Zespół aktywacji makrofagów w chorobie Stilla u dorosłych – opis przypadku

Macrophage activation syndrome in the course of adult-onset Still's disease – a case report

Marzena Lewandowska, Marek Brzosko✉

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
✉ brzoskom@pum.edu.pl

ABSTRACT

Introduction: Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare complication of autoimmune diseases. The background of the diseases is immune system dysfunction. The disease is characterized by varying symptomatology and the different dynamics of accumulation of symptoms.

Case report: A female patient diagnosed with adult-onset Still's disease was admitted to the hospital because of fever, weakness, skin rash and dyspepsia which had lasted for several days. Diagnostic tests revealed the presence of anti-nuclear antibodies, pancytopenia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, elevated activity of liver enzymes, and increased levels of C-reactive protein. The initial treatment with empirical

antibiotic therapy and intravenous pulses of methylprednisolone was unsuccessful and provided no improvement. On the basis of bone marrow cytological examination, the diagnosis of MAS was established. The patient was treated with dexamethasone and cyclosporine A with improvement. The patient was followed up in the rheumatology out-patient department for 20 months without the relapse of MAS.

Conclusion: Macrophage activation syndrome is a rare, dangerous complication of autoimmune diseases, requiring rapid diagnosis and aggressive treatment.

Keywords: secondary haemophagocytic syndrome; haemophagocytic lymphohistiocytosis; adult-onset Still's disease; dexamethasone; cyclosporine.

ABSTRAKT

Wstęp: Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest rzadkim powikłaniem chorób autoimmunologicznych. U jego podstawy leżą zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego. Symptomatologia może być różna, z różną dynamiką narastania objawów.

Opis przypadku: Kobieta z ustalonym rozpoznaniem choroby Stilla u dorosłych została przyjęta do kliniki z powodu gorączki trwającej od 7 dni, osłabienia, wysypki obejmującej skórę całego ciała oraz objawów dyspeptycznych. W trakcie diagnostyki stwierdzono pancytopenię, hipertriglicerydemię, hiperferrytynemię, hipofibrinogenernię, podwyższoną aktywność wszystkich enzymów wątrobowych, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, a także obecność przeciwciał przeciwjądrowych.

W leczeniu początkowo zastosowano empiryczną antybiotykoterapię oraz pulsy metyloprednizolonu, co jednak nie przyniosło poprawy. Po otrzymaniu wyniku badania cytologicznego szpiku, w którym opisano pobudzoną fagocytozę mogącą odpowiadać zespołowi MAS, do leczenia włączono deksametazon oraz cyklosporynę A i wówczas stwierdzono poprawę. Chora zostawała pod stałą opieką przyklinicznej poradni reumatologicznej i od 20 miesięcy nie nastąpił nawrót MAS.

Wnioski: Zespół aktywacji makrofagów jest rzadkim, groźnym powikłaniem chorób autoimmunologicznych wymagającym szybkiego rozpoznania i agresywnego leczenia.

Słowa kluczowe: wtórne zespoły hemofagocytarne; limfohistiocytoza hemofagocytna; zespół Stilla; deksametazon; cyklosporyna.

WSTĘP

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS) jest rzadkim, poważnym powikłaniem układowych chorób tkanki łącznej. Należy do grona wtórnych zespołów hemofagocytnych (*hemophagocytic syndrome* – HS), inaczej zwanych limfohistiocytozą hemofagocytną (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH).

Nazwa zespołu aktywacji makrofagów jest zarezerwowana dla HLH wywołanych chorobami układowymi tkanki łącznej [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Najczęściej MAS jest opisywany w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wg piśmiennictwa nawet 7–10% chorych rozwija MAS), ale może występować także w przebiegu innych chorób, takich

jak: choroba Stilla, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, choroba Kawasaki, twardzina układowa, mieszana choroba tkanki łącznej, zapalenie skórno-mięśniowe [1, 2, 3, 9, 10, 13, 14, 15].

