► Chemotherapie
	► HIV

Formen der Ausbruch häufig durch Infektionen ausgelöst wird. Die Diagnose des HS kann durch den molekularen Nachweis einer entsprechenden Genmutation oder anhand klinischer Kriterien gestellt werden (► Tab.3) [3, 6].

In unseren Fällen waren jeweils sechs der geforderten acht Kriterien positiv. Im Fall der älteren Patientin konnte keine zugrunde liegende Erkrankung identifiziert werden, wobei ein infektiönsassoziiertes HS zu vermuten ist. Im Fall der jüngeren Patientin gehen wir von der Sonderform eines Makrophagenaktivierungssyndroms bei Morbus Still aus (► Tab.1). Dabei ist zu bemerken, dass es sich aufgrund des Alters von 16 Jahren formal um einen adulten Morbus Still handelt. Zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung sind beim HS häufig nicht alle Diagnosekriterien erfüllt, sodass die Diagnose erst im Verlauf gestellt werden kann (Vgl. Fig. 1 in [5]).

Epidemiologie

Das HS betrifft vor allem Kinder in den ersten zwei Lebensjahren. Die Inzidenz liegt bei 1,2 von einer Million/Jahr. Bei Patienten unter 18 Jahren wird eine Prävalenz von ca. 1/100 000 angegeben [5], während für Erwachsene keine vergleichbaren Daten vorliegen. Es wird vermutet, dass die Erkrankung häufig unerkannt bleibt. Insbesondere auf Intensivstationen kann eine deutlich höhere Inzidenz angenommen werden [2].

Therapie

Die Standardbehandlung bei familiärem HS besteht aus einer Kombinationstherapie aus Etoposid, Dexamethason und Cyclosporin A gefolgt von einer Stammzelltransplantation. Bei diesen Patienten ist eine Behandlung durch spezialisierte Zentren zur Diagnose des zugrundeliegenden Immundefekts sowie zum Einschluss in Therapiestudien dringend zu empfehlen. Für das sekundäre HS existiert aktuell keine Standardtherapie. Zur Anwendung kommen Cortison, Cyclosporin A, Immunglobuline und Etoposid [6]. Bei mildereren Fällen insbesondere bei älteren Patienten kann eine alleinige Corticoid-Therapie ausreichend sein [4, 5]. Dabei ist sorgfältig auf Anzeichen einer möglichen klinischen Verschlechterung zu achten. Die Kontrolle der Erkrankung auch in schweren Fällen wie dem der älteren Patientin durch eine alleinige Corticoid-Therapie sowie der Rezidiv-freie Verlauf sind als sehr erfreulich aber nicht typisch anzusehen.

Die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist erst nach Ausschluss infektiöser, maligner und autoimmuner Differenzialdiagnosen bzw. Trigger gerechtfertigt. Dies setzt eine umfassende Diagnostik zur Sicherung der Diagnose voraus [6].

Prognose

Beim primären HS ist eine Heilung nur durch Stammzelltransplantation (SZT) zu erreichen. Nach Chemotherapie und SZT konnten 3-Jahres-Überlebensraten bis 55% erzielt werden. Beim sekundären HS werden Mortalitätsraten von 60–70% beschrieben [9]. Die Sonderform des Makrophagenaktivierungssyndroms weist eine Mortalitätsrate von 10–20% auf.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Das Hämophagozytose-Syndrom ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Differenzialdiagnose bei ungeklärtem Fieber und Zytopenie.
- ▶ Dabei führt ein erworbener oder angeborener Immundefekt zu einer überschießenden Reaktion des Immunsystems.
- ▶ Ferritinspiegel, sIL-2-Rezeptor und Knochenmarkspunktion können entscheidende Hinweise geben.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Abstract

Ferritin and soluble interleukin-2-receptor in the diagnosis of fever of unknown origin



History and clinical findings: Within a few weeks, two patients aged 16 and 75 years with fever of unknown origin were referred to the emergency unit.

Investigations: Laboratory tests revealed increased aminotransferase levels, progressive cytopenia and an increase of inflammatory markers. In the older patient a rapid clinical deterioration with multi organ failure was observed. Progressively increasing levels of ferritin and soluble-interleukin-2-receptor levels led to the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis, which was confirmed by bone marrow examination in the case of the younger patient.

Treatment and course: Immunosuppressive treatment induced a clear improvement of clinical and laboratory findings and in the case of the older patient finally led to convalescence.

Conclusion: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rare but potentially fatal differential diagnosis, which should be considered in patients with fever and cytopenia.

Literatur

- 1 Behrens EM, Beukelman T, Gallo L et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008; 35: 343–348
- 2 Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 299–314
- 3 Henter JJ, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131
- 4 Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245–253
- 5 Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012; 63: 233–246
- 6 Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041–4052
- 7 Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–392
- 8 Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598–604
- 9 Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 2011; 29: 100–106
- 10 Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424–430