

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome, MAS*) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej

Macrophage activation syndrome (MAS) associated with connective tissue diseases

JOANNA ZALEWSKA^{1,2}, KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN², KRZYSZTOF PAŁGAN², SŁAWOMIR JEKA¹,
ZBIGNIEW BARTUZI²

¹ Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy, Collegium Medicum UMK w Toruniu

² Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy, Collegium Medicum UMK w Toruniu

Streszczenie

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome, MAS*) jest reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH*). U podłoża choroby znajduje się nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co łączy się z objawami uogólnionej reakcji zapalnej, powiększeniem narządów wewnętrznych oraz cytopenią związaną z hemofagocytozą komórek krwiotwórczych w szpiku. Zespół może występować w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, najczęściej w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, chorobie *Stilla* i toczniu rumieniowatym układowym. W obrazie klinicznym dominują długo trwające stany gorączkowe utrzymujące się pomimo stosowania antybiotykoterapii, hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany skórne, objawy neurologiczne, niewydolność wątroby i mięśnia sercowego. Jest to ciężkie, zagrażające życiu i potencjalnie śmiertelne powikłanie, dlatego bardzo istotne jest szybkie rozpoznanie oraz zastosowanie optymalnego leczenia. W procesie diagnostycznym MAS można wykorzystać skalę HScore oceniającą prawdopodobieństwo MAS u pacjenta. W przypadku MAS wtórnego do chorób układowych tkanki łącznej, leczenie powinno być rozpatrywane indywidualnie zależnie od choroby podstawowej, czynnika indukującego oraz nasilenia objawów. Pierwszą linię leczenia stanowią glikokortykosteroidy podawane dożylnie w dużych dawkach. W przypadku braku efektów leczenia stosuje się cyklosporynę A, immunoglobuliny dożylnie, etopozyd, plazmaferezę, globulinę antytymocytarną, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*) a także leki biologiczne.

Słowa kluczowe: zespół aktywacji makrofagów, choroby układowe tkanki łącznej, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba *Stilla*

Summary

Macrophage activation syndrome (MAS) is a reactive form of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). The mechanisms causing the disease include activation and proliferation of macrophages, which is associated with symptoms of systemic inflammatory reaction, enlargement of organs and cytopenia due to hemophagocytosis of hematopoietic cells. MAS may develop in the course of systemic connective tissue diseases, most commonly in juvenile idiopathic arthritis, Still's disease and systemic lupus erythematosus. In clinical image is characterized by persistent fever despite the use of antibiotics, hepatosplenomegaly, lymph node enlargement, rash, neurological symptoms, hepatic and myocardial insufficiency are observed. It is a serious, life-threatening and potentially fatal complication. Therefore, proper diagnostic process and providing optimal treatment is crucial. In the diagnostic process the HScore scale can be used to assess the probability of MAS occurrence in a patient. In the case of MAS secondary to systemic connective tissue diseases, the treatment should be considered individually depending on the underlying disease, triggering factor and the severity of symptoms. The first line of treatment are intravenous glucocorticosteroids. In case of ineffective treatment, cyclosporin A, intravenous immunoglobulin, etoposide, plasmapheresis, anti-thymocyte globulin, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as well as biological treatment are used.

Keywords: *macrophage activation syndrome, connective tissue diseases, juvenile idiopathic arthritis, Still's disease*

Wykaz skrótów:

MAS (*macrophage activation syndrome*) - zespół aktywacji makrofagów

MIZS - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

SLE (*systemic lupus erythematosus*) - toczeń rumieniowaty układowy

GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

HLH (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*) - limfohistiocytoza hemofagocytarna

SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*) - zespół niewydolności wielonarządowej

