

# Wtórny zespół hemofagocytarny

## Secondary hemophagocytic syndrome

Aleksandra Romaszko, Zbigniew Żuber

Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii i Reumatologii Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie

### Streszczenie

Zespół hemofagocytarny (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) jest to rzadkie, zagrażające życiu schorzenie, które nieleczone doprowadza do śmierci. Może przebiegać pod postacią pierwotną (uwarunkowaną genetycznie) lub wtórną (nabytą). Wtórna postać występująca jako powikłanie układowych chorób tkanki łącznej, nazywana jest zespołem aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage activation syndrome*). U dzieci najczęściej występuje w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS). Patomechanizm zespołu MAS nie został do końca poznany. U podłoża choroby leży nieprawidłowa, patologiczna reakcja układu immunologicznego. Niekontrolowana aktywacja limfocytów T i makrofagów doprowadza do hipercytokinemii (tzw. burza cytokinowa [*cytokine storm or cytokine cascade*]), doprowadzając do naciekania narządów przez te komórki i niewydolności wielonarządowej. Objawy choroby są z reguły niecharakterystyczne. W obrazie klinicznym dominują: gorączka niereagująca na antybiotykoterapię, hepatosplenomegalia, zmiany skórne, obrzęki, limfadenopatia. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić: cytopenię, hiperfibrinogenię, hipertriglicerydemię, hipertansaminazemię, hipofibrinogenię, podwyższone wskaźniki stanu zapalnego. Do diagnostyki wtórnego zespołu hemofagocytarnego powszechnie stosuje się kryteria diagnostyczne opracowane w 2004 roku przez ekspertów *Histiocyte Society Group* przeznaczone przede wszystkim dla pierwotnych postaci HLH. Określając prawdopodobieństwo wystąpienia choroby, można wykorzystać skalę HScore. W przypadku wtórnych postaci HLH nie ma określonych standardów leczenia. W niniejszej pracy autorzy przedstawiają opis przypadku MAS u dziewczynki z układową postacią MIZS, u której do powikłania doszło w trakcie leczenia biologicznego.

Słowa kluczowe: HLH; zespół MAS; MIZS; diagnostyka; leczenie

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2018; 4 (3): 189–195. DOI: 10.5603/FR.2018.0007

### Opis przypadku

Dziewczynka 6-letnia z rozpoznaniem w 2. roku życia młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) o początku układowym została przyjęta na Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala św. Ludwika w Krakowie planowo celem podania kolejnej dawki blokera IL-6. W wywiadzie dzień przed przyjęciem do szpitala zakończyła leczenie antybiotykiem (amoksycylina z kwasem klawulanowym) z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Ponadto 2 miesiące wcześniej przebyła ospę wietrzną.

Pomimo antybiotykoterapii gorączka nadal utrzymywała się powyżej 38,5 °C, dziewczynka skarżyła się na bóle brzucha.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnio ciężkim, apatyczna, gorączkująca, z cechami odwodnienia. W badaniu fizykalnym skóra blada, zażółcona, bez wykwitów patologicznych, na ciele blizny po ospie, brzuszek wzdęty, wątroba wystająca spod łuku żebrowego na 6 cm, badalna śledziona. Układ ruchu prawidłowy, obrysy stawów nieposzerzone, zakres ruchów biernych i czynnych prawidłowy, bez cech stanu zapalnego w zakresie stawów obwodowych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niskie wskaźniki stanu zapalnego (białko C reaktywne [CRP, C-reactive

