El internista y el síndrome hemofagocítico

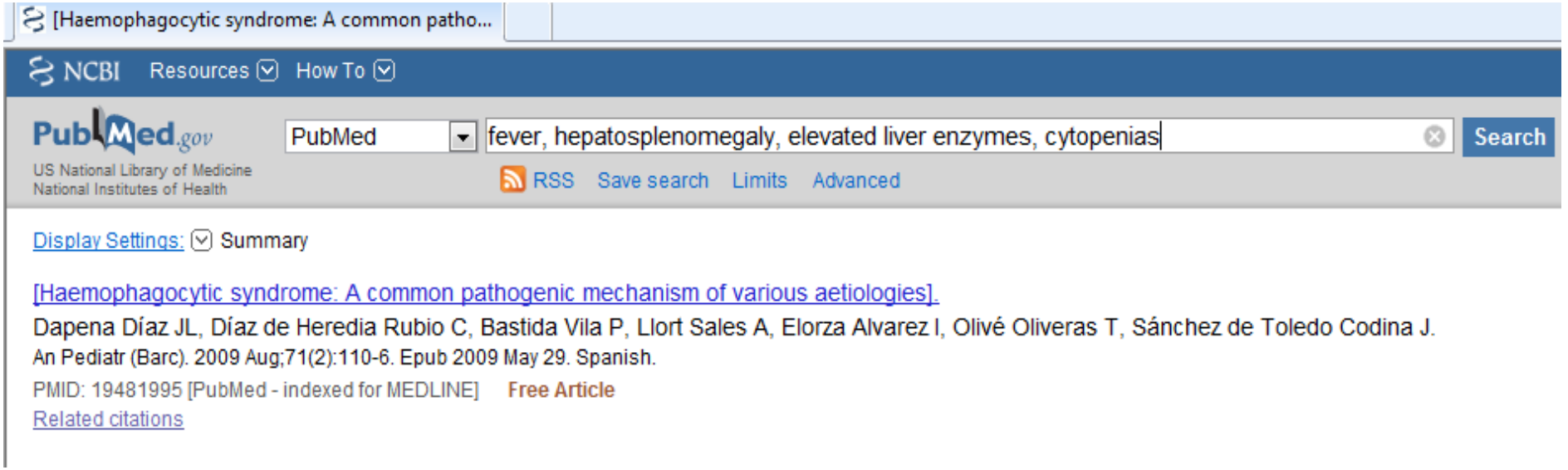
Pilar Brito-Zerón
Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital Clínic, Barcelona

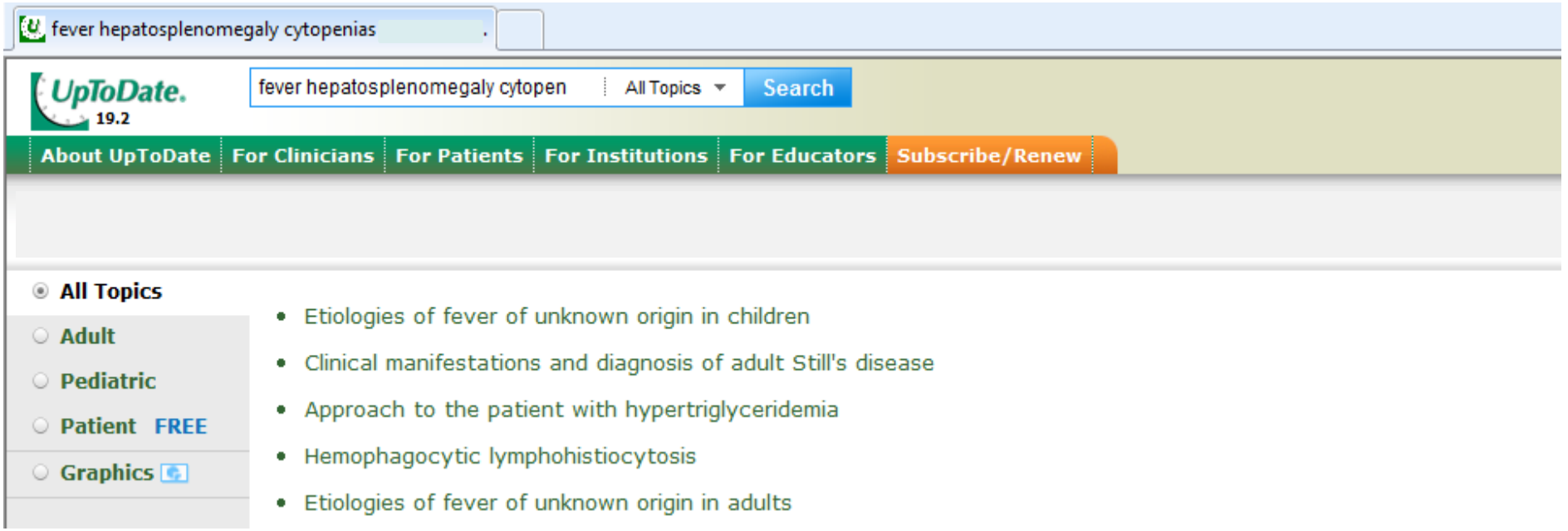
¿Cuándo sospecharlo?

Aproximación al tema por medio de algunos pacientes vividos estos últimos dos años y que se presentaron con un cuadro clínico muy similar

EDAD (AÑOS)	40	49	32	44	45	32	22	24
ENFERMEDAD ACTUAL	Fiebre	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea	Fiebre Odinofagia	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Rash cutáneo	Rash cutáneo Adenopatías	Hepatomegalia Adenopatías	Hepatomegalia Rash cutáneo
DATOS ANALÍTICOS	ALT/AST, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, ↓Fg Anemia, plaquetopenia	GGT, FA VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, Neutros y Linfos↓	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, ↓Fg Plaquetopenia, leucopenia, anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, Ferritina Anemia, Plaq, Leuco↓
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	Enfermedad de Chron	Enf. Autoinmune indiferenciada		VHC (+) VIH (+) CD4: 99	Tiroiditis autoinmune		LES	
TRATAMIENTO ACTUAL	Azatioprina	Prednisona					Prednisona Micofenolato Hidroxicloroquina	
ALERGIAS								
SEROLOGÍAS VÍRICAS								
DIAGNÓSTICO								
TRATAMIENTO								
EVOLUCIÓN								


- Fiebre prolongada
- Megalias
- Rash
- Adenopatías
- Alt. Perfil hepático
- Reactantes elevados
- Citopenias