Wstęp

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome*, MAS) jest reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). Pod pojęciem histiocytozy mieści się grupa chorób charakteryzujących się nadmierną proliferacją i gromadzeniem makrofagów oraz komórek dendrytycznych. *Histiocyte Society* zmodyfikowało klasyfikację choroby w 1997r. Wyszczególniono trzy klasy histiocytozy: I - zaburzenia związane z komórkami dendrytycznymi, II - zaburzenia związane z makrofagami, III - zaburzenia związane z nowotworami. W klasie drugiej wyróżnia się limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH), która występuje jako postać wrodzona lub nabyta. Nabyta postać limfohistiocytozy występująca w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, nazywana jest zespołem aktywacji makrofagów (MAS). U podłoża choroby znajduje się nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co łączy się z objawami uogólnionej reakcji zapalnej, powiększeniem narządów wewnętrznych oraz cytopenią związaną z hemofagocytozą komórek krwiotwórczych w szpiku. Zespół MAS bardzo często jest nierozpoznawany, z powodu nakładania się objawów innych chorób. Rokowanie w przebiegu MAS jest poważne [1]. Wskaźnik śmiertelności jest bardzo wysoki i wynosi 30-45% [2-4]. Niektórzy badacze twierdzą, iż HLH jest końcowym etapem ciężkich chorób z nadmierną reakcją zapalną, m.in. posocznicy, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) lub zespołu niewydolności wielonarządowej (*multiple organ dysfunction syndrome*, MODS) [5, 6]. Należy podkreślić, że jest to ciężkie, zagrażające życiu i potencjalnie śmiertelne powikłanie układowych chorób tkanki łącznej, dlatego bardzo istotne jest szybkie rozpoznanie oraz zastosowanie optymalnego leczenia [1-3, 7, 8].

Epidemiologia

Rodzinną postać HLH została po raz pierwszy opisana w 1952 roku przez Farquhar [9]. Początkowo choroba była znana pod nazwą „rodzinną siatkowica hemofagocytarna”. Do tej pory wyszczególniono defekty genetyczne, związane z zaburzeniem wydzielania perforyny oraz niedobory odporności, w których współistnieją objawy hemofagocytozy, m.in. zespół Chediaka-Higashi, zespół Griscelli oraz zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X [10, 11]. Częstość występowania rodzinnej postaci HLH różni się,

DM (*dermatomyositis*) - zapalenie skórno-mięśniowe

MCTD (*mixed connective tissue disease*) - mieszana choroba tkanki łącznej

TNF- α - (*tumour necrosis factor α*) - czynnik martwicy nowotworów α

IFN- γ - interferon γ

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) - zespół ostrej niewydolności oddechowej

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) - zespół wykrzepiania śródnaczyniowego

HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) - przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

w zależności od obszaru geograficznego. We Włoszech częstość występowania choroby jest wyższa (1/50 000) niż w Skandynawii (1:1000 000). Częstość występowania wtórnych zespołów hemofagocytarnych jest trudna do określenia. Obecnie częstość rozpoznawania choroby wzrasta, ale nie jest to raczej związane ze wzrostem zachorowalności a częstszym diagnozowaniem zespołu. Różnicowanie pomiędzy pierwotną a wtórną HLH może sprawić wiele trudności [1]. MAS może wystąpić w każdym wieku. Wśród chorób, w przebiegu których dochodzi do powikłania MAS wyszczególnia się nabyte niedobory odporności, choroby układu krwiotwórczego, infekcje, nowotwory, choroby autoimmunologiczne, a także choroby układowe tkanki łącznej. W piśmiennictwie opisywane są najczęściej przypadki MAS u dzieci w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS). Zespół MAS został po raz pierwszy opisany w 1993r. przez Stephena i wsp., którzy odnotowali objawy MAS u pacjenta z MIZS. Natomiast u dorosłych występuje najczęściej w grupie pacjentów z chorobą Stilla. Innymi przyczynami MAS są: toczeń rumieniowaty układowy (SLE), młodzieńcza postać zapalenia skórno-mięśniowego (DM), mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD) oraz choroba Kawasaki [2, 3]. Do czynników niekorzystnych rokowniczo należą: podłoże genetyczne HLH, zakażenie wirusem Ebsteina-Barr (EBV), wiek <2rż., zaawansowane zmiany w OUN, niska aktywność cytotoksyczna komórek NK, utrzymujące się wysokie stężenie sCD25, ciężka neutropenia, hiperferytynemia, małopłytkowość oraz zakażenia oportunistyczne [5, 12, 13].

