

## Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej

*Macrophage activation syndrome – a reactive haemophagocytic lymphohistiocytosis*

Aleksandra Zoń-Giebel<sup>1</sup>, Sebastian Giebel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka w Ustroniu, dyrektor Szpitala dr med. Ryszard Wąsik

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,

kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Jerzy Hołowiecki

**Słowa kluczowe:** zespół aktywacji makrofagów, limfohistiocytoza hemofagocytarnej.

**Key words:** macrophage activation syndrome, haemophagocytic lymphohistiocytosis.

### Streszczenie

Zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS), będący reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*haemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem chorób układowych tkanki łącznej, a zwłaszcza młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby Still'a typu dorosłych oraz toczenia rumieniowatego układowego. U podłoża MAS, podobnie do rodzinnej HLH, leżą zaburzenia funkcji komórek NK, czego następstwem jest wtórna aktywacja i proliferacja makrofagów, z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych oraz naciekaniami narządów. Typowy obraz kliniczny obejmuje gorączkę, organomegalię oraz cytopenię we krwi obwodowej, która rozwija się wskutek fagocytozy komórek krwiotwórczych. Pomocne w rozpoznaniu może być stwierdzenie zwiększonego stężenia ferrytyny w surowicy, hipofibrinogenemii oraz hipertriglicydemii. Leczenie obejmuje eliminację czynnika indukującego, którym często jest infekcja wirusowa, oraz stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów, a w dalszej kolejności cyklosporyny A, immunoglobulin i etopozyd.

### Wstęp

Pojęcie histiocytozy obejmuje grupę schorzeń spowodowanych nadmierną proliferacją i nagromadzeniem makrofagów oraz komórek dendrytycznych. Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez *Histiocyte Society* w 1987 r. i zmodyfikowaną w 1997 r. wyróżnia się trzy klasy histiocytozy:

### Summary

Macrophage activating syndrome (MAS) being a reactive form of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is increasingly diagnosed complication of rheumatic diseases including juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still's disease, and systemic lupus erythematosus. Both MAS and familial HLH are associated with impaired activity of NK cells resulting in increased activation and proliferation of macrophages with excessive cytokine production and organ infiltration. Typical symptoms include fever, organomegaly, and cytopenia being a consequence of haemophagocytosis. Increased ferritin level, hypofibrinogenemia, and hypertriglyceridemia are useful laboratory markers. The management comprise elimination of the triggering factor, i.e. usually viral infection, high-dose glucocorticosteroids, cyclosporine A, intravenous immunoglobulins, and etoposide.

- 1) zaburzenia związane z komórkami dendrytycznymi,
- 2) zaburzenia związane z makrofagami,
- 3) zaburzenia o charakterze nowotworowym [1, 2].

Klasa 2. obejmuje głównie limfohistiocytozę hemofagocytarnej (*haemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), która może występować w formie wrodzonej lub nabytej. Nabyta HLH, a zwłaszcza postać spotyka-

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Zoń-Giebel, Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka, ul. Szpitalna 11, 43-450 Ustroń, tel. +48 33 854 26 40, faks +48 33 854 35 99, e-mail: olagiebel@poczta.fm

Praca wpłynęła: 25.10.2007 r.

na w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, jest określana mianem „zespołu aktywacji makrofagów” (*macrophage activation syndrome – MAS*). Istotą HLH, niezależnie od jej etiologii, jest nadmierne pobudzenie i proliferacja makrofagów, co przejawia się objawami uogólnionego stanu zapalnego z organomegalią i cytopenią we krwi obwodowej, będącą skutkiem hemofagocytozy komórek krwiotwórczych w szpiku. Rokowanie w przebiegu MAS jest poważne, a kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W niniejszym opracowaniu przedstawiono epidemiologię, aspekty patofizjologiczne, kryteria diagnostyczne oraz aktualne rekomendacje dotyczące terapii HLH, a w szczególności MAS.