protein], OB, *prokalcytonina*). W morfologii krwi wykazano pancytopenię z agranulocytozą. Badania biochemiczne ujawniły cechy uszkodzenia funkcji komórki wątroby (hipertransaminazemię, podwyższone wartości bilirubiny i dehydrogenazy mleczanowej, nieprawidłowy koagulogram – znacznie wydłużony czas PT i APTT oraz hipofibrynogemii). Ponadto stwierdzono hipertriglicydemię, hiperferrytynemię i bardzo wysokie wartości dehydrogenazy mleczanowej (tab. 1). Ze względu na ciężki stan ogólny dziewczynki, pobrano badania w kierunku zakażenia wirusami hepatotropowymi, posiewy krwi i wykonano punkcję szpiku kostnego. Szybki test jakościowy w kierunku zakażenia wirusem Ebsteina-Barr był dodatni, który następnie potwierdzono – stwierdzono obecność swoistych przeciwciał. Rozmaz szpiku kostnego był prawidłowy – bogatokomórkowy, bez hemofagocytów, jedynie obecne były megakariocyty nieprodukujące płytek.

Wykonano podstawowe badania obrazowe i czynnościowe. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono płynu w worku osierdziowym. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidoczniono: powiększoną wątrobę, o wyraźnie wzmószonym echogramie mięszu, pęcherzyk żółciowy obkurczony o znacznie pogrubiałej ścianie, powiększoną śledzionę o wzmószonym echogramie mięszu. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz EKG nie wykazały patologii.

Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i czynnościowych, rozpoznano zespół aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage activation syndrome*) w przebiegu układowego MIZS. Spełnionych zostało pięć kryteriów laboratoryjnych oraz jedno kliniczne według wytycznych diagnostycznych opracowanych przez *Histiocyte Society* w 2004 roku.

Odstawiono poprzednie leczenie, metotreksat oraz leczenie biologiczne. Włączono do leczenia cyklosporynę A, zastosowano pulsę z metyloprednizolonu, wlewy im-

munoglobulin, wielokrotnie przetaczano świeżo mrożone osocze oraz jednokrotnie koncentrat krwinek czerwonych ubogoleukocytarnej, naświetlany – z dobrą tolerancją. Ze względu na neutropenię włączono antybiotykoterapię (amoksyliny z kwasem klawulanowym). Przez pierwsze dni hospitalizacji stan pacjentki był średnio ciężki, monitorowano podstawowe parametry życiowe oraz bilans płynów. W wyniku zastosowanego leczenia stan ogólny uległ znacznej poprawie. Nastąpiła normalizacja wykładników biochemicznych uszkodzenia funkcji wątroby, ferrytyny, dehydrogenazy mleczanowej. Kontrolne badania morfologii krwi pozostawały w zakresie wartości referencyjnych (tab. 1). Kontrolne badania obrazowe wykazały stopniowe zmniejszenie wątroby i śledziony.

## Dyskusja

Histiocytoza jest to grupa jednostek chorobowych spowodowanych nadmierną proliferacją i gromadzeniem makrofagów oraz komórek dendrytycznych. U dzieci histiocytozę podzielono według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na 3 klasy [1]:

- I. Histiocytoza komórek Langerhansa (historycznie klasa I choroby nazywana histiocytozą X):
  - ziarniniak kwasochłonny,
  - choroba Handa-Schullera-Christiana,
  - choroba Abta-Leterera-Siwego;
- II. Histiocytoza jednojądrzastych fagocytów innych niż komórki Langerhansa:
  - choroba Rosai-Dorfmana (histiocytoza zatokowa z masywną limfadenopatią,
  - limfohistiocytoza z hemofagocytozą;
- III. Ostra białaczka monocytowa:
  - histiocytoza złośliwa,
  - chłoniak histiocytarny.

