

Bernadetta Paszkowska<sup>1</sup>, Tacjana Barczyńska<sup>1</sup>, Sławomir Jeka<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. Dr. Jana Biziela w Bydgoszczy<sup>2</sup>Katedra Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Collegium Medicum im. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

# Choroba Stilla u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów

## Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease

### STRESZCZENIE

Choroba Stilla u dorosłych jest układowym procesem zapalnym o dynamicznym przebiegu i niewyjaśnionej etiologii. Schorzenie charakteryzuje się wysoką, heptyczną gorączką z towarzyszącą wysypką plamisto-grudkową w kolorze łososiowym oraz dolegliwościami bólowymi stawów, limfadenopatią i hepatosplenomegalią. Rozpoznanie choroby Stilla u dorosłych jest często problematyczne, ponieważ nie ma jednoznacznych potwierdzających testów diagnostycznych. W procesie diagnostycznym użyteczne, aczkolwiek nie idealne z punktu widzenia klinicznego, mogą być kryteria klasyfikacyjne według Yamaguchi mające największą czułość (93,5%) oraz kryteria według Fautrel. Około 10–19% przypadków choroby Stilla u dorosłych jest powikłana zespołem aktywacji makrofagów (MAS). U podłoża choroby leży nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego,

w tym limfocytów cytotoksycznych, komórek NK oraz makrofagów. U pacjentów z MAS w przebiegu choroby Stilla bardzo często występują ciężkie powikłania, takie jak zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego oraz zespół niewydolności wielonarządowej. W leczeniu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednak większość chorych wymaga leczenia glikokortykosteroidami, które powodują remisję w 75–95% przypadków. W przypadku braku odpowiedzi klinicznej należy rozważyć wybór klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCH). Leczenie biologiczne odgrywa coraz większą rolę w leczeniu choroby Stilla, szczególnie dotyczy to przypadków przewlekłych i opornych na standardowe leczenie.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 41–46

**Słowa kluczowe:** choroba Stilla u dorosłych; zespół aktywacji makrofagów; limfohistiocytoza hemofagocytarna

### OPIS PRZYPADKU

W pracy przedstawiono przypadek choroby Stilla u dorosłych powikłany zespołem aktywacji makrofagów i niewydolnością wielonarządową. Pacjentka w wieku 32 lat została przyjęta w dniu 8 sierpnia 2019 roku do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomna po wystąpieniu uogólnionego napadu drgawkowego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono znacznie powiększone węzły chłonne szyjne, potyliczne i pachwi-

nowe (długości do ok. 6 cm) oraz powiększoną śledzionę wyczuwalną > 3 cm poniżej łuku żebrowego. Diagnostyka laboratoryjna wykazała leukopenię — 3,46 G/l, niedokrwistość — hemoglobina 6,6 g/dl, małopłytkowość — 70G/l, podwyższone stężenie kreatyniny — 2,67 mg/dl (współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] 23 ml/min), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego — 220mg/l i prokalcytoniny — 14ng/ml, zwiększone stężenie mleczanów — 40mg/dl, triglicerydów — 310mg/dl oraz podwyższoną aktywność aminotransferazy

**Adres do korespondencji:**lek. Bernadetta Paszkowska  
Klinika Reumatologii i Układowych  
Chorób Tkanki Łącznej,  
Szpital Uniwersytecki Nr 2  
im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy  
e-mail:  
bernadettapaszkowska@gmail.com