## Epidemiologia

Pierwszy przypadek rodzinnej HLH, nazwanej pierwotnie „rodzinną siatkowicą hemofagocytarną”, został opisany przez Farquhar i Claireaux w 1952 r. [3]. Od tego czasu zidentyfikowano cztery – typowe dla HLH, dziedziczone autosomalnie recesywnie – defekty genetyczne związane z wydzielaniem perforyny oraz wiele wrodzonych niedoborów odporności, którym towarzyszą objawy hemofagocytozy [4]. Należą do nich zespół

Chediaka-Higashiego, zespół Griscelliego oraz zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X [5]. Częstość występowania rodzinnej HLH zależy od regionu geograficznego i jest szacowana na 1/1 000 000 urodzonych dzieci w Skandynawii w porównaniu z 1/50 000 we Włoszech [6]. Dane odnoszące się do populacji polskiej pozostają nieznane.

Występowanie wtórnych zespołów hemofagocytarnych jest trudne do oszacowania, co wynika z niejasności nomenklaturowych oraz braku jednoznacznych kryteriów diagnostycznych. Fakt, że w ostatnich latach liczba publikowanych przypadków znacznie się zwiększa, jest raczej wyrazem częstszego rozpoznawania tego zespołu niż rzeczywistego wzrostu zachorowalności [7–9]. Liczba chorób, w przebiegu których może dojść do wystąpienia reaktywnej HLH, jest znaczna i obejmuje nabyte niedobory odporności, infekcje, nowotwory, a także choroby układowe tkanki łącznej oraz inne schorzenia autoimmunologiczne (tab. I) [8].

W grupie chorych reumatologicznych szczególną predyspozycję wykazują pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) oraz chorobą Stilla typu dorosłych [10, 11]. W retrospektywnym badaniu Emmeneggera i wsp. rozpoznania te stwierdzano

**Tabela I.** Stany, w których mogą wystąpić nabyte zespoły hemofagocytarne [8]

**Table I.** Conditions associated with acquired haemophagocytic syndromes [8]

nabyte niedobory odporności	AIDS
	stan po transplantacji szpiku
	chemioterapia
	leczenie immunosupresyjne
zakażenia	zaburzenia związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr
choroby układowe tkanki łącznej	reumatoidalne zapalenie stawów, postać układowa MIZS, choroba Stilla typu dorosłych, toczeń rumieniowaty układowy
	twardzina układowa
	zapalenie skórno-mięśniowe
sarkoidoza	
nowotwory złośliwe	chłoniaki (głównie z komórek T i NK)
	guzy lite
choroby autoimmunologiczne	choroba Kawasaki
	kłębuszkowe zapalenie nerek
	zapalenia naczyń
	choroba Hashimoto
choroby skóry	<i>pyoderma gangrenosum</i>

u 1/3 wszystkich chorych z reaktywną HLH [12]. W innym badaniu, spośród 103 pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu MIZS, u 7 stwierdzono przynajmniej jeden epizod MAS [13]. Zespoły hemofagocytarne zostały też opisane w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, najczęściej w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE), młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym oraz w chorobie Kawasaki [14–18]. Z przyczyn ujętych powyżej, częstość występowania MAS w tych stanach chorobowych jest jednak trudna do oszacowania.

### Patofizjologia limfohistiocytozy hemofagocytarnej

W przebiegu prawidłowej odpowiedzi odpornościowej komórki dendrytyczne i makrofagi prezentują antygen limfocytom T pomocniczym (Th) o określonej swoistości receptora TCR. W odpowiedzi limfocyty Th wydzielają cytokiny, dzięki którym dochodzi do zwrotnej aktywacji i proliferacji komórek fagocytarnych oraz rekrutacji komórek efektorowych, takich jak limfocyty T cytotoksyczne (Tc) oraz komórki NK. Limfocyty Tc i komórki NK niszczą zakażone komórki docelowe, ograniczając ogólnoustrojową ilość antygeny, wykazują też toksyczność w stosunku do komórek prezentujących antygen. W ten sposób możliwa jest eliminacja patogenu, a jednocześnie zachowanie homeostazy poprzez zahamowanie procesu zapalnego.