Patofizjologia

Komórki dendrytyczne i makrofagi prezentują antygen limfocytom T pomocniczym (Th) o określonej swoistości dla receptora TCR. Następnie, limfocyty Th wydzielają cytokiny, które powodują zwrotną aktywację i proliferację komórek fagocytarnych oraz komórek efektorowych - limfocytów T cytotoksycznych (Tc) oraz komórek NK. Limfocyty Tc i komórki NK niszczą zakażone komórki docelowe oraz działają toksycznie wobec komórek prezentujących antygen. Dzięki temu dochodzi do eliminacji patogenu i zahamowania procesu zapalnego [1, 5]. Bardzo ważną rolę w mechanizmie cytotoksyczności odgrywa perforyna, która jest wydzielana przez limfocyty Tc i komórki NK. Jest ona odpowiedzialna za uszkodzenie błony komórek docelowych, co prowadzi do ich lizy. U około 15-50% pa-

cientów z rodzinną postacią HLH stwierdza się obecność mutacji genetycznej, która powoduje zaburzenie wydzielania perforyny przez komórki cytotoksyczne [10, 14]. Układ odpornościowy nie jest w stanie wyeliminować patogenu wewnątrzkomórkowego, pomimo to występuje stymulacja komórek żernych i nadmierna produkcja cytokin prozapalnych, m.in. czynnika martwicy nowotworów α (*tumour-necrosis factor α* , TNF- α), interferonu γ (IFN- γ), interleukiny 6, 12, 18 oraz czynnika stymulującego kolonie makrofagów (M-CSF) [15, 16]. W tym mechanizmie dochodzi do niekontrolowanej aktywacji i proliferacji makrofagów, które naciekają i uszkodzają narządy, m.in. szpik kostny, wątrobę, śledzionę, węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy oraz mięsień sercowy. W efekcie fagocytozy komórek układu krwiotwórczego występują cytopenie, a także objawy zespołu układowego odpowiedzi zapalnej (SIRS), infekcje oraz powikłania krwotoczne. Czynnikiem indukującym objawy MAS jest najczęściej infekcja, szczególnie zakażenie wirusami Ebsteina-Barr (EBV) lub cytomegalii (CMV). U chorych z MAS również występuje zaburzenie funkcji komórek NK, co wiąże się ze zmniejszeniem ich liczby we krwi obwodowej lub zmniejszeniem ilości komórek wydzielających perforynę [17, 18]. Objawy MAS mogą być również zainicjowane przez leki immunosupresyjne i immunomodulujące.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne MAS są podobne do objawów, które prezentują chorzy z rodzinną postacią HLH. Obraz kliniczny jest różnorodny, a objawy mogą narastać dynamicznie [1, 5, 7]. Stan kliniczny pacjenta jest zazwyczaj ciężki. Występują długo trwające stany gorączkowe, utrzymujące się pomimo stosowania antybiotykoterapii, a także hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany skórne (np. wysypka plamiczo-grudkowo-pęcherzowa), objawy neurologiczne m.in. bóle głowy, objawy oponowe, zaburzenia mowy i widzenia, padaczka, zaburzenia świadomości ze śpiączką włącznie oraz niedokrwistość i skaza krwotoczna [1]. Obraz kliniczny zależy od narządowej lokalizacji nacieków makrofagów, co może powodować niewydolność wątroby i mięśnia sercowego. Często występują również objawy zajęcia układu oddechowego i moczowego oraz zespół wykrzepiania śródnaczyniowego [5, 7].

W badaniach laboratoryjnych najczęściej stwierdza się ciężką cytopenię, niedokrwistość bez retikulocytozy, małopłytkowość i neutropenię, a także zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią hipertrójglicydemii. W badaniach układu krzepnięcia obserwuje się zmniejszone stężenie fibrynogenu, z towarzyszącym niekiedy wydłużeniem czasu częściowej trombolastyny po aktywacji i czasu protrombinowego, co może wskazywać na niewydolność wątroby i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Stwierdza się również zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia II, VII, X i zwiększone stężenie D-dimerów. Charakterystyczne jest także znacznie podwyższone stężenie ferrytyny. Należy podkreślić, że ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, ale rzadko w chorobach zapalnych jej stężenie wynosi kilkanaście czy kilkadziesiąt tysięcy ng/mL [19, 20]. Ferrytyna stanowi wskaźnik aktywności choroby oraz monitorowania skuteczności leczenia [21, 22]. Obserwuje się również zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Oprócz badań laboratoryjnych należy przeprowadzić biopsję szpiku kostnego z oceną cytologiczną lub histopatologiczną. Warto podkreślić, że w początkowej fazie choroby badanie szpiku może