**Tabela 1.** Wyniki badań laboratoryjnych w dniu przyjęcia oraz w kolejnych dobach leczenia

Badanie laboratoryjne	W dniu przyjęcia	3. doba leczenia	8. doba leczenia
Leukocyty [tys./ $\mu$ l]	2,48	5,98	6,79
Hematokryt	26,3	32,7	34,4
Hemoglobina [g/dl]	9,2	11,1	11,6
Płytki krwi [tys./ $\mu$ l]	26	147	320
Ferrytyna [ $\mu$ g/l]	11460	1770	384
Dehydrogenaza mleczanowa [jm./l]	8544,8	-	380
Fibrynogen [g/l]	0,22	-	-
Triglicerydy [mmol/l]	4,15	3,88	-
Bilirubina cał. [ $\mu$ mol/l]	97,00	22	21
Alat [jm./l]	411	182	65
Aspat [jm./l]	871	139	55
APTT [s]	>> nie krzepnie!	> 190	26,6

Do klasy II należą limfohistiocytoza hemofagocyтары (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), która może występować pod postacią pierwotną (uwarunkowaną genetycznie) lub wtórną (nabytą) [2, 3]. Do limfohistiocytozy pierwotnej (HLH) należy postać rodzinna (FHLH, *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*), ze znanymi defektami genetycznymi:

- FHL-1 (nieznany defekt genetyczny),
- FHL-2 (mutacja genu perforyny *PRF1*),
- FHL-3 (mutacja genu *MUNC13-4*),
- FHL-4 (mutacja genu syntaksyny).

Postać pierwotna może wystąpić również w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności: zespołu Chédiaka-Higashiego (CHS, *Chediak-Higashi syndrome*), zespołu Griscellego (GS, *Griscelli syndrome*) i zespołu limfoproliferacyjnego sprzężonego z chromosomem X (XLP, *X-linked lymphoproliferative syndrome*), jak również w przebiegu rzadkich chorób metabolicznych (lizynuryczna nietolerancja białka [LPI, *lysineric protein intolerance*], wrodzone zaburzenia glikozylacji [CDG, *congenital disorders of glycosylation*]), złożone deficyty sulfataz, choroba Gaucher, niedobór liazy arginino-bursztynylowej.

Wtórne postaci limfohistiocytozy hemofagocyтары związane są z zakażeniami, chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami złośliwymi, lekami i układowymi chorobami tkanki łącznej [3, 4–8]. Zespół aktywacji makrofaga (MAS, *macrophage activation syndrome*) lub reaktywny zespół hemofagocyтары to synonimy określające wtórną limfohistiocytozę hemofagocyтары (HLH). O MAS mówi się w przypadku powikłania układowych chorób tkanki łącznej. U dzieci najczęściej występuje w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) [3–7, 9]. Ponadto MAS może wystąpić w przebiegu: reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Still'a u dorosłych, toczenia układowego, zapalenia skórno-mięśniowego, twardziny układowej, choroby Kawasaki czy mieszanej choroby tkanki łącznej. Wtórna postać HLH występuje najczęściej w przebiegu infekcji wirusowych, głównie jako powikłanie zakażenia wirusem Ebsteina-Barr (EBV, *Ebstein-Barr virus*), ale również w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), opryszczki (HSV, *herpes simplex viruses*), ospy wietrznej (VZV, *varicella zoster virus*), HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu A, B, C (HAV, HBV, HCV), grypy, Parwovirusa B19, Coxackie. Spośród bakterii, wielokrotnie opisywane były zakażenia: *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium*, *Borrelia*, *Mycoplasma pneumoniae*, jak również zakażenia grzybicze (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*) i pasożytnicze (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*, *Leishmania*) [2, 6–8, 10, 11].

Patomechanizm HLH jest złożony i nie do końca poznany. W wyniku niekontrolowanej aktywacji limfocytów T cytotoksycznych (CD8+) i makrofagów dochodzi do hipercytokinemii (tzw. burza cytokinowa [cytokine storm or cytokine cascade]), naciekania narządów przez te komórki