Uważa się, że u podstawy MAS leży nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, w tym limfocytów cytotoksycznych i komórek NK (*natural killer*) oraz makrofagów. Jako przyczyny brane są pod uwagę także obniżenie stężenia perforyny w limfocytach CD8 i komórkach NK oraz niedobór granzymu B [1, 2, 4, 13, 16, 17]. Dochodzi wówczas do nadmiernej niekontrolowanej aktywacji układu immunologicznego z nadmierną produkcją i uwalnianiem różnych mediatorów zapalnych, w tym interferonu-gamma, czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor* – TNF- α),

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne zespołu hemofagocytarnego**Rozpoznanie pewne:**

1. Występowanie choroby w rodzinie.
2. Znany defekt genetyczny – mutacja w genie perforyny (PRF1), genie MUNC13-4, genie syntaksyny (STX-11).

Rozpoznanie prawdopodobne – chory spełnia przynajmniej 5 z 8 poniższych kryteriów:

- Kryteria kliniczne:
 - gorączka trwająca >7 dni,
 - splenomegalia >3 cm poniżej łuku żebrowego.
- Kryteria laboratoryjne:
 - cytopenia (w zakresie przynajmniej 2 linii komórkowych krwi obwodowej): hemoglobina <9,0 g/dL, trombocyty <100 000/μL, leukocyty <1000/μL,
 - hipertrójglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia (stężenie triglicerydów na czczo >3,0 mmol/L (>265 mg/dL) lub stężenie fibrynogenu <150 mg/dL),
 - stężenie ferrytyny >500 μg/L,
 - niska lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK,
 - rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sCD25) >2400 U/mL.
- Kryteria histopatologiczne:
 - hemofagocytoza w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym.

Uwaga! Kryteria z punktu 1 i 2 odnoszą się do pierwotnych HS. Kryteria kliniczne, laboratoryjne oraz histopatologiczne znajdują zastosowanie w rozpoznawaniu zarówno pierwotnych, jak i wtórnych HS.

czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF) oraz licznych interleukin (IL): IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 [6, 7, 10, 12, 17]. Niekontrolowana aktywacja i proliferacja makrofagów skutkuje naciekaniem narządów m.in. szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, a także serca [3, 10].

Obraz kliniczny może być bardzo różny, a objawy mogą narażać bardzo dynamicznie. Do najczęstszych objawów należą: gorączka utrzymująca się mimo antybiotykoterapii, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, zmiany skórne (np. wysypka rumieniowo-grudkowo-pęcherzowa, plamica), objawy neurologiczne (ból głowy, objawy oponowe, zaburzenia mowy i widzenia, padaczka, zaburzenia świadomości ze śpiączką włącznie). Mogą się także pojawić objawy zajęcia układu krążenia, oddechowego i moczowego oraz zespół wykrzepiania śródnaczyniowego. W badaniach laboratoryjnych najczęściej stwierdza się ciężką cytopenię, zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią hipertrójglicydermi, hipofibrynogenemii, a także znacznie podwyższone stężenie ferrytyny. Do rzadszych należą wydłużenie czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji oraz zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia II, VII, X i zwiększone stężenie D-dimerów. W tabeli 1 przedstawiono kryteria diagnostyczne zespołów hemofagocytarnych pierwotnych oraz wtórnych, w tym MAS. Obejmują one zarówno kryteria kliniczne, laboratoryjne, jak i histopatologiczne. Niestety, dotąd nie udało się ustalić kryteriów pozwalających odróżnić zespoły pierwotne od wtórnych [4, 5, 10, 12].

Zespół aktywacji makrofagów jest ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem chorób reumatycznych. W związku z tym ważna jest szybka diagnostyka i wczesne rozpoczęcie agresywnego leczenia. Dotychczas nie ustalono standardów leczenia MAS, dlatego wielu autorów zaleca leczenie wg protokołu HLH-2004 [1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 18, 19]. Protokół ten zakłada leczenie wstępne – indukcyjne trwające 8 tyg., a następnie ocenę odpowiedzi na leczenie w 9 tyg. [2, 5, 10, 12]. Wówczas należy podjąć decyzję o dalszym leczeniu

podtrzymującym lub ewentualnym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) [2, 5, 10, 12]. Chorzy z wtórnymi zespołami hemofagocytarnymi w większości nie wymagają HSCT, a leczenie podtrzymujące może być kontynuowane w warunkach ambulatoryjnych. Do leków stosowanych w fazie wstępnej należą: deksametazon (DXM), cyklosporyna A (CsA), etopozyd, metotreksat (MTX) – tabela 2. W zmodyfikowanych schematach leczenia stosuje się również: leki biologiczne m.in. rituksymab, etanercept oraz globuliny antylimfocytarne, dożylnie preparaty immunoglobulin, metyloprednizolon, a także metody pozaustrojowego usuwania cytokin (hemofiltracja i hemodiafiltracja) [2, 5, 10, 12]. W leczeniu podtrzymującym zalecane są: DXM, CsA, etopozyd [2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 20].