[Haemophagocytic syndrome: A common patho...
NCBI
Resources
How To
PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
fever, hepatosplenomegaly, elevated liver enzymes, cytopenias
Search
RSS
Save search
Limits
Advanced
Display Settings:
Summary
[Haemophagocytic syndrome: A common pathogenic mechanism of various aetiologies].
Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia Rubio C, Bastida Vila P, Llort Sales A, Elorza Alvarez I, Olivé Oliveras T, Sánchez de Toledo Codina J.
An Pediatr (Barc). 2009 Aug;71(2):110-6. Epub 2009 May 29. Spanish.
PMID: 19481995 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Free Article
Related citations


fever hepatosplenomegaly cytopenias
UpToDate.
19.2
fever hepatosplenomegaly cytopen
All Topics
Search
About UpToDate
For Clinicians
For Patients
For Institutions
For Educators
Subscribe/Renew
All Topics
Adult
Pediatric
Patient FREE
Graphics
Etiologies of fever of unknown origin in children
Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease
Approach to the patient with hypertriglyceridemia
Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Etiologies of fever of unknown origin in adults

Un mismo cuadro clínico, distintos nombres

Síndrome Hemofagocítico

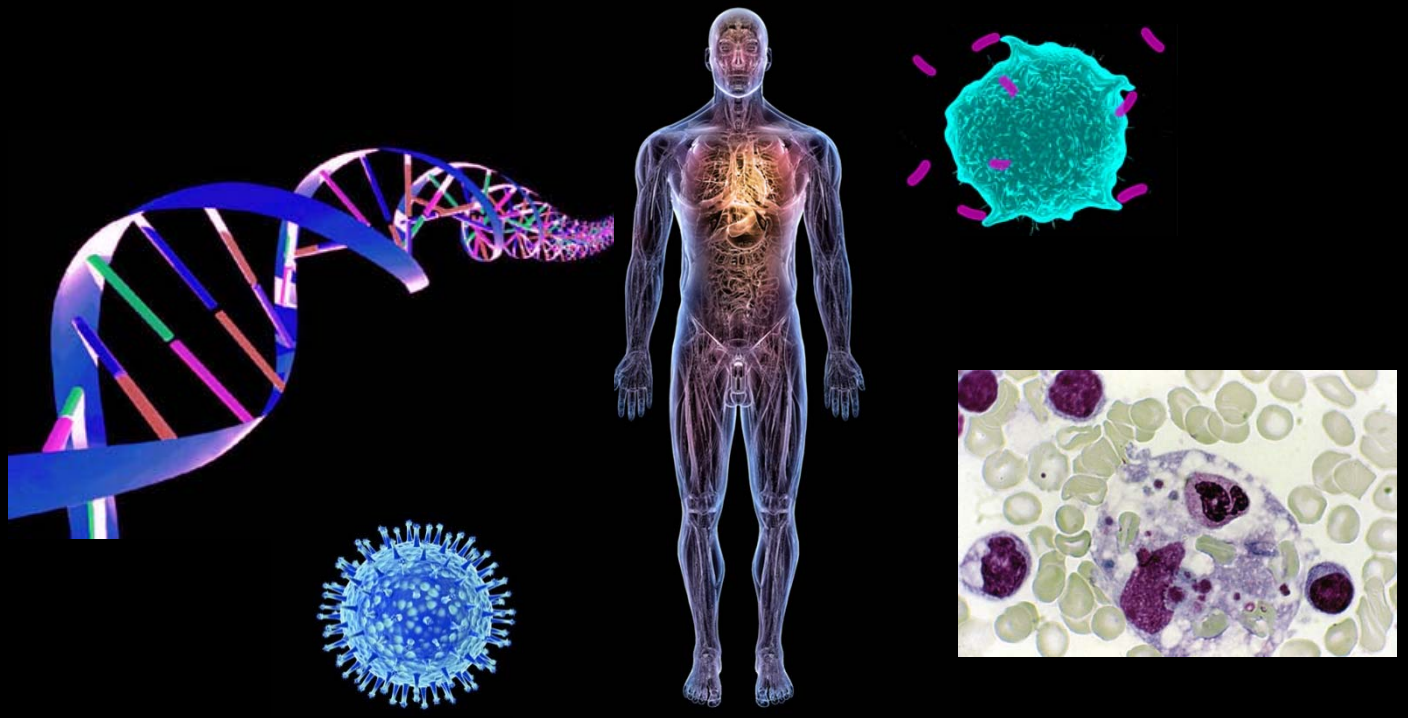
O

Linfohistiocitosis Hemofagocítica

O

Síndrome de
Activación Macrofágica

¿Qué es el Síndrome Hemofagocítico?



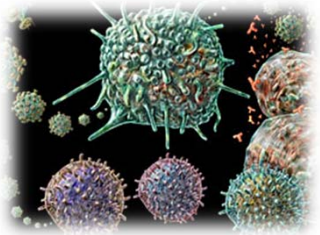
blood

Prepublished online August 9, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-03-278127

How we treat hemophagocytic lymphohistocytosis

Michael B. Jordan, Carl E. Allen, Sheila Weitzman, Alexandra H. Filipovich and Kenneth L. McClain

Definición



WHAT IS HLH?

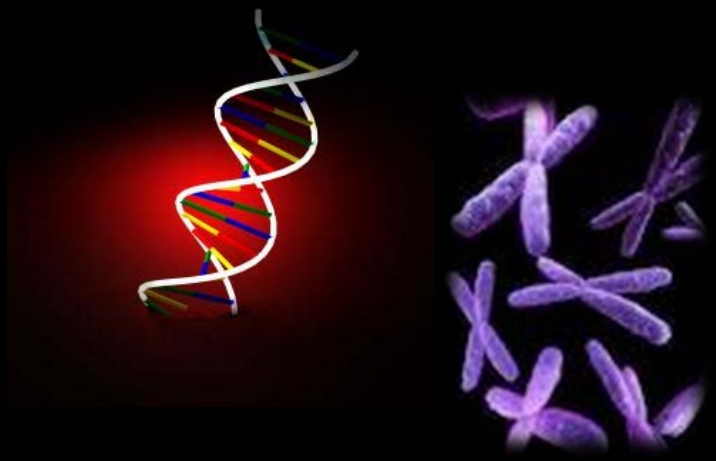
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a syndrome of pathologic immune activation characterized by clinical signs and symptoms of extreme inflammation.