asparaginowej — 347 U/l. Szczególną uwagę zwróciły znacznie zwiększone stężenia ferrytyny > 100 000 ng/ml, D-dimerów > 50 000 ng/ml, dehydrogenazymleczanowej (LDH) — 4862 U/l oraz obniżone stężenie fibrynogenu — 1,9 g/l. Na podstawie badania ultrasonograficznego rozpoznano splenomegalię (w osi długiej 141 mm), a na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej zagęszczenia miąższowe w płucach. Z uwagi na podejrzenie uogólnionego zakażenia pobrano krew obwodową, płyn mózgowo-rdzeniowy oraz mocz na badania mikrobiologiczne. Zastosowano antybiotykoterapię szerokospektralną, a także, z uwagi na stwierdzoną ciężką niedokrwistość, przetoczono preparaty krwiopochodne. W pobranych materiałach nie wyhodowano drobnoustrojów chorobotwórczych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało cechy jałowego zapalenia. W trakcie hospitalizacji wykonano badania serologiczne, nie stwierdzając obecności przeciwciał przeciwjądrowych ani przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, a poziom czynnika reumatoidalnego był prawidłowy i wynosił 12,5 U. Wykazano obecność przeciwciał CMV IgG (> 500 U/ml) oraz EBV IgG (606 U/ml). Ze względu na powtarzające się napady padaczkowe zmodyfikowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne, stosowano wlew kwasu walproinowego. Po uzupełnieniu wywiadu chorobowego ustalono, że pierwsze objawy u pacjentki ujawniły się około 6 miesięcy przed hospitalizacją. Głównymi dolegliwościami były stany gorączkowe, którym towarzyszyła rozlana plamista wysypka lokalizująca się na kończynach dolnych (głównie na zewnętrznych częściach ud) oraz ból i obrzęk stawów kolanowych, skokowych, międzypaliczkowych bliższych. Ponadto występowały zlewne poty, ból gardła oraz niezamierzona utrata masy ciała. Obserwowane objawy spełniały kryteria diagnostyczne zespołu hemofagocytarnego (tab. 1) oraz choroby Stilla według Yamaguchi (tab. 2) — gorączka trwająca > 7 dni, splenomegalia > 3 cm poniżej łuku żebrowego, cytopenia (hemoglobina 6,6 g/dl, płytki krwi 70 G/l), hipertriglicerydemia na czczo > 265 mg/dl, stężenie ferrytyny > 500 µg/l. Na podstawie całościowego obrazu klinicznego oraz kryteriów diagnostycznych, po wykluczeniu zakażenia ogólnoustrojowego, postawiono wstępne rozpoznanie zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu choroby Stilla u dorosłych. Przypadek pacjentki konsultowano z Kliniką Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej. Wobec ustalonej diagnozy do leczenia

włączono dożylny puls z metyloprednizolonu (w sumie 3 razy po 1000 mg/dobę), wykonano pilną plazmaferezę oraz przetoczono immunoglobuliny. Po zastosowanym leczeniu obserwowano przejściową poprawę kliniczną, jednak po kilku godzinach wystąpił napad padaczkowy. Chora prezentowała zaburzenia świadomości oraz cechy rozwijającej się niewydolności oddechowej i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W tomografii komputerowej nie wykazano krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Pacjentka została przekazana na Oddział Intensywnej Terapii celem prowadzenia wentylacji mechanicznej i leczenia nerkozastępczego. Stan chorej nie wymagał podawania katecholamin. W kolejnych dniach obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych i gazometrycznych oraz prawidłową morfologię. W trzeciej dobie chora została ekstubowana i w stanie ogólnym stabilnym przekazana do Kliniki Chorób Wewnętrznych. Zdecydowano o podaniu kolejnych pulsów metyloprednizolonu (2 razy po 1000 mg/dobę). Po zastosowanym leczeniu obserwowano poprawę stanu klinicznego oraz znamienne obniżenie parametrów stanu zapalnego. Pacjentkę wypisano do domu z zaleceniami przyjmowania prednizonu w dawce 50 mg/dobę oraz zaplanowano hospitalizację w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej za dwa tygodnie celem oceny aktywności choroby i kwalifikacji do kolejnego leczenia pulsacyjnego metyloprednizolonem. Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologii pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, nie stwierdzono obrzęków stawów ani zmian skórnych, jedyną zgłaszaną dolegliwością było krótkotrwałe drżenie rąk podczas wykonywaniu ruchów precyzyjnych. W diagnostyce laboratoryjnej parametry zapalne były prawidłowe, poziom hemoglobiny wynosił 12,6 g/dl, płytki krwi 219 G/l, stężenie ferrytyny 4058 ng/ml. W badaniu ultrasonograficznym opisano powiększenie śledziony do 151 mm w osi długiej. Pacjentka otrzymała puls metyloprednizolonu w dawce 2 razy po 1000 mg/dobę z dobrą tolerancją, dołączono do leczenia cyklosporynę w dawce 3 razy po 50 mg/dobę oraz zredukowano dobową dawkę prednizonu do 40 mg/dobę. Zaplanowano ponowną ocenę w Klinice Reumatologii za miesiąc. Chora zgłosiła się w stanie ogólnym dobrym i nie podawała nasilenia dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niższe stężenie ferrytyny (679 ng/ml), terapeutyczne stężenie cyklosporyny (174,8 ng/ml)