TABELA 2. Leki stosowane w leczeniu zespołów hemofagocytarnych

Lek	Dawka
Deksametazon	10 mg/m ² (w przypadku poprawy zmniejszenie dawki o 50% co 2 tygodnie)
Cyklosporyna	4–6 mg/kg w dwóch dawkach podzielonych; kontrola stężenia CsA w osoczu
Etopozyd	150 mg/m ² 2×/tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, kolejne 6 tygodni 1×/tydzień
Metotreksat	15 mg począwszy od 3. tygodnia co tydzień przez 4 tygodnie
Etanercept	0,4 mg/kg 2× w tygodniu, podskórnie
Rituksymab	375 mg/m ² 1×/tydzień; czas leczenia rozważany indywidualnie
Immunoglobuliny	1 g/kg podawane przez 2 dni, dożylnie
Metyloprednizolon	3–5 pulsów 20 mg/kg lub 10 mg/kg + DXM j.w.

CsA – cyklosporyna A; DXM – deksametazon

Protokół HLH-2004 zawiera wytyczne leczenia pierwotnych zespołów hemofagocytarnych, nie istnieją natomiast szczególne wytyczne w leczeniu wtórnych postaci HS. W piśmiennictwie opisywanych jest wiele odstępstw od tych standardów. Najczęściej stosowanymi lekami są glukokortykosteroidy (GKS), CsA, etopozyd, dożylnie wlewy immunoglobulin, MTX,

cyklofosfamid, leki TNF- α , GM-CSF, a także plazmafereza [2, 3, 4, 6, 9, 10, 13, 18, 19].

Rokowanie w zespole MAS jest niepewne. Bez leczenia śmiertelność wynosi 100%. Uważa się, że spośród wszystkich wtórnych zespołów HLH zespół aktywacji makrofagów ma najlepsze rokowanie [10, 21]. Wskaźnik śmiertelności jest wysoki i zależnie od źródła wynosi 8–38% [10, 21]. Możliwe są także nawroty choroby, a w literaturze opisywano do 3 rzutów choroby [17, 19].

OPIS PRZYPADKU

W niniejszym artykule autorzy przedstawili przypadek rzadko występującego zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu choroby Stilla. Dotyczył on chorej w wieku 19 lat z ustalonym rozpoznaniem choroby Stilla (przed 3 tyg.), z nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią, która stosowała w leczeniu doustny GKS, sulfasalazynę (SAS), beta-bloker (bisoprolol), statynę (simwasterol) i została przyjęta do Kliniki Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM) z powodu występujących od ok. 7 dni gorączek, osłabienia, wysypki początkowo swędzącej, obejmującej skórę całego ciała. Kobieta zgłaszała także występowanie nudności, wymiotów i ból w nadbrzuszu.

Podczas przyjęcia do Kliniki PUM pacjentka była w stanie ogólnym średnio-ciężkim. Jej tętno wynosiło 80/min, a ciśnienie tętnicze 130/80 mmHg. W badaniu fizykalnym uwagę zwracała: plamisto-grudkowa wysypka obejmująca całe ciało, zaczerwienienie błony śluzowej tylnej ściany gardła z nieznacznie powiększonymi migdałkami podniebieniowymi, bolesność palpacyjna nadbrzusza oraz powiększona śledziona wystająca spod łuku żebrowego na 3 cm. W wykonanych badaniach laboratoryjnych występowały: pancytopenia – leukocyty 2,3 tys./ μ L, stężenie hemoglobiny 9,8 g/dL, płytki krwi – 25 tys./ μ L, podwyższone stężenie triglicerydów (442,0 mg/dL) i ferrytyny (44471,0 μ g/L) oraz obniżone stężenie fibrynogenu (118,60 mg/dL). Ponadto wykazano hiperbilirubinemię i zwiększoną aktywność: aminotransferazy asparaginianowej (AST) – 827 U/L, aminotransferazy alaninowej (ALT) – 560 U/L, fosfatazy zasadowej (ALP) – 196 U/L, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) – 172 U/L, a także zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) – 78,3 mg/L przy prawidłowej szybkości opadania krwinek czerwonych i prawidłowym stężeniu prokalcytoniny. W badaniach serologicznych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych o plamkowym typie świecenia, w mianie 1:320, bez obecności innych przeciwciał.