En asociación con una gran variedad de factores desencadenantes/predisponentes

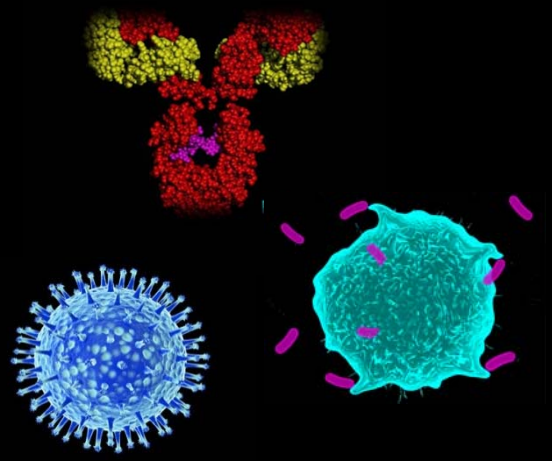
Síndrome hemofagocítico

Primario

Secundario



+



Genético

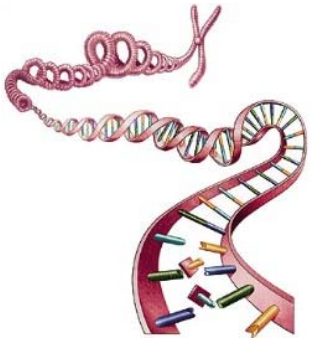
Adquirido

When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes

Robert J. Arceci

Current Opinion in Hematology 2008, 15:359–367

Síndrome hemofagocítico primario



Niños

Aparición antes del año de edad en el 70-80% casos

Disease	Gene abbreviation	Gene name
FHLH-1	Unknown	
FHLH-2	*PRF1*	Perforin
FHLH-3	*UNC13D*	Munc13-4
FHLH-4	*STX11*	Syntaxin 11
Griscelli syndrome 2	*RAB27A*[a]	RAB27A[b]
Chédiak–Higashi syndrome	*LYST*	Lysosomal trafficking regulator
Hermansky–Pudlak syndrome type II	*AP3B1*	*B*-subunit of cytosolic adaptor protein AP-3
X-linked lymphoproliferative syndrome	*SAP (SH2D1A, XLP)*[c]	SLAM-associated protein

Incidencia: 1 caso/1,000,000 niños por año

When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes

Robert J. Arceci

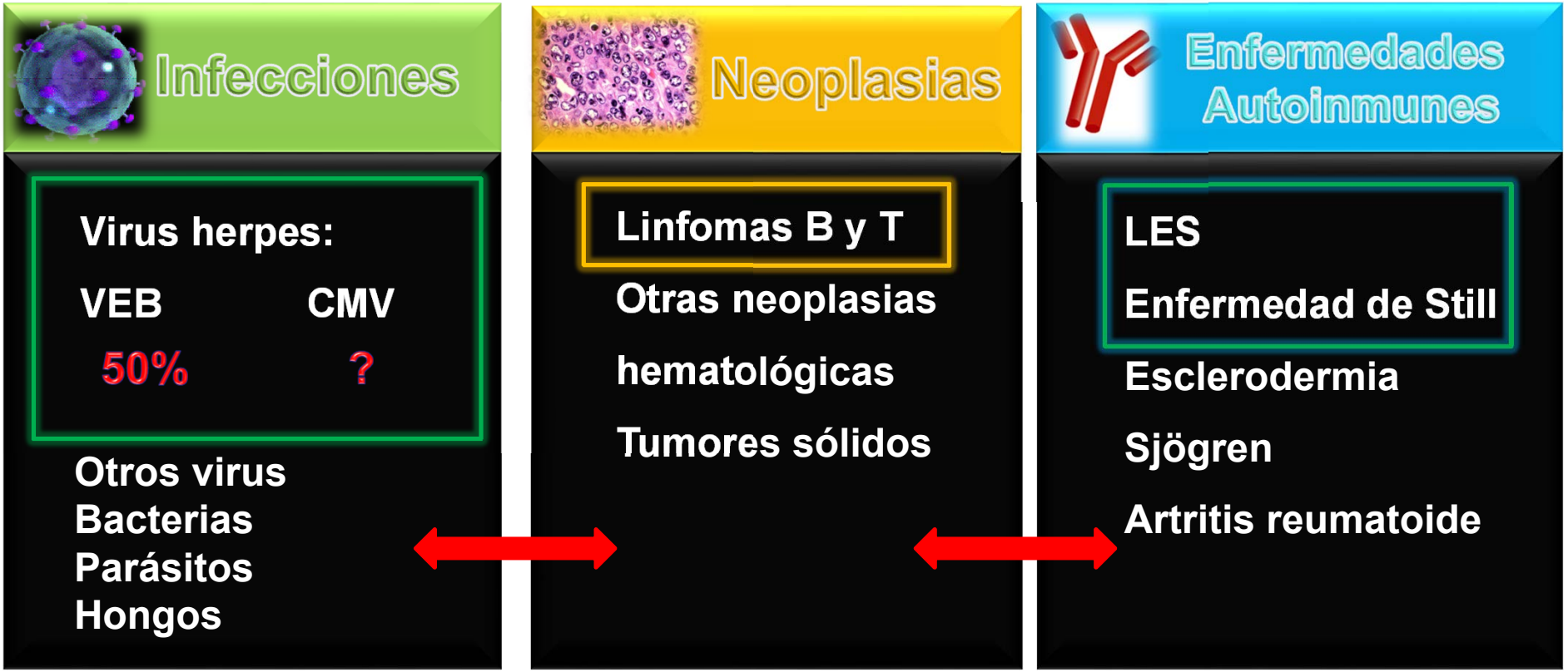
Current Opinion in Hematology 2008, 15:359–367

Síndrome hemofagocítico secundario

Predisposición genética?