oraz podwyższone wartości transaminaz (ALAT 481 U/l, AST 116 U/l). Po wykluczeniu przyczyn wirusologicznych wysunięto podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby. Wobec powyższego wstrzymano czasowo leczenie cyklosporyną oraz zmodyfikowano leczenie przeciwzapalne, obserwując znamienne spadki poziomu transaminaz w ciągu kilku dni. Pacjentkę wypisano do domu w stanie dobrym. Chora regularnie zgłaszała się do Kliniki w odstępach średnio miesięcznych — otrzymała łącznie dziesięć cykli pulsów metyloprednizolonu z dobrą tolerancją. W trakcie procesu leczniczego systematycznie redukowano dobową dawkę prednizonu przyjmowanego doustnie. Nie obserwowano nawrotu dolegliwości ani istotnego pogorszenia parametrów laboratoryjnych. Po około roku od postawienia rozpoznania (3 tygodnie od ostatniej hospitalizacji w Klinice Reumatologii) pacjentka zgłosiła się na Szpitalny Oddział Ratunkowy z zażółceniem powłok skórnych, dolegliwościami bólowymi w prawym podżebrzu oraz stanem podgorączkowym. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy ostrej niewydolności wątroby: aminotransferaza asparaginowa (AST) — 3400 U/l, aminotransferaza alaninowa (ALT) — 2480 U/l, bilirubina — 19,7 mg/dl, fosfataza zasadowa — 171 U/l, gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP) — 80 U/l, wskaźnik INR — 2,05. W badaniu ultrasonograficznym uwidoczono powiększenie wątroby do 170 mm w osi długiej, nie stwierdzając poszerzenia dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrz-wątrobowych. Pacjentkę przyjęto do Kliniki Gastroenterologii, gdzie wykonano diagnostykę laboratoryjną i obrazową (badania wirusologiczne w kierunku autoimmunologicznego zapalenia wątroby, stężenie miedzi oraz ceruloplazminy). W angiografii tomografii komputerowej jamy brzusznej nie potwierdzono zakrzepicy układu wrotnego, a w ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono prawidłowe przepływy w żyłach wrotnej i śledzionowej oraz w zakresie krążenia trzewnego, a także nie uwidoczono cech krążenia obocznego. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano nieprawidłowości. Pacjentka otrzymała puls metyloprednizolonu (1000 mg/dobę przez 6 dni), preparat albumin (2 razy 20 g/dobę), ornitynę (20 g/dobę), ryfaksyminę (400 mg 3 razy dziennie) oraz sylimarynę. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych krwi stwierdzono wzrost stężenia bilirubiny całkowitej — 29 mg/dl, amoniaku — 1,85  $\mu$ g/ml oraz wskaźnika INR — 2,7. Wykonano zabieg pla-

zmaferezy oraz podano preparat immunoglobulin. Pomimo stosowanego leczenia obserwowano narastające stężenie bilirubiny — 44 mg/dl, amoniaku — 1,01  $\mu$ g/ml, wskaźnika INR — 6,14 oraz spadek poziomu transaminaz. Z uwagi na całość obrazu klinicznego pacjentkę przekazano do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w Gdańsku celem dalszego leczenia i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