Jednym z kluczowych mechanizmów cytotoksyczności jest wydzielanie perforyny, która uwalniana przez limfocyty Tc i komórki NK uszkadza błonę komórek docelowych, prowadząc do ich lizy. U znacznego odsetka chorych z rodzinną HLH (15–50%, zależnie od strefy geograficznej) stwierdzono obecność mutacji upośledzających wydzielanie perforyny przez komórki cytotoksyczne [19, 20]. Defekt ten powoduje, że układ odpornościowy nie potrafi wyeliminować patogenu wewnątrzkomórkowego, a jednocześnie dochodzi do stałej stymulacji komórek żernych i nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukina 6, 12, 18 czy czynnik stymulujący kolonie makrofagów (M-CSF) [4, 8]. Skutkuje to niekontrolowaną aktywacją makrofagów i ich proliferacją, czego wyrazem jest naciekanie narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego. Dochodzi do fagocytozy komórek układu krwiotwórczego, czemu towarzyszą objawy zespołu układowej odpowiedzi zapalnej (SIRS). Skutkiem cytopenii są wtórne infekcje i powikłania krwotoczne, a konsekwencją nacieków narządowych mogą być np. cechy uszkodzenia wątroby czy zaburzenia neurologiczne.

**Tabela II.** Czynniki indukujące ujawnienie się zespołu aktywacji makrofagów [8]

**Table II.** Factors triggering macrophage activating syndrome [8]

czynniki zakaźne	wirusy, zwłaszcza Epsteina-Barr, cytomegalii
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	leiszmania
	grzyby
leki	niesteroidowe leki przeciwzapalne
	metotreksat
	leki przeciwdrgawkowe
	sole złota
	sulfasalazyna
	żywnienie pozajelitowe
	etanercept
	alemtuzumab

Obraz kliniczny MAS przypomina objawy występujące w przebiegu rodzinnej HLH. W obu przypadkach czynnikiem indukującym ujawnienie się tego powikłania jest najczęściej infekcja, a zwłaszcza zakażenie wirusami Epsteina-Barr (EBV) lub cytomegalii [7, 8]. W licznych badaniach wykazano, że – tak jak w rodzinnej HLH – u chorych z rozpoznaniem MAS dochodzi do zaburzenia funkcji komórek NK, czemu towarzyszy bądź mniejsza ich liczba we krwi obwodowej, bądź mniejszy odsetek komórek wydzielających perforynę [21, 22]. Upośledzone wydzielanie perforyny może też dotyczyć limfocytów T CD8+. Wydaje się, że defekt cytotoksyczności komórek NK i T jest wspólnym ogniwem patogenetycznym MAS i rodzinnej HLH, jakkolwiek w przypadku MAS podłoże tego zjawiska nie zostało jednoznacznie określone [7]. Postuluje się ponadto, że zaburzenia funkcji komórek NK, w tym wydzielania perforyny, są czynnikiem odróżniającym postać układową od innych postaci MIZS [23].

Oprócz czynników zakaźnych, ujawnienie się MAS może następować również wskutek przyjmowania leków, a zwłaszcza środków immunosupresyjnych i immunomodulujących [8]. Zostały one zestawione w tab. II.

### Obraz kliniczny i rozpoznanie

Obraz kliniczny MAS przypomina obraz obserwowany w rodzinnej HLH. Symptomatologia obejmuje uporczywe stany gorączkowe, objawy niedokrwistości

i skazy krwotocznej, hepatosplenomegalię i limfadenopatię [7]. W obrazie klinicznym mogą jednak dominować zaburzenia neurologiczne, rzadziej cechy niewydolności wątroby czy dysfunkcja mięśnia sercowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, której nie towarzyszy retikulocytoza, małopłytkowość oraz neutropenię. Badania koagulologiczne ujawniają zwykle zmniejszone stężenie fibrynogenu, ale mogą też być obecne inne zaburzenia, takie jak wydłużenie APTT i czasu protrombinowego, wynikające z dysfunkcji wątroby oraz zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Typowe jest duże stężenie ferrytyny oraz hipertriglicerydemia. Często stwierdza się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku stężenia ferrytyny jest ono uznawane za wskaźnik aktywności MAS i może służyć do monitorowania skuteczności leczenia [24]. W procesie diagnostycznym bardzo istotne jest stwierdzenie hemofagocytozy w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego, jakkolwiek czułość tego badania może być niewystarczająca [4]. W zależności od lokalizacji zmian, potwierdzenie nadmiernej aktywności fagocytarnej makrofagów można uzyskać w biopsjach zajętych narządów. W badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się często pleocytozę oraz zwiększone stężenie białka. Do ważnych wskaźników immunologicznych potwierdzających rozpoznanie należy stwierdzenie wysokiego stężenia łańcucha  $\alpha$  rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25) oraz wykazanie upośledzenia funkcji komórek NK. Badanie czynnościowe komórek NK oparte na ocenie cytotoxyczności w hodowli komórkowej może być trudne, a nade wszystko czasochłonne. Jako test przesiewowy można zastosować oznaczenie wewnątrzkomórko-

wej ekspresji perforyny za pomocą cytofluorymetrii przepływowej [4].