Incidencia no conocida

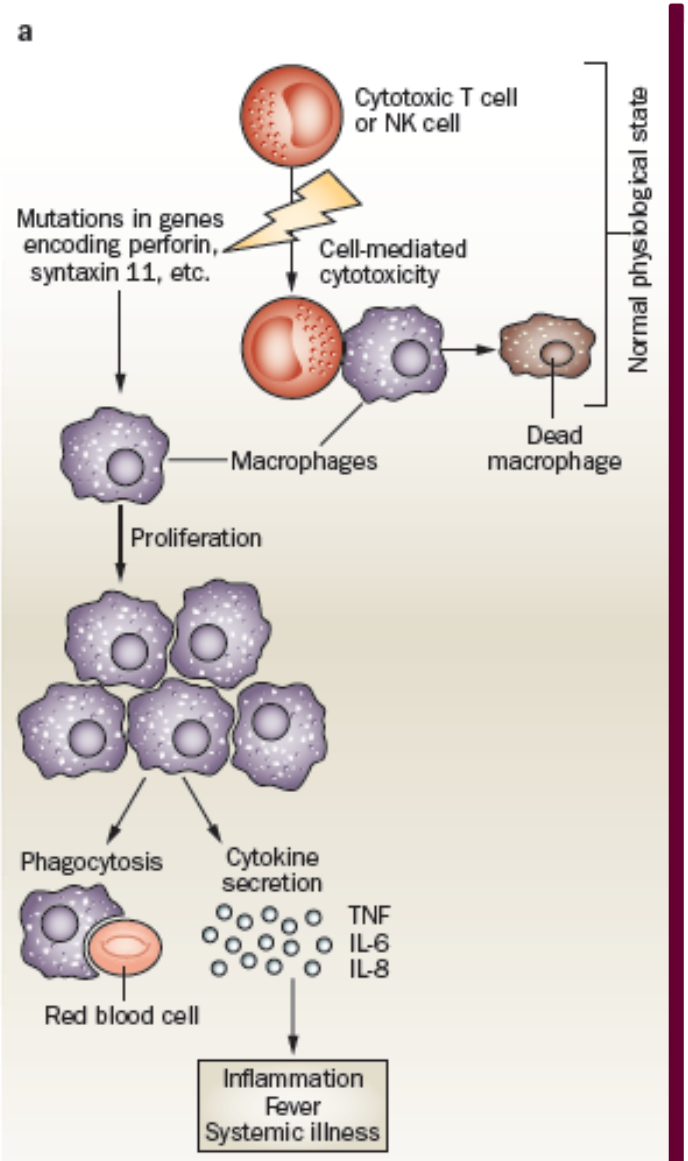
Adultos

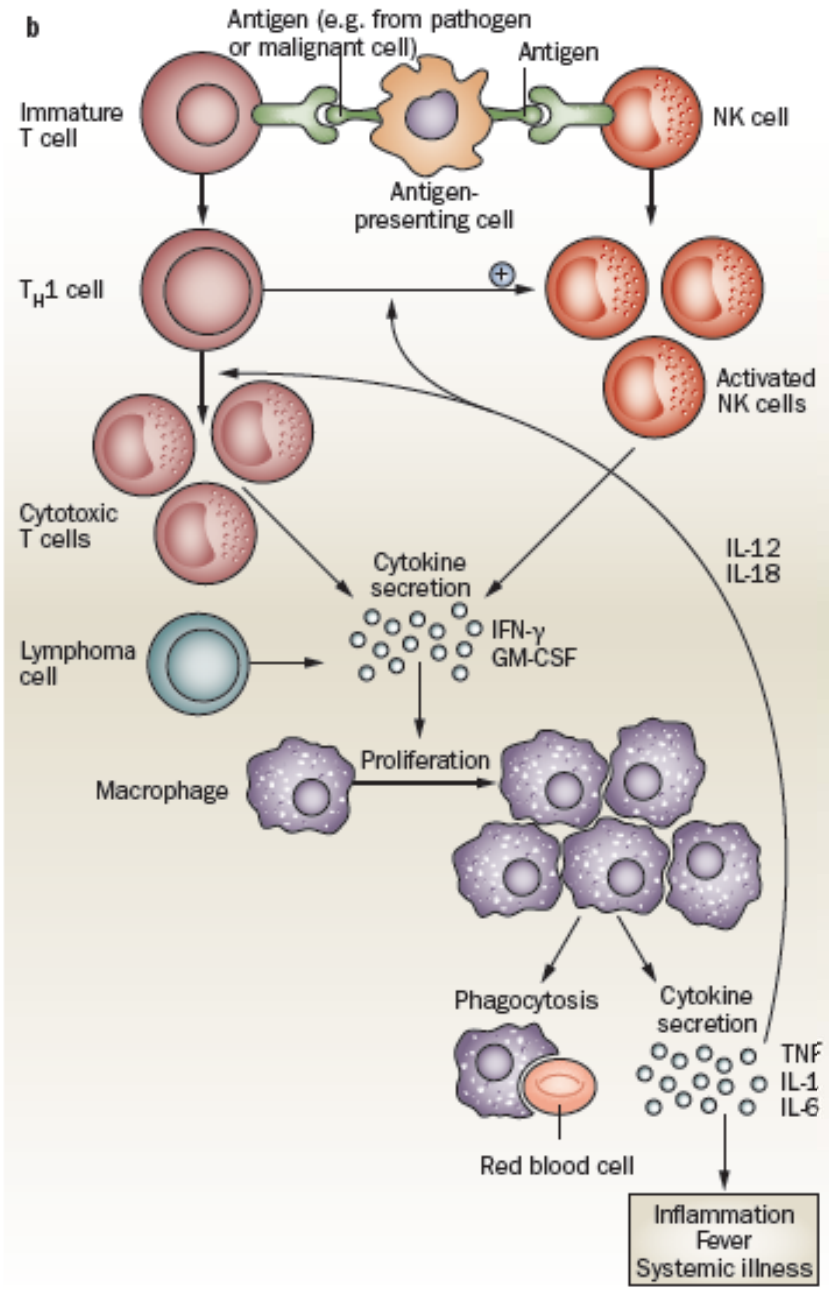


Patogenia

Karras, A. Nat. Rev. Nephrol. 5, 329–336 (2009);

SH FAMILIAR





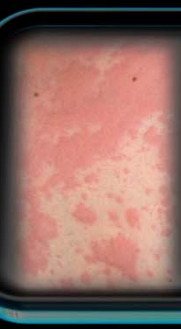
SH SECUNDARIO

Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:157–74.