W kolejnych dniach u chorej obserwowano pogłębianie się niedokrwistości, z utrzymującą się leukopenią. W trakcie hospitalizacji wykluczono zakażenia bakteryjne (ujemne posiewy krwi, moczu, wymazu z gardła), a także zakażenia wirusowe: ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B), wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C), wirusem Epsteina-Barra (*Epstein-Barr virus* – EBV). W badaniu

ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony (w osi długiej 14,5 cm). W badaniu cytologicznym szpiku wykazano bardzo pobudzoną fagocytozę mogącą odpowiadać zespołowi fagocytarnemu lub fagocytozie związanej z infekcją.

Początkowo, z uwagi na pogarszający się stan chorej, rozpoczęto antybiotykoterapię oraz zastosowano wlewy dożylnie z metyloprednizolonu (dwa 5-dniowe cykle, z dobową dawką metyloprednizolonu 1000 mg), ale nie przyniosło to poprawy. Po zgromadzeniu wszystkich wyników badań, na podstawie kryteriów diagnostycznych zespołu hemofagocytarnego rozpoznano zespół MAS. Chora spełniała następujące kryteria: kliniczne – gorączka trwająca >7 dni, splenomegalia >3 cm poniżej łuku żebrowego; laboratoryjne – pancytopenia, triglicerydy na czczo >3,0 mmol/L (>265 mg/dL), fibrynogen <150 mg/dL, ferrytyna >500 μ g/L; histopatologiczne – hemofagocytoza w badaniu cytologicznym szpiku. Po ustaleniu rozpoznania w leczeniu zastosowano: deksametazon 18 mg/d oraz cyklosporynę 2 $\times$ 100 mg/d (wg protokołu HLH-2004). Leczenie w podanych dawkach utrzymano przez 20 dni ze znaczną poprawą stanu ogólnego chorej, jak również wyników laboratoryjnych. Z uwagi na postępującą w trakcie hospitalizacji niedokrwistość u chorej przetoczono jednostkę koncentratu krwinek czerwonych, co odbyło się bez powikłań. W związku z powikłaniami leczenia immunosupresyjnego, tj. grzybicą jamy ustnej, u pacjentki w leczeniu zastosowano również leki przeciwgrzybicze (flukonazol).

W trakcie leczenia u chorej stwierdzono stopniową poprawę stanu ogólnego, a także poprawę parametrów laboratoryjnych. W leczeniu ambulatoryjnym zastosowano CsA w dawce dobowej 200 mg (2 $\times$ 100 mg) oraz deksametazon – 9 mg/d.

Po miesiącu pacjentka zgłosiła się na ponowną hospitalizację celem oceny stanu ogólnego i ustalenia dalszego leczenia. Przy przyjęciu uwagę zwracały zwiększenie masy ciała, charakterystyczny dla egzogennej postaci zespołu Cushinga rozkład tkanki tłuszczowej oraz rozstępy skóry powłok brzusznych i ud. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczną poprawę, m.in. leukocyty – 9,4 tys./ μ L, trombocyty – 236 tys./ μ L, hemoglobina – 12,2 g/dL, CRP – 1,0 mg/L, normalizacja wartości parametrów wątrobowych (AST – 15 U/L, ALT – 24 U/L, APL – 50 U/L, GGTP – 22 U/L), stężenia fibrynogenu – 296,2 mg/dL oraz ferrytyny – 145,5 μ g/L. W leczeniu utrzymano preparat doustnej cyklosporyny A w poprzedniej dawce, natomiast zmienił doustny preparat GKS z deksametazonu na prednizon.

Następnie chora trafiła pod stałą opiekę Przyklinicznej Poradni Reumatologicznej, gdzie w leczeniu utrzymano CsA do czerwca 2015 r., a GKS w zmniejszanych dawkach do lutego 2016 r. W trakcie leczenia ambulatoryjnego wyniki badań dodatkowych utrzymywały się w granicach normy. Pacjentka nadal pozostaje pod stałą opieką Poradni Reumatologicznej.