i niewydolności wielonarządowej [5, 6]. Jednym z kluczowych mechanizmów cytotoksyczności jest wydzielanie perforyny, która uwalniana przez limfocyty T cytotoksyczne i komórki NK uszkadza błonę komórkową, doprowadzając do lizy. Nadmierne pobudzenie i niekontrolowana proliferacja makrofagów i limfocytów T doprowadzają do uogólnionej reakcji zapalnej, z powiększeniem wątroby i śledziony oraz cytopenii krwi obwodowej [2–4, 10, 12, 13]. Układ immunologiczny nie jest w stanie wyeliminować patogenu wewnątrzkomórkowego. Dochodzi wówczas do stymulacji komórek żernych i nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , *interferon  $\gamma$* ), interleukiny 6, 12 i 18 (IL-6, IL-12, IL-18) oraz czynnika wzrostu makrofagów (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) [2, 5, 8, 11]. Wymienione mediatory procesu zapalnego przenikają do wszystkich tkanek, prowadząc do ich martwicy i niewydolności wielonarządowej [5, 8]. Hemofagocytoza jest jednym z kryteriów rozpoznania, ale nie jest to cecha patognomoniczna [3–6, 14].

Obraz kliniczny zarówno pierwotnej postaci, jak i wtórnej HLH jest bardzo niecharakterystyczny. Przebieg kliniczny jest często podstępny lub burzliwy [4, 7]. Obraz kliniczny MAS przypomina objawy obserwowane w rodzinnej postaci HLH [4]. Do głównych objawów wtórnych postaci HLH należą: długotrwała trwająca ponad 7 dni gorączka oraz hepaty/lub splenomegalia, niespecyficzne zmiany skórne (zwienne wysypki, zmiany plamisto grudkowe, uogólniony rumień, objawy skazy krwotocznej), żółtaczką, nadżerki w jamie ustnej, obrzęk tkanki podskórnej, limfadenopatia. Mogą pojawić się również objawy ze strony układu oddechowego, tj.: kaszel i duszność wynikające z nacieków zapalnych w płucach (zwycie zmiany śródmiąższowe), przesięki do jam opłucnowych, zaburzenia kardiologiczne (zapalenie osierdzia, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca) oraz neurologiczne. Przebieg choroby może być piorunujący. W krótkim okresie może dojść do postępującej niewydolności wielonarządowej, a nawet zgonu. Śmiertelność u pacjentów z MAS w dotychczasowych badaniach oszacowano na 8–22%.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się cytopenię (niedokrwistość, której nie towarzyszy retikulocytoza, małopłytkowość, neutropenię), zaburzenia krzepnięcia (hipofibrinogenemia, wydłużony czas APTT i czas protrombinowy). Charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej są hiperferytynemia i hipertriglicydemia. Stężenie ferrytyny uznawane jest za wskaźnik aktywności MAS i może służyć do monitorowania leczenia. Mniej charakterystyczne badania laboratoryjne to: hipertransaminazemia, zmniejszenie szybkości opadania krwinek czerwonych (OB) i podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina, co może mylnie sugerować sepsę). Hemofagocytoza w szpiku lub innych tkankach (bioptat wątroby, węzłów chłonnych) może nie występować lub być obecna jedynie u 30% chorych we wczesnym stadium. Jest również objawem mało swoistym.

Hemofagocytoza może występować w przebiegu takich chorób, jak: posocznica, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, choroby nowotworowe, histiocytoza, uMIZS, zakażenia wirusem EBV, CMV. Mimo że ta cecha patomorfologiczna wymieniana jest jako jedno z kryteriów rozpoznania HLH, nie jest objawem patognomicznym. Biopsje tkankowe wykonywane są przede wszystkim w ramach diagnostyki różnicowej, zwłaszcza chorób nowotworowych i to najlepiej przed wdrożeniem leczenia [3, 4, 6, 8–10, 13, 15]. Bardzo ważne w diagnostyce zespołów hemofagocytarnych jest stwierdzenie wysokiego stężenia łańcucha a rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD-25) – markera aktywowanych limfocytów T oraz upośledzona aktywność komórek NK [1, 4–6, 8, 13, 14].

Aktualnie nie istnieją wytyczne postępowania wtórnych zespołów hemofagocytarnych. Powszechnie stosuje się kryteria diagnostyczne dla HLH opracowane przez *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group* w 2004 roku (tab. 2) [6], przeznaczone przede wszystkim dla pierwotnych postaci HLH [3, 6, 7].