Manifestaciones clínicas

Fiebre prolongada

Megalias



Rash Cutáneo

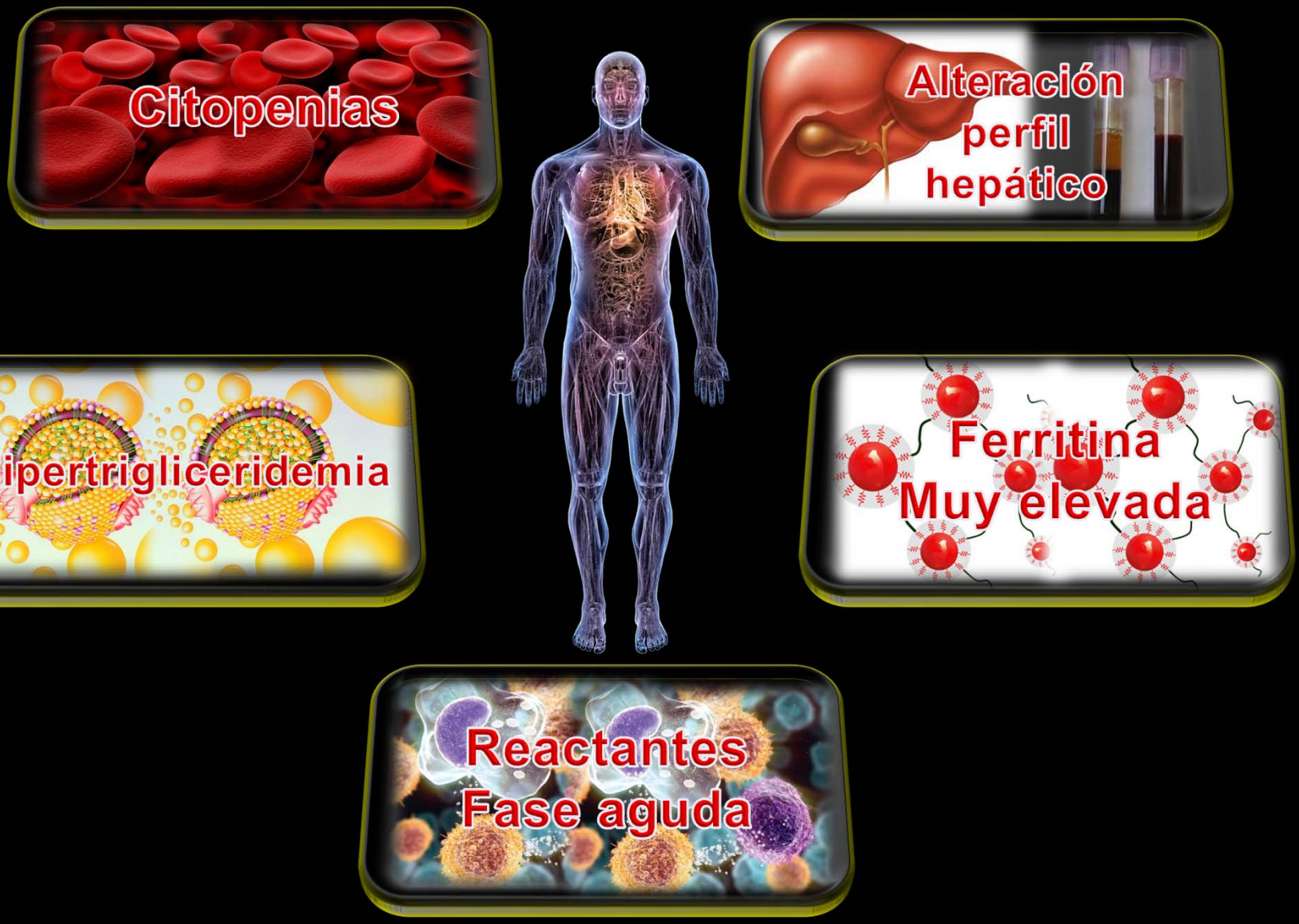
Afectación Neurológica

Adenopatías

Afectación Pulmonar

Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:157–74.

Alteraciones analíticas



Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:157–74.

Criterios diagnósticos

A

- Diagnóstico molecular: mutaciones de *PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4*

O

B

- Cinco de los siguientes 8 criterios:

Clínicos

1. Fiebre >38,5º
2. Esplenomegalia

Analíticos

3. Citopenias (que afecte al menos 2 de las 3 líneas):

   Hemoglobina <9g/dL Plaquetas <100,000 Neutropenia <1,000
4. Hipertrigliceridemia (en ayuno >265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dL)
5. Ferritina >500 ng/mL

Inmunológicos

6. Actividad baja o ausente de las células NK
7. Elevación del CD25 (rsIL-2) soluble

Histológico

8. Hemofagocitosis: médula ósea; bazo; ganglios linfáticos; hígado

EDAD (AÑOS)	40	49	32	44	45	32	22	24
ENFERMEDAD ACTUAL	Fiebre	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea	Fiebre Odinofagia	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Rash cutáneo	Rash cutáneo Adenopatías	Hepatomegalia Adenopatías	Hepatomegalia Rash cutáneo
DATOS ANALÍTICOS	ALT/AST, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, ↓Fg Anemia, plaquetopenia	GGT, FA VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, Neutros y Linfos↓	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, ↓Fg Plaquetopenia, leucopenia, anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, Ferritina Anemia, Plaq, Leuco↓
HEMOFAGOCITOSIS	Hemofagocitosis Bazo e hígado con CMV (+)	Hemofagocitosis Hígado	Hemofagocitosis BMO y ganglio con VEB (+)	Hígado: Sd de linfocitosis infiltrativa difusa Ganglio: linfade nitis necrotizante		Algún histiocito con hemofagocitosis en hígado. Ganglio: linfadenitis necrotizante	Hepatitis aguda herpética VHS1, VHS6	Pulmón: fibrosis avanzada
CUMPLIMIENTO CRITERIOS SH	6/8 Criterios	5/8 Criterios	6/8 Criterios	5/8 Criterios	2/8 Criterios	2-3/8 Criterios	3/8 Criterios	3/8 Criterios
DIAGNÓSTICO								
SEROLOGÍAS VÍRICAS								
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS								
TRATAMIENTO HABITUAL								
ENFERMEDAD ASOCIADA								

EDAD (AÑOS)	40	49	32	44	45	32	22	24
ENFERMEDAD ACTUAL	Fiebre	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea	Fiebre Odinofagia	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Rash cutáneo	Rash cutáneo Adenopatías	Hepatomegalia Adenopatías	Hepatomegalia Rash cutáneo
DATOS ANALÍTICOS	ALT/AST, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, ↓Fg Anemia, plaquetopenia	GGT, FA VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, Neutros y Linfos↓	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, ↓Fg Plaquetopenia, leucopenia, anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, Ferritina Anemia, Plaq, Leuco↓
HEMOFAGOCITOSIS	Hemofagocitosis Bazo e hígado con CMV (+)	Hemofagocitosis Hígado	Hemofagocitosis BMO y ganglio con VEB (+)	Hígado: Sd de linfocitosis infiltrativa difusa Ganglio: linfade nitis necrotizante		Algún histiocito con hemofagocitosis en hígado. Ganglio: linfadenitis necrotizante	Hepatitis aguda herpética VHS1, VHS6	Pulmón: fibrosis avanzada
CUMPLIMIENTO CRITERIOS SH	6/8 Criterios	5/8 Criterios	6/8 Criterios	5/8 Criterios	2/8 Criterios	2-3/8 Criterios	3/8 Criterios	3/8 Criterios
DIAGNÓSTICO	Síndrome hemofagocítico				Enfermedad Still		Hepatitis fulminante VHS	Neumonía adenovirus
SEROLOGÍAS VÍRICAS	IgM CMV (+) 106,770 copias/mL		IgM VEB (+) 12,889 copias/mL			IgM VEB (-) 1,098 copias/mL	VHS-1,2,6 (+) En muestras AP	Adenovirus (+) en LBA
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	Enfermedad de Chron	Enf. Autoinmune indiferenciada		VHC (+) VIH (+) CD4: 99	Tiroiditis autoinmune		LES	
TRATAMIENTO HABITUAL	Azatioprina	Prednisona		Sin tratamiento			Prednisona Micofenolato Hidroxicloroquina	
ENFERMEDAD ASOCIADA	Infección aguda CMV	Enf. Autoinmune	Linfoma B células grandes VEB (+)	Linfoma células T anaplásico				

Diagnóstico diferencial

	Síndrome Hemofagocítico	Enfermedad Still	Linfoma	Síndrome mononucleósido	Sepsis
Fiebre **Transaminasas** **LDH/FA**	✓	✓	✓	✓	✓
Adenopatías **Rash, megalias**	✓	✓	✓	✓	✗
Ferritina **(>500 ng/mL)**	✓	✓	✗	✗	✗
Triglicéridos **(>265 mg/dL)**	✓	✓	✗	✗	✗
Hemofagocitosis **(>2%)**	✓	✗	✗	✗	✗
Clínica	SNC, pulmón	Artritis	Síntomas B	Amigdalitis	Foco infeccioso
Hemograma **Fibrinógeno**	Citopenias Fibrinógeno ↓	Leucocitosis, Plaquetas ↑	Citopenias	Citopenias	Citopenias o leucocitosis