być niewystarczające i uzyskany wynik będzie ujemny [15]. Nadmierną aktywność fagocytarną makrofagów można wykazać w materiale histopatologicznym uzyskanym podczas biopsji zajętych narządów. W początkowych etapach choroby, obraz szpiku jest prawidłowy, co znacznie utrudnia rozpoznanie i opóźnia podjęcie decyzji o natychmiastowym leczeniu. Obraz szpiku charakteryzuje się obecnością makrofagów, dopiero w późniejszym okresie choroby. Niezwykle ważne jest, że cechy fagocytozy w badaniu szpiku nie są kryterium obligatoryjnym dla ustalenia rozpoznania [5, 7, 23, 24]. Istotne jest również badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się zwiększone stężenie białka i pleocytozę. W badaniach immunologicznych występuje wysokie stężenie łańcucha α rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25) oraz obniżenie funkcji komórek NK. Oznaczenie wewnątrzkomórkowej ekspresji perforyny w cytometrii przepływowej może mieć zastosowanie jako test przesiewowy [1, 15].

Podczas diagnozowania pacjenta z podejrzeniem MAS, większość klinicystów wykorzystuje kryteria diagnostyczne dla HLH opracowane przez *Histiocyte Society*, które odnoszą się głównie do rodzinnej HLH oraz postaci wtórnej MAS związanej z infekcjami (tab. I) [1, 23].

Należy przeprowadzić również testy PCR w kierunku zakażeń wirusowych: EBV, CMV, *Herpes simplex virus*, adenowirus, *Varicella zoster virus*. Wykluczenie infekcji lub jej potwierdzenie ma niezwykle istotny wpływ na rokowanie, gdyż odpowiednie leczenie przeciwwirusowe może znacząco ograniczyć objawy MAS oraz zmniejszyć aktywność choroby. W trakcie diagnozowania pacjenta z MAS bardzo ważna jest diagnostyka różnicowa (tab. II) [1, 25-27].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Najwięcej przypadków MAS opisano w przebiegu układowej postaci MIZS [3]. Około 7-10% pacjentów z MIZS rozwija MAS, śmiertelność wynosi 10-29%, a nawrotowość - 18%. Pierwszy epizod MAS może być pierwszym objawem MIZS i występuje zazwyczaj w 3. roku choroby [4, 5, 28-32]. W patogenezie MAS istotną rolę odgrywa mutacja genu dla perforyny oraz defekt komórek CD8+ oraz NK [2-4]. Niekiedy czynnikiem wywołującym mogą być również niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [33, 34]. U pacjentów z MAS częściej występuje postać subkliniczna (pre-MAS lub occult MAS). Charakteryzuje się obecnością poszczególnych cech MAS, m.in. hemofagocytozy szpiku. Leukocytoza i nadpłytkowość, charakterystyczne dla MIZS, mogą maskować cytopenię, która jest wynikiem hemofagocytozy spowodowanej MAS. Ravelli i wsp. proponują nowe kryteria rozpoznania MAS w przebiegu MIZS. Wyróżniono dwa kryteria kliniczne takie jak: krwawienia, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz cztery kryteria laboratoryjne: trombocytopenia, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, leukopenia i hipofibrinogenemia. Zwraca uwagę brak obecności hiperferrytynemii w kryteriach [1, 35].