Kryteria diagnostyczne dla HLH zostały opracowane przez *Histiocyte Society* [25]. Odnoszą się one jednak przede wszystkim do rodzinnej HLH oraz postaci wtórnych związanych z infekcjami (tab. III).

W przypadku chorób układowych tkanki łącznej nie zawsze są one adekwatne. Leukocytoza i nadpłytkowość, typowe dla aktywnego stanu zapalnego MIZS, mogą np. maskować cytopenię, będącą wynikiem hemofagocytozy w przebiegu MAS. Ravelli i wsp. na podstawie analizy raportów dostępnych w piśmiennictwie (74 pacjentów) oraz materiału własnego (37 chorych) zaproponowali nowe rekomendacje diagnostyczne dla MAS w przebiegu MIZS [26]. Wyróżnili dwa kryteria kliniczne:

- krwawienia,
- objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, oraz cztery kryteria laboratoryjne:
- trombocytopenię,
- podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej,
- leukopenię,
- hipofibrynogenię.

Największą wartością dyskryminującą rozpoznanie miała jednoczesna obecność co najmniej 2 kryteriów laboratoryjnych, a w dalszej kolejności obecność 2 lub więcej kryteriów klinicznych i/lub laboratoryjnych. Należy zaznaczyć, że przydatność powyższego systemu wymaga jeszcze potwierdzenia w obserwacji prospektywnej.

Oprócz diagnostyki zmierzającej do rozpoznania MAS istotne jest zidentyfikowanie potencjalnego czynnika indukującego. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do infekcji, ponieważ ich prawidłowe leczenie

**Tabela III.** Kryteria diagnostyczne limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) [25]

**Table III.** Diagnostic criteria for haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [25]

1. Wywiad rodzinny/stwierdzenie typowych mutacji
2. Kryteria kliniczne/laboratoryjne (konieczne 5/8)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– gorączka</li> <li>– splenomegalia</li> <li>– cytopenia obejmująca <math>\geq 2</math> linie hemoglobina <math>&lt; 9</math> g/dl (jeśli trwa dłużej niż 4 tyg. <math>&lt; 12</math> g/dl) neutrofile <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math></li> <li>– hipertriglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia triglicerydy <math>\geq 3</math> mmol/l fibrynogen <math>&lt; 1,5</math> g/l</li> <li>– ferrytyna <math>\geq 500</math> <math>\mu\text{g/l}</math></li> <li>– sCD25 <math>\geq 240</math> j./ml</li> <li>– zmniejszona lub brak aktywności komórek NK</li> <li>– hemofagocytoza w szpiku kostnym, płynie mózgowo-rdzeniowym lub węzłach chłonnych</li> </ul>

Wskaźniki wspomagające rozpoznanie: umiarkowana pleocytoza i/lub zwiększone stężenie białek w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwiększona aktywność aminotransferaz i bilirubiny w surowicy, LDH 1000 j./l

może znacząco ograniczyć przebieg kliniczny MAS [8]. Zaleca się badania w kierunku następujących zakażeń wirusowych: EBV, cytomegalowirus, *Herpes simplex virus*, adenowirus, *Varicella zoster virus*. Badania oparte na technice PCR mają w tym wypadku większą wartość niż testy serologiczne [4].

## Leczenie

Nie ma na razie wyników badań prospektywnych, które pozwoliłyby na ustalenie pewnych rekomendacji leczenia nabytej HLH. Zalecenia prezentowane przez poszczególnych autorów oparte są na doświadczeniach uzyskanych w leczeniu postaci rodzinnej oraz doniesieniach z pojedynczych ośrodków obejmujących małe i zazwyczaj heterogenne grupy pacjentów.