Tratamiento

HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

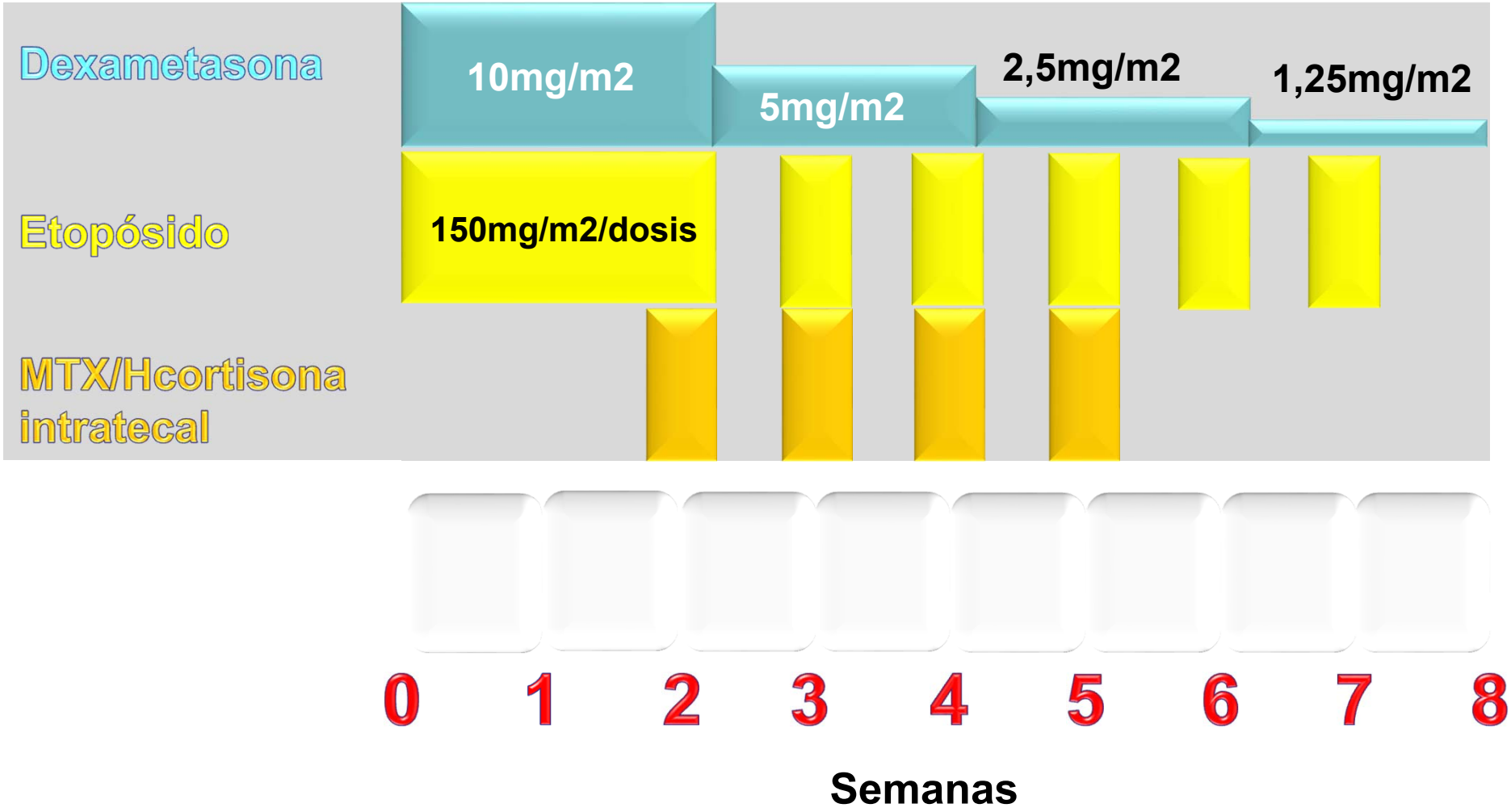
Jan-Inge Henter, MD, PhD[1*] Maurizio Aricò, MD,[2] R. Maarten Egeler, MD, PhD, Göran Elinder, MD, PhD,[4] Blaise E. Favara, MD,[5] Alexandra H. Filipovich, MD,[6] Helmut Gadner MD, PhD, Shinsaku Imashuku, MD,[8] Gritta Janka-Schaub, MD,[9] Diane Komp, MD,[10] Stephan Ladisch, MD,[11] and David Webb, MD,[12] for the HLH Study Group of the Histiocyte Society

Medical and Pediatric Oncology 28:342–347 (1997)

HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Jan-Inge Henter, MD, PhD[1*] Maurizio Aricò, MD,[2] R. Maarten Egeler, MD, PhD, Göran Elinder, MD, PhD,[4] Blaise E. Favara, MD,[5] Alexandra H. Filipovich, MD,[6] Helmut Gadner MD, PhD, Shinsaku Imashuku, MD,[8] Gritta Janka-Schaub, MD,[9] Diane Komp, MD,[10] Stephan Ladisch, MD,[11] and David Webb, MD,[12] for the HLH Study Group of the Histiocyte Society

Tratamiento inducción Protocolo HLH-94



Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis 2004

Protocolo HLH-04

This study is currently recruiting participants.
Verified on July 2011 by Karolinska University Hospital

First Received on January 23, 2007. Last Updated on July 7, 2011 History of Changes

Sponsor:	Karolinska University Hospital
Collaborators:	Azienda Ospedaliero, Universitaria Meyer Leiden University Medical Center Children's Hospital Medical Center, Cincinnati Ehime University Graduate School of Medicine Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Texas Children's Hospital Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust St. Anna Kinderkrebsforschung Hospital de Cruces Hospital JP Garrahan
Information provided by:	Karolinska University Hospital
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00426101