W trakcie diagnozowania pacjenta z podejrzeniem wtórnego zespołu MAS, niezwykle przydatna jest skala *HScore* opracowana w ośrodkach francuskich przez Fardet i wsp. w 2014 roku. Skalę ustalono na podstawie czynników klinicznych, biologicznych i cytologicznych. Składa się ona z 12 elementów, takich jak: znana przyczyna immunosupresji, maksymalna temperatura ciała, hepatomegalia,

splenomegalia, obniżone stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, hiperferrytynemia, hipertriglicydemia, obniżone stężenie fibrynogenu, podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST), cechy hemofagocytozy w aspiracie szpiku. Skala została przekształcona w tabelę stanowiącą kalkulator elektroniczny [16]. Kalkulator jest ogólnie dostępny i prosty w obsłudze. Po wpisaniu potrzebnych danych do tabeli, otrzymuje się wynik *HScore*, a także prawdopodobieństwo zespołu MAS podane w procentach. Skala stanowi bardzo użyteczne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, które może pomóc w diagnozowaniu pacjenta z podejrzeniem MAS [3].

W 2005 roku Ravielli i wsp. zaproponowali zmodyfikowane kryteria rozpoznania dla zespołu aktywacji makrofaga w przebiegu MIZS, które przedstawiono w tabeli 3 [3, 4]. Wśród tych kryteriów nie ma stężenia ferrytyny – parametru uważanego za wskaźnik rokowniczy oraz odpowiedzi na leczenie [2].

Podstawowym celem leczenia zespołu hemofagocytarnego jest zahamowanie reakcji zapalnej, nadmiernej produkcji cytokin oraz proliferacji makrofagów i limfocytów. W pierwotnych zespołach HLH jedyną skuteczną terapią jest przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego. Do czasu znalezienia dawcy stosuje się protokół HLH-2004, który zakłada 8 tygodni leczenia wstępnego, indukującego remisję i ocenę odpowiedzi na leczenie w 9. tygodniu. W leczeniu stosuje się: deksametazon, cyklosporynę A i etopozyd [3, 4, 6, 7].

**Tabela 2.** Kryteria rozpoznania HLH według *HLH Study Group* 2004 [6]

<p><b>Rozpoznanie pewne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– występowanie choroby w rodzinie</li> <li>– znany defekt genetyczny – mutacja w genie perforyny (PRF1), genie MUNC13-4, genie syntaksyny (STX-1)</li> </ul> <p><b>Rozpoznanie prawdopodobne – chory spełnia przynajmniej 5 z 8 poniższych kryteriów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka trwająca &gt; 7 dni, &gt; 38,5 stopni</li> <li>• splenomegalia &gt; 3 cm poniżej łuku żebrowego</li> </ul> </li> <li>– kryteria laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cytopenia (w zakresie przynajmniej 2 linii komórkowych krwi obwodowej): <ul style="list-style-type: none"> <li>o hemoglobina &lt; 9,0 g/dl (u noworodków &lt; 10 g/dl)</li> <li>o płytki krwi &lt; 100 000/<math>\mu</math>l</li> <li>o neutrofile &lt; 1000/<math>\mu</math>l</li> </ul> </li> <li>• hipertriglicydemia i/lub hipofibrynogenemia</li> <li>• triglicerydy na czczo &gt; 3,0 mmol/l (&gt; 265 mg/dl)</li> <li>• fibrynogen &lt; 150 mg/dl</li> <li>• ferrytyna &gt; 500 <math>\mu</math>g/l</li> <li>• niska lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK</li> <li>• stężenia dla rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25) &gt; 2400 jm./ml</li> </ul> </li> <li>– kryteria histopatologiczne – hemofagocytoza w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabela 3.** Kryteria diagnostyczne zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w przebiegu MIZS

