

## Early stage or probable macrophage activation syndrome in rheumatological practice

*Wczesne stadium lub prawdopodobny zespół aktywacji makrofagów w praktyce reumatologicznej*

Agnieszka Główniak, Małgorzata Helon, Bogdan Batko, Piotr Krawiec, Mateusz Moskal

Rheumatology and Immunology Clinic of the J. Dietl Specialist Hospital in Krakow, Poland  
*Klinika Reumatologii i Immunologii Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie, Polska*

**Key words:** HLH/MAS, cytopenia, bone marrow biopsy

**Słowa kluczowe:** HLH/MAS, cytopenia, biopsja szpiku

**Introduction:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a systemic hyperinflammatory syndrome characterized by a high risk of progression to multi-organ dysfunction, shock, and death. The secondary form of HLH in the course of autoimmune diseases is known as macrophage activation syndrome (MAS).

**Cases description:** This paper analyzes 9 cases of hyperinflammatory syndrome with probable MAS in patients with Still's disease and in the course of mixed connective tissue disease (MCTD). Not all patients met the diagnostic criteria for HLH according to the Histiocyte Society (2004), but they were at high risk of development according to the HScore. In the early stages of MAS, absolute values of laboratory tests may be less informative than downward trend, particularly when considering cytopenia and fibrinogen levels. Bone marrow biopsy was always considered, and a negative result did not delay the initiation of therapy. In these cases, early therapeutic intervention led to favorable clinical and laboratory responses, preventing the progression to full-blown MAS. Table I presents the characteristics of selected patients.

**Conclusions:** Due to the lack of specific classification criteria for secondary HLH in adults, the diagnostic criteria for primary HLH are still applied. The HScore is useful in determining the likelihood of diagnosis. It is important to note that the first bone marrow biopsy may not always be diagnostic. Rapid diagnosis and intervention may be facilitated by evaluating the points proposed by the EULAR/ACR expert group in 2022.

Through this case analysis, we highlight the necessity of early recognition of MAS and prompt initiation of treatment, which are crucial for improving prognosis and patient survival.

**Wprowadzenie:** Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) to układowy zespół hiperzapalny charakteryzujący się wysokim ryzykiem progresji do dysfunkcji wielonarządowej, wstrząsu i śmierci. Zespołem aktywacji makrofagów (MAS) nazywana jest wtórna postać HLH w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych.

**Opis przypadków:** W niniejszej pracy analizowano 9 przypadków zespołu hiperzapalnego z prawdopodobnym MAS u pacjentów z chorobą Still'a oraz w przebiegu MCTD. Nie wszyscy pacjenci spełniali kryteria rozpoznania HLH wg *Histiocyte Society* (2004 r.), natomiast występowało u nich wysokie ryzyko rozwoju wg skali HScore. We wczesnym stadium MAS wartości bezwzględne wyników badań laboratoryjnych mogą być mniej pomocne niż trend spadkowy, zwłaszcza przy uwzględnieniu cytopenii i fibrynogenu. Zawsze rozważano biopsję szpiku, której ujemny wynik nie opóźnił wdrożenia terapii. W powyższych przypadkach dzięki wczesnej interwencji terapeutycznej udało się uzyskać dobrą odpowiedź kliniczną i laboratoryjną, co pozwoliło na uniknięcie rozwoju pełnoobjawowego MAS. W tabeli I przedstawiono charakterystykę wybranych pacjentów.

**Wnioski:** Z uwagi na brak kryteriów klasyfikacyjnych dla wtórnego HLH u dorosłych wciąż stosuje się kryteria rozpoznania pierwotnego HLH. W celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia choroby użyteczna jest skala HScore. Należy podkreślić, że pierwsza biopsja szpiku nie zawsze jest diagnostyczna. Pomocna w szybkim ustaleniu rozpoznania i postępowaniu może być analiza punktów proponowanych przez grupę ekspertów EULAR/ACR w 2022 r. Poprzez analizę przypadków klinicznych podkreślamy konieczność wczesnego rozpoznania MAS oraz jak najszybszego wdrożenia leczenia, które są kluczowe dla poprawy rokowania i przeżywalności pacjentów.

### References

1. Khare N, Jinkala SR, Kanungo S. Performance of HScore in Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021; 37: 256-263, DOI: 10.1007/s12288-020-01342-4.
2. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M; HLH/MAS task force, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis* 2023; 82:1271-1285, DOI: 10.1002/art.42636.

### Piśmiennictwo

1. Khare N, Jinkala SR, Kanungo S. Performance of HScore in Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021; 37: 256-263, DOI: 10.1007/s12288-020-01342-4.
2. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M; HLH/MAS task force i wsp. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis* 2023; 82:1271-1285, DOI: 10.1002/art.42636.

**Table I.** Characteristics of 3 selected patients

Factor	Case I	Case II	Case III
Ethnicity	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Age	20	26	55
Gender	Female	Female	Female
Diagnosis	JIA/AOSD	MCTD	AOSD
Onset of HLH/MAS Symptoms	2014	2020	2024
Fever	Yes	Yes	Yes
Splenomegaly	Yes	Yes	Yes
Cytopenia $\geq 2$ Lineages	Yes	No	Yes
Hypertriglyceridemia and/or Hypofibrinogenemia	Yes	Yes	Yes
Hyperferritinemia	Yes	Yes	Yes
Hemophagocytosis	No	Yes, on second biopsy	Not tested
Reduced or absent NK cell activity	Normal	Normal	Not tested
sCD25 $\geq 2,400$ U/ml	Not tested	No	Yes
Criteria met according to Histiocyte Society (2004)	Yes (5/8)	No (4/8)	Yes (6/8)
HS Score	Not applicable	200	241
HLH Probability	Not applicable	88%	99%

**Tabela I.** Charakterystyka 3 wybranych pacjentów

Czynnik	Przypadek I	Przypadek II	Przypadek III
Rasa	kaukaska	kaukaska	kaukaska
Wiek	20	26	55
Płeć	Kobieta	Kobieta	Kobieta
Rozpoznanie	MIZS/AOSD	MCTD	AOSD
Data wystąpienia objawów HLH/MAS	2014	2020	2024
Gorączka	Tak	Tak	Tak
Powiększenie śledziony	Tak	Tak	Tak
Cytopenie $\geq 2$ linii komórkowych	Tak	Nie	Tak
Hipertriglicerydemia i/lub hipofibrynogenemia	Tak	Tak	Tak
Hiperferrytnemia	Tak	Tak	Tak
Hemofagocytoza	Nie	Tak, w drugiej biopsji	Nie badano
Zmniejszenie lub nieobecna aktywność komórek NK	Norma	Norma	Nie badano
sCD25 $\geq 2400$ U/ml	Nie badano	Nie	Tak
Kryteria rozpoznania wg <i>Histiocyte Society</i> (2004 r.)	Tak (5/8)	Nie (4/8)	Tak (6/8)
HS Score	Nie dotyczy	200	241
Prawdopodobieństwo HLH	Nie dotyczy	88%	99%