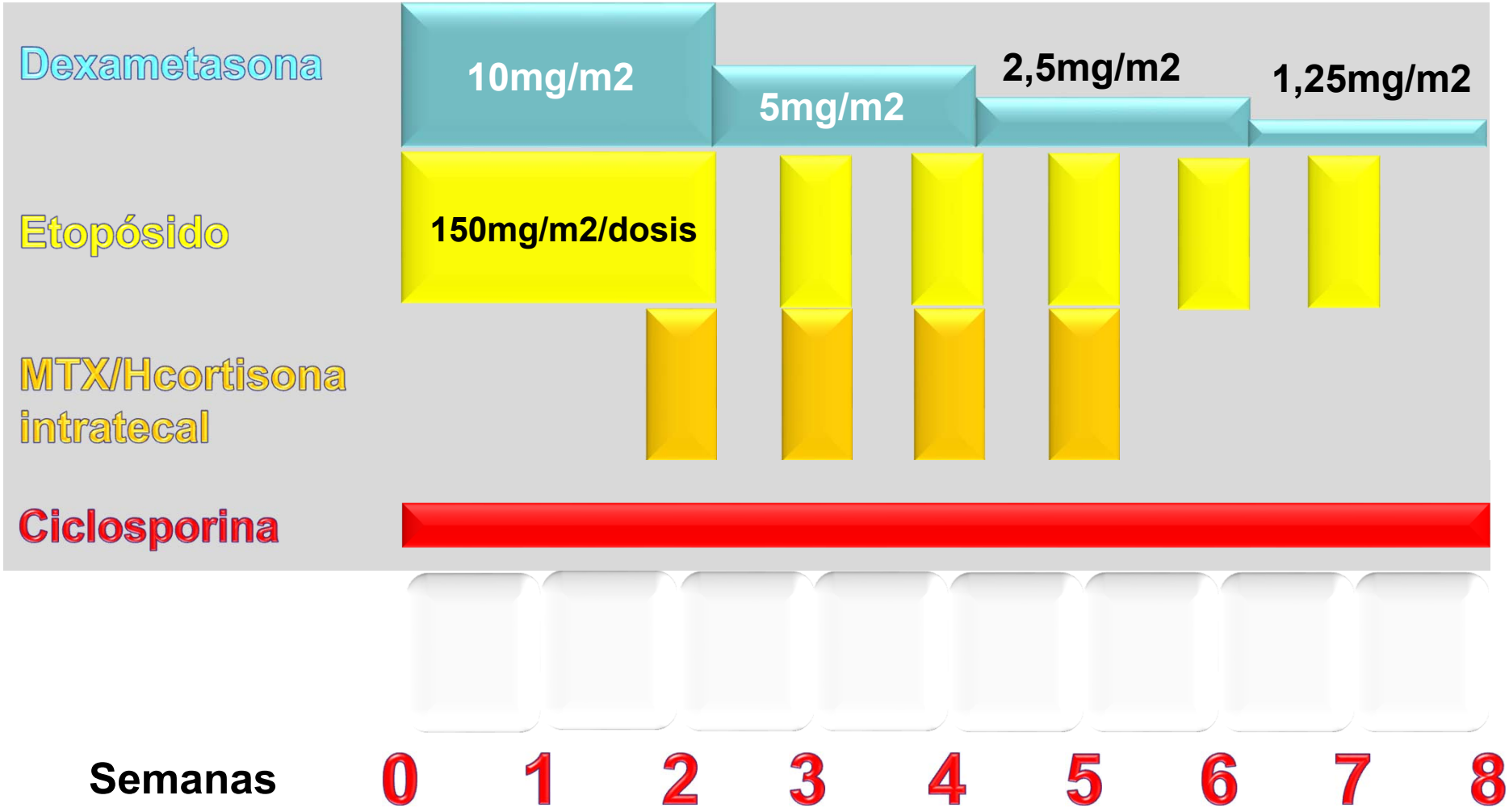
blood

2011 118: 4041-4052
Prepublished online August 9, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-03-278127

How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis

Michael B. Jordan, Carl E. Allen, Sheila Weitzman, Alexandra H. Filipovich and Kenneth L. McClain

Tratamiento inducción Protocolo HLH-04



Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis 2004

Protocolo HLH-04

This study is currently recruiting participants.
Verified on July 2011 by Karolinska University Hospital

First Received on January 23, 2007. Last Updated on July 7, 2011 History of Changes

Sponsor:	Karolinska University Hospital
Collaborators:	Azienda Ospedaliero, Universitaria Meyer Leiden University Medical Center Children's Hospital Medical Center, Cincinnati Ehime University Graduate School of Medicine Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Texas Children's Hospital Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust St. Anna Kinderkrebsforschung Hospital de Cruces Hospital JP Garrahan
Information provided by:	Karolinska University Hospital
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00426101

Eligibility

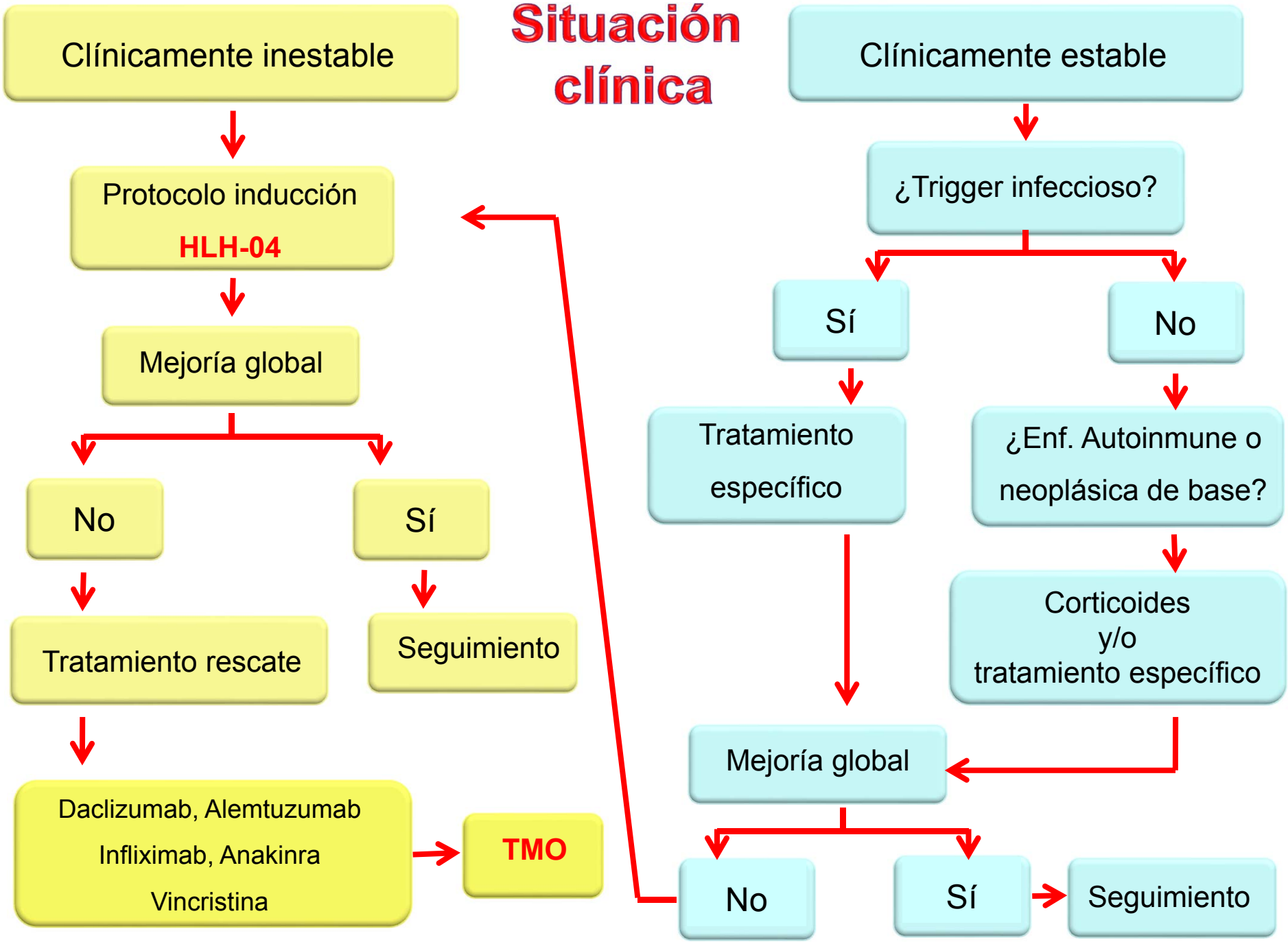
Ages Eligible for Study: up to 18 Years
Genders Eligible for Study: Both
Accepts Healthy Volunteers: No