W przypadku rodzinnej HLH standard leczenia został wyznaczony przez badanie HLH-94, w którym wykazano dużą skuteczność protokołu opartego na stosowaniu deksametazonu, etopozydu i cyklosporyny A [27]. Taka terapia umożliwia przygotowanie do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, będącej jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie. Podobny protokół zastosowano z powodzeniem w leczeniu HLH związanej z infekcją EBV [28].

W odniesieniu do MAS w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej uważa się, że leczenie powinno być zindywidualizowane i zależne od:

- choroby podstawowej,
- czynnika indukującego MAS, o ile został zidentyfikowany,
- charakteru i stopnia nasilenia objawów [4, 8].

Należy wziąć pod uwagę, że w znacznej części przypadków objawy MAS mogą ustąpić samoistnie, choć z tendencją do nawracania. U części chorych przebieg może być jednak długotrwały, a rokowanie niepomyślne.

Zazwyczaj konieczne jest intensywne leczenie wspomagające, obejmujące m.in. profilaktykę wtórnych infekcji oraz krwawień. Należy unikać stosowania granulocytarnego czynnika wzrostu, ze względu na możliwość zaostrzenia choroby. W przypadku rozpoznania czynnika indukującego MAS należy go wyeliminować, co w przypadku infekcji może oznaczać odpowiednie leczenie przeciwwirusowe.

Leczenie przyczynowe obejmuje w pierwszym rzędzie podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów, przy czym zazwyczaj stosuje się deksametazon lub metyloprednizolon. W przypadku steroidooporności należy zastosować cyklosporynę A [24]. Zastosowanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin, np. 2 × 1 g/kg m.c. przez dwa kolejne dni, może przynieść poprawę, zwłaszcza u pacjentów dorosłych ze stwierdzonym dużym stężeniem ferrytyny w surowicy [29]. Jeżeli powyższe meto-

dy terapii nie pomogą, można rozważyć dołączenie etopozydu, mimo że jego skuteczność w leczeniu MAS nie jest dobrze udokumentowana. Inne opcje terapeutyczne, np. plazmaferezy, globulina antytymocytna, leczenie anty-TNF- $\alpha$  czy allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych, były do tej pory przedmiotem pojedynczych raportów i powinny być traktowane jako leczenie eksperymentalne [8].

## Podsumowanie

Zespół aktywacji makrofagów, będący reaktywną postacią limfohistiocytozy hemofagocytarnej, jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem chorób układowych tkanki łącznej. Mimo braku jednoznacznych kryteriów diagnostycznych MAS, wystąpienie typowych objawów klinicznych powinno skłonić do wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych, a zwłaszcza oznaczenia stężenia ferrytyny w surowicy oraz biopsji szpiku w poszukiwaniu hemofagocytozy. Wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi groźnych dla życia wtórnych powikłań.

## Piśmiennictwo

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-209.
2. 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: 157-166.
3. Farquhar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-525.
4. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005; 10 suppl 1: 104-107.
5. Arico M, Danesino C, Pende D, et al. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 761-769.
6. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
7. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 689-698.
8. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 299-314.
9. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome – what's in a name! *J Rheumatol* 2003; 30: 2513-2516.
10. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; 106: 561-566.
11. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 410-415.

12. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 230-236.
13. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421-426.
14. Kobayashi I, Yamada M, Kawamura N, et al. Platelet-specific hemophagocytosis in a patient with juvenile dermatomyositis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 617-619.
15. Kaneko K, Takahashi K, Fujiwara S, et al. Kawasaki disease followed by haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 610-611.
16. Takahashi K, Kumakura S, Ishikura H, et al. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1998; 37: 550-553.
17. Tsuji T, Ohno S, Ishigatsubo Y. Liver manifestations in systemic lupus erythematosus: high incidence of hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29: 1576-1577.
18. Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med* 1991; 114: 387-390.
19. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-1959.
20. Katano H, Cohen JL. Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders. *Br J Haematol* 2005; 128: 739-750.
21. 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: 292-296.
22. 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: 375-379.
23. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R30-37.
24. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-552.
25. Henter JL, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157-174.
26. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598-604.
27. Henter JL, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-2373.
28. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood* 1999; 93: 1869-1874.
29. 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.