Choroba Stilla u dorosłych

Choroba Stilla jest powikłana zespołem MAS u około 12% pacjentów [33, 36]. Niestety podobieństwo objawów między zespołem MAS a zaostrzeniem choroby Stilla, może sprawić wiele trudności diagnostycznych. Obecność leukocytozy przemawia za zaostrzeniem choroby pod-

Tabela I. 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 podanych kryteriów | 1. Kryteria kliniczne: gorączka trwająca > 7 dni splenomegalia > 3 cm poniżej łuku żebrowego 2. Kryteria laboratoryjne: cytopenie (w zakresie przynajmniej 2 linii komórkowych krwi obwodowej): hemoglobina < 9.0 g/dl, trombocyty < 100 000/ UI, leukocyty < 1000/UI hipertrójglicydemia i/lub hipofibrynogenemia (stężenietriglicydów na czczo > 3.0 mmol/ L (> 265 mg/ dL) lub stężenie fibrynogenu < 150 mg/L stężenie ferrytyny > 500 ug/L niska lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sCD25) > 2400 U/MI 3. Kryteria histopatologiczne: hemofagocytoza w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym |

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

Tabela II. Diagnostyka różnicowa chorób przebiegających z gorączką i splenomegalią

| | |
|---------------------------------|---|
| Zakażenia | wirusowe (EBV, CMV, HIV, WZW B, WZW C, parvovirus B19) |
| Choroby układowe tkanki łącznej | SLE zespół Felty'ego choroba Still'a u dorosłych |
| Choroby nowotworowe | chłoniaki nieziarnicze choroba Hodgkina ostre i przewlekłe białaczki szpiczak plazmocytowy mielofibroza przerzuty guzów litych |
| Inne | amyloidoza anemia plastyczna mastocytoza sarkoidoza |

stawowej, natomiast narastająca pancytopenia świadczy o zespole MAS. U pacjentów z MAS, w przebiegu choroby Still'a bardzo często występują ciężkie choroby takie jak: zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), zespół niewydolności wielonarządowej (MODS) [33]. Autorzy zwracają również uwagę na zwiększone stężenie IL-18 u pacjentów z chorobą Still'a, powikłaną MAS [33, 37]. MAS, w przebiegu choroby Still'a, może wystąpić spontanicznie lub po zadziałaniu czynnika indukcyjnego m.in. infekcji wirusowych lub bakteryjnych, a także leków [17, 33, 36].

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*, SLE)

Częstość występowania MAS u pacjentów z SLE waha się między 0,9% a 4,6% [38, 39]. Rzeczywista częstość występowania MAS u pacjentów z SLE jest jednak niedoszacowana, gdyż większość przypadków MAS w przebiegu SLE jest traktowana jako zaostrzenie choroby podstawowej. Diagnostyka MAS jest dużym wyzwaniem, z uwagi na podobieństwo objawów w MAS i aktywnej postaci SLE. Najważniejszymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych jest ciężka leukopenia, małopłytkowość oraz hiperferrytnemia.

Tabela III. Kryteria diagnostyczne zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w przebiegu MIZS

| | |
|--|---|
| Objawy kliniczne | hepatomegalia krwawienia (plamica, łatwe siniaczenie, krwawienia z błon śluzowych) objawy zajęcia OUN (drażliwość, dezorientacja, bóle głowy, drgawki, śpiączka) |
| Odchylenia w badaniach laboratoryjnych | obniżenie liczby płytek $\leq 262\ 000/L$ obniżenie liczby leukocytów $\leq 4\ 000/L$ odchylenia w testach oceniających funkcję wątroby (AST $> 59\ U/L$) koagulopatia (fibrynogen $< 2.5\ g/L$) |
| Odchylenia w badaniach histopatologicznych | hemofagocytoza w szpiku kostnym * zwiększona ilość komórek CD183+ w szpiku kostnym |

Uwaga! Do rozpoznania MAS konieczne jest spełnienie:

2 lub więcej kryteriów laboratoryjnych lub 2 lub więcej dowolnych kryteriów laboratoryjnych i klinicznych.

* Obecność hemofagocytozy w szpiku jest wymagana jedynie w wątpliwych przypadkach.