Review article
SWISS MED WKLY 2005;135:299–314 · www.smw.ch
Peer reviewed article

Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead

Urban Emmenegger[a], *D. J. Schaer*[b], *C. Larroche*[c], *Klaus A. Neftel*[d]

[a] Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Molecular and Cellular Biology, Toronto, Ontario/Canada
[b] Medical Clinic B, Department of Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland
[c] Department of Internal Medicine, CHU Avicenne Hospital, University Paris-XIII, Bobigny, France
[d] Former Head Medical Clinic, Spital Bern-Ziegler, Berne, Switzerland


Situación clínica
Clínicamente inestable
Protocolo inducción
HLH-04
Mejoría global
No
Sí
Tratamiento rescate
Seguimiento
Daclizumab, Alemtuzumab
Infliximab, Anakinra
Vincristina
TMO
Clínicamente estable
¿Trigger infeccioso?
Sí
No
Tratamiento
específico
¿Enf. Autoinmune o
neoplásica de base?
Corticoides
y/o
tratamiento específico
Mejoría global
No
Sí
Seguimiento

EDAD (AÑOS)	40	49	32	44	45	32	22	24
ENFERMEDAD ACTUAL	Fiebre	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea	Fiebre Odinofagia	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Rash cutáneo	Rash cutáneo Adenopatías	Hepatomegalia Adenopatías	Hepatomegalia Rash cutáneo
DATOS ANALÍTICOS	ALT/AST, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, ↓Fg Anemia, plaquetopenia	GGT, FA VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, Neutros y Linfos↓	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, ↓Fg Plaquetopenia, leucopenia, anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, Ferritina Anemia, Plaq, Leuco↓
HEMOFAGOCITOSIS	Hemofagocitosis Bazo e hígado con CMV (+)	Hemofagocitosis Hígado	Hemofagocitosis BMO y ganglio con VEB (+)	Hígado: Sd de linfocitosis infiltrativa difusa Ganglio: linfade nitis necrotizante		Algún histiocito con hemofagocitosis en hígado. Ganglio: linfadenitis necrotizante	Hepatitis aguda herpética VHS1, VHS6	Pulmón: fibrosis avanzada
CUMPLIMIENTO CRITERIOS SH	6/8 Criterios	5/8 Criterios	6/8 Criterios	5/8 Criterios	2/8 Criterios	2-3/8 Criterios	3/8 Criterios	3/8 Criterios
DIAGNÓSTICO	Síndrome hemofagocítico				Enfermedad Still		Hepatitis fulminante VHS	Neumonía adenovirus
ENFERMEDAD ASOCIADA	Infección aguda CMV	Enf. Autoinmune indiferenciada	Linfoma B células grandes VEB (+)	Linfoma células T anaplásico				
TRATAMIENTO								
EVOLUCIÓN								

blood

Prepublished online August 9, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-03-278127

How we treat hemophagocytic lymphohistocytosis

Michael B. Jordan, Carl E. Allen, Sheila Weitzman, Alexandra H. Filipovich and Kenneth L. McClain

Pronóstico

Without therapy, survival of patients with active familial HLH is approximately 2 months[60;61]. The first international treatment protocol for HLH was organized by the Histiocyte Society in 1994 and led to reported survival of 55%, with a median follow-up of 3.1 years[71].

EDAD (AÑOS)	40	49	32	44	45	32	22	24
ENFERMEDAD ACTUAL	Fiebre	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea	Fiebre Odinofagia	Fiebre	Fiebre Odinofagia	Fiebre Disnea
EXPLORACIÓN FÍSICA	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Hepato-esplenomegalia Adenopatías	Rash cutáneo	Rash cutáneo Adenopatías	Hepatomegalia Adenopatías	Hepatomegalia Rash cutáneo
DATOS ANALÍTICOS	ALT/AST, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, ↓Fg Anemia, plaquetopenia	GGT, FA VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, plaquetopenia	GGT, FA, LDH VSG, Ferritina, Triglicéridos Anemia, Neutros y Linfos↓	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, FA, LDH VSG, Ferritina Anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, ↓Fg Plaquetopenia, leucopenia, anemia	AST/ALT, GGT, LDH VSG, Ferritina Anemia, Plaq, Leuco↓
HEMOFAGOCITOSIS	Hemofagocitosis Bazo e hígado con CMV (+)	Hemofagocitosis Hígado	Hemofagocitosis BMO y ganglio con VEB (+)	Hígado: Sd de linfocitosis infiltrativa difusa Ganglio: linfade nitis necrotizante		Algún histiocito con hemofagocitosis en hígado. Ganglio: linfadenitis necrotizante	Hepatitis aguda herpética VHS1, VHS6	Pulmón: fibrosis avanzada
CUMPLIMIENTO CRITERIOS SH	6/8 Criterios	5/8 Criterios	6/8 Criterios	5/8 Criterios	2/8 Criterios	2-3/8 Criterios	3/8 Criterios	3/8 Criterios
DIAGNÓSTICO	Síndrome hemofagocítico				Enfermedad Still		Hepatitis fulminante VHS	Neumonía adenovirus
ENFERMEDAD ASOCIADA	Infección aguda CMV	Enf. Autoinmune indiferenciada	Linfoma B células grandes VEB (+)	Linfoma células T anaplásico				
TRATAMIENTO	Antibióticos Esplenectomía	Antibióticos	Aciclovir Dexametasona Etopósido CyA. CHOP	Antibióticos Antifúngicos QMT	Antibióticos Corticoides Infliximab	Antibióticos Corticoides Metotrexate	Antibióticos Corticoides	Antibióticos Corticoides
EVOLUCIÓN								

TAKE-HOME MESSAGES

- ✓ Cuadro sindrómico de alerta: fiebre, megalias, citopenias, alteración perfil hepático, reactantes.
- ✓ Base genética familiar (niños), infecciones agudas, enfermedades autoinmunes sistémicas, neoplasias (adultos).
- ✓ Diagnóstico diferencial difícil (Enfermedad de Still, infección, linfoma).
- ✓ Tratamiento complejo (corticoides, quimioterapia, inmunosupresores, anti-infecciosos, etc).
- ✓ Pronóstico infausto (mortalidad cercana al 50% a pesar del tratamiento).