Zespół aktywacji makrofagów należy do schorzeń o ciężkim przebiegu i poważnym rokowaniu. W związku z tym ważne jest, aby jak najszybciej postawić rozpoznanie/podejrzanie MAS, co nie zawsze jest proste i często prowadzi do opóźnionego włączenia prawidłowego leczenia [2, 3, 5, 12, 17, 20, 22, 23].

Trudność w diagnostyce powoduje przebieg kliniczny zespołu – w początkowym okresie obraz może przypominać infekcję górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, dopiero później ujawniają się bardziej charakterystyczne objawy takie jak: gorączka niereagująca na antybiotykoterapię, powiększenie wątroby i śledziony czy limfadenopatia, złotaćka i niespecyficzna wysypka, które również nie są objawami patognomonicznymi [6, 9, 18, 24]. W tabeli 3 przedstawiono choroby, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej MAS z uwagi na obecność gorączki i splenomegalii, co jak widać również może znacznie utrudniać diagnostykę [17, 19].

TABELA 3. Diagnostyka różnicowa stanów chorobowych przebiegających z gorączką i powiększeniem śledziony [17, 19]

Grupa schorzeń	Przykłady
Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> wirusowe (EBV, CMV, HIV, WZW B lub WZW C, parvovirus B19) bakteryjne (gruźlica, dur brzuszny, infekcyjne zapalenie wsierdza) grzybicze (inwazyjne) Pasożytnicze (leiszmanioza, malaria, schistosomatoza, tularemia, babeszjoza, borelioza, erlichioza, brucelloza)
Choroby reumatyczne	<ul style="list-style-type: none"> toczeń rumieniowaty układowy reumatoidalne zapalenie stawów (zespół Felty'ego) choroba Still'a u dorosłych
Choroby nowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> chłoniaki nieziarnicze choroba Hodgkina ostre i przewlekłe białaczki szpiczak plazmocytowy mielofibroza przerzuty guzów litych
Inne	<ul style="list-style-type: none"> amyloidoza anemia plastyczna choroba Gauchera limfohistiocytoza hemofagocytarna histocytoza z komórek Langerhansa mastocytoza sarkoidoza

Początkowo również ustalenie rozpoznania u chorej nie było oczywiste. W pierwszych dniach hospitalizacji wysunięto podejrzenie infekcji ogólnoustrojowej o nieustalonym punkcie wyjścia i w leczeniu zastosowano empirycznie antybiotykoterapię. Dopiero wobec braku poprawy w trakcie leczenia, jak i wobec ujemnych wyników posiewów moczu, krwi, wymazów z gardła, oraz po zebraniu wszystkich wyników badań, w tym wyniku badania cytologicznego szpiku ustalono u chorej rozpoznanie zespołu MAS na podstawie kryteriów diagnostycznych HLH (tab. 1). Chora spełniała następujące kryteria: gorączka trwająca powyżej 7 dni, splenomegalia, cytopenia, hipertrójglicydemia, hipofibrynogenemia, hiperferrytynemia, hemofagocytoza w badaniu cytologicznym szpiku. Do leczenia włączono DXM oraz CsA wg protokołu HLH-2004. Po kilku dniach leczenia uzyskano stopniową poprawę kliniczną, jak i laboratoryjną. U kobiety w czasie 20 miesięcy od zachorowania nie obserwowano nawrotu choroby. Pacjentka nadal jest pod stałą opieką Poradni Reumatologicznej.

Zarówno autorzy, jak i sami twórcy protokołu HLH uważają, że jeśli istnieje podejrzenie zespołu MAS, choć chory nie spełnia kryteriów diagnostycznych dla pewnego rozpoznania, a dany ośrodek ma doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu zespołu HLH (w tym MAS), wówczas należy rozważyć włączenie leczenia wg protokołu HLH-2004 [1, 5, 18, 24].