Proces diagnostyczny w przypadku podejrzenia MAS

W trakcie diagnozowania pacjenta z podejrzeniem wtórnego zespołu MAS, niezwykle przydatna jest skala HScore ustalona na podstawie retrospektywnych badań 312 pacjentów w ośrodkach francuskich przez Fardet i wsp. w 2014 roku. U pacjentów z nawracającym MAS, autorzy wzięli pod uwagę tylko pierwszy epizod MAS. Skala została ustalona na podstawie czynników klinicznych, biologicznych i cytologicznych. Składa się ona z 12 elementów takich jak: znana przyczyna immunosupresji, maksymalna temperatura ciała (niższa niż 38,4 stopnia C, pomiędzy 38,4 a 39,4 stopni C, wyższa niż 39,4 stopni C), hepatomegalia, splenomegalia, obniżone stężenie hemoglobiny (równa, niższa lub wyższa niż 9.2 g/dl), ilość leukocytów (równa, niższa lub wyższa niż 5000/mm³), ilość płytek krwi (równa, niższa lub wyższa niż 110000/mm³), hiperferrytynemia (powyżej 2000 ng/ml, między 2000 a 6000 ng/ml lub powyżej 6000 ng/ml), hipertriglicerydemia (poniżej 1.5 mmol/l, pomiędzy 1.5 a 4 mmol/l, powyżej 4 mmol/l), obniżone stężenie fibrynogenu (równne, niższe lub wyższe niż 2.5 g/l), podwyższone stężenie AST (poniżej 30 U/L, równe lub powyżej 30 U/L), cechy hemofagocytozy w aspiracie szpiku. Skala została przekształcona w tabelę stanowiącą kalkulator elektroniczny i znajduje się na stronie internetowej <http://saintantoine.aphp.fr/score>. Jest to narzędzie ogólnie dostępne, szybkie i proste w obsłudze. Na część pytań odpowiadamy wpisując TAK/NIE lub podajemy konkretne wartości laboratoryjne. Po wpisaniu potrzebnych danych do tabeli, otrzymujemy wynik HScore, a także prawdopodobieństwo zespołu MAS podane w procentach. Skala ta stanowi bardzo użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, które może pomóc w diagnozowaniu pacjenta z podejrzeniem MAS. Należy podkreślić jednak, że skala nie jest pozbawiona wad, na co wskazują sami autorzy. Według Fardet i wsp. objawy MAS mogą nakładać się z objawami innych ciężkich chorób takich jak: posocznica lub zaostrzenie choroby podstawowej m.in. toczenia rumieniowatego układowego, choroby Stilla lub chłoniaka, co jednak nie umniejsza wartości skali podczas wstępnej oceny pacjenta, przed zastosowaniem odpowiedniego leczenia. Dla klinicystów nieposiadających doświadczenia w diagnostyce i terapii MAS, biopsja szpiku z cechami hemofagocytozy w aspiracie szpiku może wydawać się złotym standardem w diagnostyce MAS. Eks-

perci zwracają uwagę, że istnieje różnica zdań pomiędzy cytologami, dla których cechy hemofagocytozy w szpiku są niezbędne i wystarczające dla rozpoznania MAS, a klinicystami, którzy wstępnie ustalili kryteria rozpoznania MAS, w których nie znajduje się element hemofagocytozy [40-44]. Opinia klinicystów wydaje się być słuszna, gdyż cechy hemofagocytozy są obecne u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami, m.in. posocznicą, w których nie stwierdza się MAS [40-43]. Hemofagocytoza została również wykazana u 65% ze 107 pacjentów, którzy zmarli w oddziałach intensywnej terapii [40, 45]. Należy zwrócić uwagę, że w początkowej fazie choroby, u pacjentów, u których w późniejszym czasie zdiagnozowano MAS, stwierdzono tylko hiperplazję erytrocytów. Zjawisko to odnotowano u prawie połowy pacjentów z MAS, co stanowi ograniczenie dla traktowania biopsji szpiku jako złotego standardu diagnostycznego [40, 46].

Leczenie

Z uwagi na charakter i przebieg choroby, brak możliwości stworzenia jednolitych grup pacjentów badanych, nie prowadzi się obecnie randomizowanych, badań prospektywnych, celem ustalenia wytycznych leczenia nabytej HLH. Możliwości terapeutyczne prezentowane w publikacjach są oparte jedynie na doświadczeniach własnych autorów. W rodzinnej HLH, obowiązuje protokół HLH-2004, w którym stosuje się deksametazon, cyklosporynę A i etopozyd. Pacjent jest przygotowywany do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, która stanowi jedyną, optymalną metodę wyleczenia [1, 47].