## OMÓWIENIE

Choroba Stilla u dorosłych (AOSD, *adult-onset Still's disease*) jest układowym procesem zapalnym o niezwykle ostrym początku i dynamicznym przebiegu. Etiologia schorzenia nie została wyjaśniona, chociaż przyczynę upatruje się w czynnikach infekcyjnych, takich jak wirus różyczki, echowirus-7, EBV, CMV, HBV, HCV, wirus grypy czy parwowirus B-19. Pod uwagę bierze się również predyspozycję genetyczną do zachorowania u osób będących nośnikami antygenów HLA-B17, B18, B35 oraz DR2 [1–3]. Warto nadmienić, że w badaniach serologicznych u pacjentki w omawianym przypadku stwierdzono przebyte infekcje CMV IgG(+) IgM(-) oraz EBV IgG(+) IgM(-). Do charakterystycznych objawów choroby należą: wysoka gorączka o charakterze heptycznym (najczęściej występują jeden lub dwa szczyty gorączki i temperatura przekracza 39°C), wysypka plamisto-grudkowa w kolorze łososiowym pojawiająca się najczęściej na kończynach i tułowi oraz dolegliwości bólowe stawów. Ponadto można zaobserwować ostre zapalenie gardła, limfadenopatię oraz hepatosplenomegalię. **Około 75% chorych pierwsze dolegliwości zgłasza przed 35. rokiem życia** [1–2, 4]. Niezwykle rzadko w przebiegu choroby mogą wystąpić: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatia obwodowa, podostre kłębuszkowe i śródmiąższowe zapalenie nerek oraz amyloidoza [5]. Ostatnie badania sugerują, że istnieją dwa fenotypy choroby Stilla u dorosłych: fenotyp systemowy, którego objawy są ogólnoustrojowe oraz fenotyp przewlekłego zapalenia wielostawowego. Ta fenotypowa dychozomia zaznacza się także w odmiennych zaburzeniach równowagi cytokin, mianowicie w postaci systemowej dominuje produkcja interleukin: IL-1 $\beta$ , IL-18 oraz interferonu  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), natomiast w przewlekłej postaci wielostawowej interleukin: IL-6, IL-8, IL-17 oraz czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ). Powyższe różnice mogą

mieć implikacje terapeutyczne [6]. **Chociaż większość przypadków choroby Stilla u dorosłych ma łagodny przebieg, to 10–19% powikłana jest zespołem aktywacji makrofagów (MAS, macrophage activation syndrome)** [7]. Zespół aktywacji makrofagów to reaktywna postać limfohistocytozy hemofagocytarnej (HLH, *haemophagocytic lymphohistiocytosis*), u podłoża której znajduje się nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, w tym limfocytów cytotoksycznych, komórek NK oraz makrofagów. Warto zwrócić uwagę, że kluczową rolę w mechanizmach cytotoksycznych przypisuje się perforynie, której zadaniem jest uszkodzenie błony komórki docelowej [8–10]. To właśnie defekt tego specyficznego białka może prowadzić do nieefektywnej eliminacji patogenu, a w rezultacie nadmiernej stymulacji i proliferacji makrofagów oraz produkcji cytokin prozapalnych, w tym INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów oraz licznych interleukin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 [8, 11–13]. Nadmiernie pobudzone komórki żerne naciekają narządy, w tym wątrobę, śledzionę, węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy oraz dochodzi do hemofagocytozy komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym, co w efekcie objawia się uogólnionym stanem zapalnym i cytopenią we krwi obwodowej. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego można zaobserwować nagromadzenie dobrze zróżnicowanych makrofagów wykazujących aktywność hemofagocytarną. **Zespół aktywacji makrofagów w przebiegu chorób układowych często prowadzi do ciężkich powikłań, takich jak zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, acute respiratory distress syndrome), zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation) oraz zespół niewydolności wielonarządowej (MODS, multiple organ dysfunction syndrome).** W obrazie klinicznym mogą także wystąpić objawy neurologiczne, cechy niewydolności wątroby oraz dysfunkcja mięśnia sercowego [11, 14, 15, 19]. W publikacji Wang R i wsp. zaprezentowano badanie, w którym dominującym objawem u pacjentów z chorobą Stilla dorosłych (AOSD) powikłaną zespołem aktywacji makrofagów (MAS) w porównaniu z AOSD bez MAS była niewydolność wątroby [7]. Badania laboratoryjne odzwierciedlają postępującą niewydolność wielonarządową i prezentują niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię, ale także zaburzenia koagulologiczne, takie jak zmniejszone stężenie fibrynogenu oraz

wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APPT) i czasu protrombinowego (PT). Warto jednak podkreślić, że w przypadku chorób układowych tkanki łącznej leukocytoza i nadpłytkowość występujące w stanie zapalnym mogą maskować cytopenię będącą skutkiem fagocytozy. W większości przypadków czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwjądrowe są nieobecne. **Wysoka śmiertelność obserwowana w chorobie Stilla u dorosłych powikłaną MAS sprawia, że konieczne jest szybkie postawienie rozpoznania oraz wdrożenie leczenia.** Niemniej podobieństwo obrazu klinicznego pomiędzy MAS a zaostrzeniem AOSD oraz brak specyficznych markerów laboratoryjnych mogą utrudnić wczesne postawienie diagnozy. Dotychczasowe badania podają, że histiocyty hemofagocytarne są często obserwowane w szpiku kostnym i wątrobie pacjentów z MAS, jednakże ich występowanie w tych narządach nie jest specyficzne i może nie być widoczne na wczesnym etapie MAS [4, 16]. **W procesie diagnostycznym użyteczne, aczkolwiek nie idealne z punktu widzenia klinicznego, mogą być kryteria klasyfikacyjne według Yamaguchi mające największą czułość (93,5%) oraz kryteria według Fautrel [2, 17].** Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (EULAR, *European League Against Rheumatism*)/Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*)/Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych (PRINTO, *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) opracowała w 2016 roku kryteria klasyfikacji zespołu aktywacji makrofagów występującym w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. W publikacji Ahn SS i wsp. dokonali oceny EULAR/ACR/PRINTO 2016 u pacjentów z AOSD powikłaną MAS, uznając je za potencjalnie przydatne, chociaż obarczone wysokim ryzykiem błędu. Kryteria były spełnione, jeśli stężenie ferrytyny wynosiło > 684 ng/ml oraz stwierdzono co najmniej 2 z 4 parametrów: płytki krwi  $\leq$  181 G/l, aminotransferaza asparaginowa > 48 U/l, triglicerydy > 156 mg/dl, fibrynogen  $\leq$  360 mg/dl [15]. W wielu opracowaniach zwrócono uwagę, że **stężenie ferrytyny w chorobie Stilla u dorosłych, szczególnie powikłanej MAS osiąga wyjątkowo często wysokie wartości (> 4000 ug/l), dlatego ten parametr uznaje się za jeden z ważnych markerów diagnostycznych oraz za wskaźnik aktywności choroby wykorzystywany do monitorowania skuteczności leczenia** [1, 11, 18]. Oprócz całkowitego stężenia ferrytyny zaleca się ozna-

czenie stężenia glikozyłowanej ferrytyny, której stężenie w AOSD jest znacznie obniżone (< 20%) [2, 20]. W omówionym procesie leczniczym obserwowano stopniowe obniżenie stężenia ferrytyny — w dniu przyjęcia wynosił > 100 000 ng/ml, natomiast po 9 miesiącach terapii 273 ng/ml.

Leczenie choroby Stilla u dorosłych nie ma charakteru przyczynowego i ma za zadanie przede wszystkim zmniejszyć nasilenie objawów klinicznych. Wykorzystywane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, których skuteczność jest jednak ograniczona. **Zdecydowana większość chorych wymaga leczenia**

**glikokortykosteroidami, które powodują remisję w 75–95% przypadków.** W razie braku odpowiedzi klinicznej należy rozważyć wybór klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCH) jak metotreksat czy cyklosporyna oraz dożylnie wlewy immunoglobulin. Terapia biologiczna odgrywa coraz większą rolę w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, szczególnie dotyczy to przypadków przewlekłych i opornych na terapie standardowe. Dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi były anakinra, tocilizumab, kanakinumab, infliximab oraz etanercept [2–4, 17].