Należy podkreślić, iż dodatkową przeszkodą w prawidłowej szybkiej diagnostyce zespołu może być obraz szpiku, który bardzo często w początkowych etapach zespołu MAS jest prawidłowy [1, 5, 25, 26]. Dopiero w późniejszym okresie nabiera cech charakterystycznych dla obrazu szpiku w przebiegu zespołu hemofagocytarnego. Należy także pamiętać, że fagocytoza stwierdzona w badaniu szpiku nie jest kryterium obligatoryjnym dla postawienia rozpoznania [5, 9, 22].

W związku z powyższym w początkowym okresie choroby szybkie rozpoznanie zespołu MAS często staje pod znakiem zapytania, opóźniając włączenie prawidłowego leczenia, co może nieść poważne skutki dla zdrowia i życia pacjenta.

Na koniec należy także dodać, iż wtórny HLH może być indukowany lekami m.in.: solami złota, MTX, SAS, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami biologicznymi, a także opisywano przypadki HLH po przeszczepie komórek macierzystych czy wywołane emulsjami lipidowymi zawartymi w preparatach do żywienia pozajelitowego [2, 3, 9, 10]. W związku z powyższym za przyczynę wtórnego HLH u chorej brano pod uwagę również SAS przyjmowaną w leczeniu choroby Still'a. Jednoznaczne ustalenie przyczyny choroby nie jest możliwe, jednak za przyczynę wtórnego HLH przyjęto chorobę Still'a z uwagi na częstsze występowanie HLH w przebiegu chorób autoimmunologicznych niż indukowanych lekami.

WNIOSKI

Zespół aktywacji makrofagów jest schorzeniem o ciężkim przebiegu, poważnym rokowaniu i utrudnionej diagnostyce. W przypadku nagłego pogorszenia stanu zdrowia u pacjenta z chorobą autoimmunologiczną, bez wyraźnej przyczyny, w diagnostyce różnicowej zawsze należy pamiętać o zespole MAS i w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy jak najszybciej włączyć prawidłowe leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- Ziętkiewicz M, Hajduk A, Wojtaczek A, Smoleńska Ż, Czuszyńska Z, Zdrojewski Z. Zespół aktywacji makrofagów – opis trzech przypadków. *Ann Acad Med Stetin* 2012;58(1):55-61.
- Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(2):109-20. doi: 10.1159/000312628.
- Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofaga – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. *Reumatologia* 2008;46:21-6.
- Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:477-81.
- Henter J-I. HLH-2004 protocol [Internet]. *Histiocyte Society* 2004.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.

7. Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:293-313.
8. Areci R. When T cells and macrophages do not talk: hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008;15:359-67.
9. Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Książyk J. Wtórne zespoły hemofagocytyczne – aktualny problem interdyscyplinarny. *Wiad Lek* 2013;66(2):153-63.
10. Rojek-Margas B, Śliwowska B, Bucka J. Zespół aktywacji makrofaga. *Reumatologia* 2013;51(6):459-66.
11. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2014. p. 1722-4.
12. Klaudel-Dreszler M, Rutynowska-Pronicka O, Gietka P, Rokicki D, Dembowska-Bagińska B, Piątoś B, et al. Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytycznego w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. *Stand Med* 2010;7:194-205.
13. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but underdiagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit* 2008;14:27-36.
14. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. MD. *Pediatrics* 2002;110:548-552.
15. Takahashi K, Kumakura S, Ishikura H, Murakawa Y, Yamauchi Y, Kobayashi S. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1998;37(6):550-3.
16. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:561-6.
17. Machaczka M. Specyfikacja występowania limfohistiocytozy hemofagocytycznej w okresie wieku dorosłego. *Acta Haematol Pol* 2013;44:307-13.
18. Hanter JJ, Horne A, Arico M, Egeer RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
19. Machaczka M, Klimkowska M. Limfohistiocytoza hemofagocytyczna – kiedy nadmierna odpowiedź immunologiczna wymyka się mechanizmom kontrolnym. *Przypadki Medyczne* 2013;45:196-205.
20. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6.
21. Lin C-I, Yu H-H, Lee J-H, Wang LC, Lin YT, Yang YH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patient with autoimmune disease. *Clin Rheumatol* 2012;31:1223-30.
22. Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome. *Indian J Pediatr* 2016; 83(3):248-53. doi: 10.1007/s12098-015-1877-1.
23. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2012;79:356-61.
24. Pallazi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
25. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology, and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98.
26. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Hemophagocytic syndrome in rheumatic patients. Systemic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1414-24.