Objawy kliniczne	Hepatomegalia Krwawienia (plamica, łatwe siniaczenie, krwawienia z błon śluzowych) Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drażliwość, dezorientacja, bóle głowy, drgawki, śpiączka)
Zmiany w badaniach laboratoryjnych	Obniżenie liczby płytek $\leq 262\ 000/l$ Obniżenie liczby leukocytów $\leq 4000/l$ Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej $> 59\ \text{jm./l}$ Hipofibrynogenemia $< 2,5\ \text{g/l}$
Odchylenia w badaniach histopatologicznych	Heomofagozytoza w szpiku kostnym Zwiększona liczba komórek CD 183+ w szpiku kostnym
Do rozpoznania MAS konieczne są 2 lub więcej kryteria laboratoryjne lub 2 lub więcej kryteria laboratoryjne i kliniczne	

W przypadku wtórnych postaci HLH nie ma określonych standardów leczenia. W odniesieniu do MAS w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej leczenie powinno być zindywidualizowane i powinno zależeć od: choroby podstawowej, czynnika indukującego (jeżeli został zidentyfikowany), charakteru i stopnia nasilenia objawów [4, 5]. Początkowo zalecane jest stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów (deksametazon lub metyloprednizolon – 3–5 pulsów). Cyklosporyna A stosowana jest w przypadku steroidooporności [3, 4, 6, 9]. Dożylne preparaty immunoglobulin w dawce immunosupresyjnej stosowane przez dwa kolejne dni wskazane są szczególnie u pacjentów z wysokim stężeniem ferrytyny [4, 6]. Jeżeli powyższe metody są nieskuteczne należy zmodyfikować sposób leczenia, zastosować etopozyd lub inne metody terapeutyczne: plazmaferezę, anty TNF- $\alpha$  czy cyklofosfamid [4].

- Należy również pamiętać o leczeniu wspomagającym:
- przetaczanie ubogoleukocytarnej masy erytrocytarnej i płytkowej, masa erytrocytarna naświetlana promieniami gamma,
  - profilaktyka zakażeń grzybiczych (*Pneumocystis jirveci*),
  - antybiotykoterapia o szerokim spektrum [6].

## Podsumowanie

W opisanym przypadku klinicznym należy zwrócić uwagę na trudności diagnostyczno-terapeutyczne, które wynikają z niecharakterystycznych objawów klinicznych oraz jak ważne jest szybkie postawienie odpowiedniego rozpoznania i wdrożenie leczenia. Rokowanie zarówno w przebiegu pierwotnej, jak i wtórnej postaci choroby jest bardzo poważne [3–6, 14]. Uważa się, że zespół MAS występuje znacznie częściej niż jest rozpoznawany [3, 10]. Należy podkreślić również, że możliwe są nawroty choroby [3, 5, 10]. Zespół hemofagocytarny jest bardzo rzadko rozpoznawany w Polsce w porównaniu z innymi krajami. Stąd niezmiernie ważne jest rozpowszechnianie doświadczeń różnych ośrodków w diagnozowaniu i leczeniu dzieci z zespołem hemofagocytarnym [6].

Powyższy przypadek kliniczny miał miejsce w maju 2013 roku. Obecnie dziewczynka ma 11 lat. Nadal pozostaje pod opieką reumatologiczną Oddziału Dzieci Starszych z Pododdziałem Reumatologii i Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. św. Ludwika w Krakowie. Przebieg MAS nie miało istotnego wpływu na dalszy rozwój dziewczynki.

## Abstract

Hemophagocytic syndrome (HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis) is a rare, life-threatening disease that leads to death if left untreated. It can be in the primary (genetically conditioned) or secondary (acquired) form. The secondary form that occurs as a complication of systemic connective tissue diseases is called the macrophage activation syndrome (MAS). In children, it is most common in the course of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). The pathomechanism of this unit of the MAS disease syndrome has not been fully understood. The disease is based on an abnormal, pathological reaction of the immune system, NK cell dysfunction, uncontrolled activation of T cells and macrophages leading to hypercytokinemia (the “cytokine storm”), leading to infiltration of organs and, consequently, multiorgan failure. A characteristic feature is the presence of hemophagocytes (activated macrophages) in the bone marrow, lymph nodes as well as parenchymal organs.