W przypadku MAS wtórnego do chorób układowych tkanki łącznej, leczenie powinno być rozpatrywane indywidualnie zależnie od choroby podstawowej, czynnika indukującego oraz nasilenia objawów [1, 15, 16]. W nielicznych przypadkach choroba ustępuje samoistnie, z tendencją do nawracania. U większości pacjentów rokowanie jest poważne i niepomyślne. Z uwagi na brak zaleceń leczenia wtórnego MAS, niektórzy badacze proponują również stosowanie protokołu HLH-2004 [1, 5, 7, 15, 19, 23, 26, 28, 48-50]. Twórcy protokołu uważają, że w przypadku podejrzenia zespołu MAS, nawet gdy pacjent nie spełnia kryteriów diagnostycznych dla pewnego rozpoznania, a ośrodek ma doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu MAS należy wdrożyć leczenie według tego protokołu [5, 7, 19, 26, 51]. Wyszczególniono leczenie indukcyjne trwające

8 tygodni, a następnie ocenę odpowiedzi na leczenie w 9 tygodniu [5, 7, 26, 49, 50, 52]. Chorzy z wtórnym MAS nie wymagają zazwyczaj przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Pierwszą linię leczenia przyczynowego stanowią glikokortykosteroidy podawane dożylnie w dużych dawkach - metyloprednizolon lub deksametazon. W przypadku braku efektów leczenia stosuje się cyklosporynę A [1, 30]. Udokumentowaną skutecznością charakteryzują się również immunoglobuliny podawane dożylnie [1, 16]. Przy nieskuteczności terapii, należy dołączyć etopozyd pomimo braku udokumentowanej skuteczności [1]. Można rozważyć również zastosowanie metotreksatu, plazmaferezy, globuliny antytymocytarnej, a także leków biologicznych - leków anty-TNF- α lub rituksimabu (anty-CD20). Niekiedy stosuje się GM-CSF, chociaż istnieją opinie, że może zaostrzyć przebieg choroby [1, 5, 7]. Istotne jest również intensywne leczenie wspomagające, m.in. profilaktyka wtórnych infekcji oraz krwawień [1, 16].

W przypadku MAS w przebiegu zaostrzenia SLE, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami oraz cyklosporyną, opisywano dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie takrolimusem doustnie [37, 38]. Odnotowano również zadowalającą odpowiedź na leczenie anakiną - inhibitorem IL-1 u pacjentów z MAS w przebiegu choroby Stilla [53, 54].

Posumowanie

Wtórny MAS jest ciężką, zagrażającą życiu chorobą, stanowiącą powikłanie układowych chorób tkanki łącznej u dzieci i osób dorosłych. Rokowanie jest złe, bez leczenia śmiertelność wynosi 100%. Odnotowano, iż spośród wszystkich wtórnych zespołów HLH, MAS charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Wskaźnik śmiertelności jest wysoki i wynosi 8-38% w zależności od źródła. Choroba wymaga interdyscyplinarnego podejścia i diagnostyki. Leczenie jest trudne i niekiedy nie przynosi efektów [1, 5, 7]. Zespół MAS występuje znacznie częściej niż jest rozpoznawany, odróżnienie od zaostrzenia choroby układowej tkanki łącznej może sprawić wiele trudności [2, 3]. Wtórny HLH może być również indukowany lekami m.in. solami złota, metotreksatem, sulfasalazyną, niesteroidowymi lekami zapalnymi, a także lekami biologicznymi i emulsjami lipidowymi, które są zawarte w preparatach do żywienia pozajelitowego [5]. Niezwykle ważna jest czujność diagnostyczna oraz świadomość lekarzy prowadzących, gdyż MAS wymaga szeroko prowadzonej diagnostyki oraz interdyscyplinarnego podejścia, a także agresywnego leczenia we wczesnych fazach choroby, celem zmniejszenia aktywności choroby oraz osiągnięcia jej stabilizacji. Nie ustalono dotychczas standardu postępowania terapeutycznego u pacjentów z MAS. Pacjent może wymagać intensywnej opieki medycznej, z uwagi na niewydolność wielonarządową. Należy podkreślić, że możliwe są nawroty choroby [7, 15, 19, 23, 26].