## ABSTRACT

Adult-onset Still's disease is a systematic inflammatory disease of dynamic course and unknown etiology. This disease has typical symptomatology includes: high hectic fever, skin rash, joint pain, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. The diagnosis of Still's disease is often problematic because there are no clear-cut confirmatory diagnostic tests. Therefore, classifications such as the Yamaguchi criteria having the highest sensitivity (93.5%) and the Fautrel criteria seem to be helpful. Macrophage activation syndrome (MAS) is reactive form of hemophagocytic lymphohistiocytosis, which background is immune system dysfunction, including cytotoxic lymphocytes, NK cells and

macrophages. MAS may complicate 10–19% Still's disease cases and has dangerous course as acute respiratory distress syndrome (ARDS), disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used for treatment, but most patients require treatment with corticosteroids, which cause remission in 75–95% of cases. If there is no adequate response to the therapy addition of synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biological treatment should be considered.

**Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 41–46**

**Key words: adult-onset Still's disease; macrophage activation syndrome; haemophagocytic lymphohistiocytosis**

1. Zimmermann-Górska I. Reumatologia Kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009: 541–547.
2. Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Szafranski T. Choroba Stilla u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. Postępy Nauk Medycznych. T. XXV. 2012; 2.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006; 65(5): 564–572, doi: [10.1136/ard.2005.042143](https://doi.org/10.1136/ard.2005.042143), indexed in Pubmed: [16219707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219707/).
4. Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, et al. Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome in Patients with Adult-onset Still Disease. J Rheumatol. 2017; 44(7): 996–1003, doi: [10.3899/jrheum.161286](https://doi.org/10.3899/jrheum.161286), indexed in Pubmed: [28412707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412707/).
5. Puszczewicz M. Wielka Interna Reumatologia. Med. Trib. Pol. Medical Tribune Polska, Warszawa 2016: 267–271.
6. Vercruyse F, Barnetche T, Lazaro E, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 53, doi: [10.1186/s13075-019-1838-6](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1838-6), indexed in Pubmed: [30755262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755262/).
7. Wang R, Li T, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. Clin Rheumatol. 2020; 39(8): 2379–2386, doi: [10.1007/s10067-020-04949-0](https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0), indexed in Pubmed: [32130578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130578/).
8. Lewandowska M, Brzosko M. Macrophage activation syndrome in the course of adult-onset Still's disease – a case report. Pomeraniani J Life Sci. 2018; 63: 35–39.
9. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19(5): 477–481, doi: [10.1097/BOR.0b013e32825a6a79](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79), indexed in Pubmed: [17762614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762614/).
10. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22(5): 561–566, doi: [10.1097/01.bor.0000381996.69261.71](https://doi.org/10.1097/01.bor.0000381996.69261.71), indexed in Pubmed: [20517154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517154/).
11. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Reumatol. 2008; 46: 21–26.

**Piśmiennictwo**

12. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Kumar V, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999; 286(5446): 1957–1959, doi: [10.1126/science.286.5446.1957](https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1957), indexed in Pubmed: [10583959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583959/).
13. Emmenegger U, Schaerb DJ, et al. C. Larroche C, Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005; 50: 689–698.
14. Zalewska J, Napiórkowska-Baran K, et al. Zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. *Alergia Astma Immunologia*. 2018; 23(1): 7–13. (DO POTWIERDZENIA ODNOŚNIK)
15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, American College of Rheumatology. 2016.
16. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(5): 259–268, doi: [10.1038/nrrheum.2015.179](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179), indexed in Pubmed: [27009539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009539/).
17. Van de Laar M, Vonkeman H, Bresnihan B. Miscellaneous inflammatory arthritides: adult Still's disease and sarcoidosis. In: Bijlsma J. ed. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. First Edition. BMJ Publishing Group, London 2009: 149–154.
18. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14(5): 548–552, doi: [10.1097/00002281-200209000-00012](https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00012), indexed in Pubmed: [12192253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192253/).
19. 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(20): 2385–2389, doi: [10.2169/internalmedicine.53.1081](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1081), indexed in Pubmed: [25318809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25318809/).
20. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(10): 603–618, doi: [10.1038/s41584-018-0081-x](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x), indexed in Pubmed: [30218025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218025/).