Clinical symptoms of MAS are very usually non-specific. The clinical picture is dominated by: non-reactive fever for anti-biotic therapy, hepatosplenomegaly, skin lesions, edema, lymphadenopathy. In laboratory tests one may state: cytopenia, hyperfibrinogenemia, hypertriglyceridemia, hypertesaminazemia, hypofibrinogenemia, elevated inflammation rates. For diagnostics of the secondary hemophagocytic syndrome, the diagnostic criteria developed in 2004 by experts of the Histiocyte Society Group, primarily for the primary forms of HLH, are commonly used. By determining the probability of disease, you can use the HScore scale. In the case of secondary forms of HLH, there are no specific treatment standards. In this paper, the authors present a case report of a MAS in a girl suffering from a systemic form of JIA, who had a complication during biological treatment after infections.

Key words: HLH; MAS; JIA; diagnostics; treatment

### Piśmiennictwo

1. Połczyńska K. Rzadkie schorzenia hematologiczne u dzieci – histocytoza komórek Langerhansa, mastocytoza. Możliwe obrazy kliniczne choroby. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 3(6): 480–484.
2. Machaczka M. Limfohistocytoza hemofagocytarna – współczesny problem medyczny. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2012; 32: 59–63.
3. Zalewska J, Napiórkowska-Baran K, Pałgan K, et al. Zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. *Alergia Astma Immunologia*. 2018; 23(1): 7–13.
4. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistocytozy hemofagocytarnej. *Reumatologia*. 2008; 46: 21–6.
5. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 82–88, doi: [10.1182/asheducation-2005.1.82](https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.82), indexed in Pubmed: [16304363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304363/).
6. Kludel-Dreszler M, Rutynowska-Pronicka O, Gietka P, et al. Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytarnego w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. *Standardy medyczne Pediatria*. 2010; 7: 194–205.
7. Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, et al. Wtórne zespoły hemofagocytarne – aktualny problem interdyscyplinarny. *Wiadomości Lekarskie*. 2013; 66(2): 153–163.
8. Smolewska E. Zespół aktywacji makrofagów. *Przegląd Reumatologiczny*. 2009: 1–2.
9. Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, et al. Smorzewska-Kiljan A Analiza przebiegu klinicznego, wybranych badań laboratoryjnych i leczenia dzieci z wtórnymi zespołami hemofagocytarnymi. *Standardy Medyczne Pediatria*. 2014; 11: 571–592.
10. Smolewska E, Brózik H, Kierzkowska B, et al. Zespół aktywacji makrofagów z wczesnym nawrotem u 16-letniej pacjentki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Acta Hematol Pol*. 2004; 35(4): 567–75.
11. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010; 20(2): 93–105, doi: [10.1002/rmv.638](https://doi.org/10.1002/rmv.638), indexed in Pubmed: [20127750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20127750/).
12. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29(3): 157–166, indexed in Pubmed: [9212839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212839/).
13. Jędrzejczak W. Limfohistocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Hematologia Polonica*. 2008; 39(3): 515–526.
14. Lewandowska M, Brzosko M. Macrophage activation syndrome in the course of adult-onset Still's disease – a case report. *Pomeranian J Life Sci*. 2017; 63: 35–39.
15. Kludel-Dreszler M, Piątośa B, Bernatowska E. Rodzinna limfohistocytoza – seria niefortunnnych zdarzeń. *Pediatria Polska*. 2007; 82(9): 677–683, doi: [10.1016/s0031-3939\(07\)70337-2](https://doi.org/10.1016/s0031-3939(07)70337-2).
16. <http://saintantoine.aphp>. (20.06.2018).