Piśmiennictwo

- Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. *Reumatol* 2008; 46: 21-6.
- Smolewska E. Zespół aktywacji makrofagów. *Przegl Reumatol* 2009; 2: 1-2.
- Smolewska E, Brózik H, Kierzkowska B i wsp. Zespół aktywacji makrofagów z wczesnym nawrotem u 16-letniej pacjentki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Acta Hematol Pol* 2004; 35: 567-75.
- Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit* 2008; 14: 27-36.
- Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A i wsp. Wtórne zespoły hemofagocytarne – aktualny problem interdyscyplinarny. *Wiad Lek* 2013; 66: 153-63.
- Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/ multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 387-92.
- Lewandowska M, Brzosko M. 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. Pomeranian J Life Sci* 2017; 63: 35-9.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421-6.
- Farquhar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-25.
- Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.
- Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, et al. Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 375-9.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109.
- Trottestam H, Berglöf E, Horne A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* 2012; 101: 313-18.
- Katano H, Cohen JI. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 2005; 128: 739-50.
- Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005; 10 suppl 1: 104-5.
- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 299-314.
- Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 292-6.
- Wong KF, Hui PK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 1991; 114: 387-90.
- Ziętkiewicz M, Hajduk AM, Wojteczek A i wsp. Zespół aktywacji makrofagów – opis trzech przypadków. *Ann Acad Med Stetin* 2012; 58: 55-61.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009; 23: 95-104.
- Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50: 1227-35.
- Emmenegger U, Frey U, Reimers A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001; 68: 4-10.
- Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157-74.
- Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 248-53.

25. Machaczka M. Specyfikacja występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej w okresie wieku dorosłego. *Acta Haematol Pol* 2013; 44: 307-13.
26. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
27. Machaczka M, Klimkowska M. Limfohistiocytoza hemofagocytarne – kiedy nadmierna odpowiedź immunologiczna wymyka się mechanizmom kontrolnym. *Przypadki Medyczne* 2013; 45: 196-205.
28. Machaczka M. Limfohistiocytoza hemofagocytarne – współczesny problem diagnostyczny. *Pol Merkur Lek (Pol Med. J)* 2012; 32: 59-63.
29. Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Smorzewska-Kiljan A, i wsp. Reaktywne zespoły hemofagocytarne u dzieci z chorobami reumatycznymi. *Reumatol* 2011; 49: 96-107.
30. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-52.
31. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 205-15.
32. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 121-3.
33. Umeda M, Origuchi T, Fujikawa K, et al. Hemophagocytic Syndrome and Inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages in a Patient with Adult-onset Still's Disease. *Intern Med* 2014; 53: 2385-9.
34. Arlet JB, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1596-601.
35. 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.
36. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 561-6.
37. Maruyama J, Inokuma S. Cytokine profiles of macrophage activation syndrome associated with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010; 37: 967-73.
38. Aoyama-Maeda N, Horino T, Ichii O, Terada Y. Macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated successfully with the combination of steroid pulse, immunoglobulin and tacrolimus. *Rom J Intern Med* 2017 (doi: 10.1515/rjim-2017-0043).
39. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1686-91.
40. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the Hscore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2613-20.
41. Francois B, Trimoreau F, Vignon P, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103: 114-20.
42. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, et al. A web-based Delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One* 2014; 9: e94024.
43. Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs: a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. *Hum Pathol* 1988; 19: 705-12.
44. Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med* 1992; 93: 177-80.
45. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients: a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1316-21.
46. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, et al. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 402-4.
47. Imashuku S. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood* 1999; 93: 1869-74.
48. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 477-81.
49. Rojek-Margas B, Śliwowska B, Bucka J. Zespół aktywacji makrofaga. *Reumatologia* 2013; 51: 459-66.
50. Klauedel-Dreszler M, Rutynowska-Pronicka O, Gietka P i wsp. Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytarne w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. *Stand Med* 2010; 7: 194-205.
51. 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.
52. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 109-20.
53. Tamaki H, Shimizu H, Hiraoka E, et al. Marked effect and steroid-sparing ability of anakinra on a patient with refractory adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 200-4.
54. Parisi F, Paglionico A, Varriano V, et al. Refractory adult-onset Still disease complicated by macrophage activation syndrome and acute myocarditis. A case report treated with high doses (8mg/kg/d) of anakinra. *MD Medicine* 2017; 96: 24.