

# Zespół aktywacji makrofaga

## *Macrophage activation syndrome*

Bożena Rojek-Margas, Beata Śliwowska, Jolanta Bucka

Oddział Reumatologii, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla, Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji w Krakowie

**Słowa kluczowe:** zespół aktywacji makrofaga, zespół hemofagocytarny, limfohistiocytoza hemofagocytarna.

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

### Streszczenie

Zespół aktywacji makrofaga (*macrophage activation syndrome* – MAS) jest ciężkim powikłaniem układowych chorób tkanki łącznej, głównie układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego oraz choroby Stilla u dorosłych. To zagrażające życiu zaburzenie immunoregulacji wynika z wrodzonych lub nabytych zaburzeń funkcji komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T. Charakteryzuje się niewydolnością wielonarządową z licznymi objawami klinicznymi. Dotychczas nie określono standardu postępowania klinicznego. W terapii stosuje się glikokortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie, czasami cyklosporynę A i etopozyd.

### Wstęp

Zespół aktywacji makrofaga (*macrophage activation syndrome* – MAS) jest ciężkim powikłaniem chorób układowych tkanki łącznej, głównie układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (U-MIZS), tocznia rumieniowatego układowego (TRU) oraz choroby Stilla u dorosłych [1–4]. Należy do wtórnych postaci limfohistiocytozy hemofagocytarnej (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), nazywanej także zespołem hemofagocytarnym (*hemophagocytic syndrome* – HS). Jest to zagrażające życiu zaburzenie immunoregulacji wynikające z wrodzonych lub nabytych zaburzeń funkcji komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T, co prowadzi do wtórnej aktywacji i proliferacji makrofagów z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych oraz obecnością nacieków z tych komórek w narządach wewnętrznych [3–6]. Charakteryzuje się niewydolnością wielonarządową z licznymi objawami klinicznymi. Dotychczas nie ma standardu postępowania klinicznego, w terapii stosuje się glikokortykosteroidy (GKS),

### Summary

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication of systemic connective tissue diseases, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease. It is a life-threatening disorder arising from immunoregulation inherited or acquired dysfunction of the NK cells and cytotoxic T-lymphocytes. It is characterized by multi-organ failure with a number of clinical symptoms. So far, there is no standard procedure for treatment. Glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, sometimes cyclosporine A and etoposide are used.

immunoglobuliny dożylnie (IVIG), czasem także cyklosporynę A (CsA) i etopozyd.

### Klasyfikacja

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) to zespół objawów chorobowych, który może być spowodowany wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami funkcjonowania układu immunologicznego. Wyróżnia się dwie formy HLH: pierwotną (genetyczną) oraz wtórną (nabytą) [4, 7]. Do HLH pierwotnej należą: rodzinny zespół hemofagocytarny (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis* – FHL) ze znanymi defektami genetycznymi, takimi jak: mutacja genu perforyny (*PRF1*) – FHL2, mutacja genu *UNC13D* – FHL3, mutacja genu syntaksyny (*STX11*) – FHL4 oraz z nieznanym defektem genetycznym – FHL1. Do grupy tej zalicza się także pierwotne niedobory odporności, takie jak: zespół Chediaka-Higashiego – gen *LYST*, zespół Griscellego typ 2 – gen *RAB27A*, oraz sprzężony z płcią zespół limfoproliferacyjny – XLP. Postacie rodzinne są dziedziczone autosom-

---

### Adres do korespondencji:

lek. Bożena Rojek-Margas, Oddział Reumatologii, Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji, al. Focha 33, 30-119 Kraków

Praca wpłynęła: 6.07.2013 r.

malnie recesywnie i spowodowane mutacjami w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoxyczności limfocytów [2, 3, 5–9].

Wtórne formy HLH (*secondary HLH* – sHLH) rozwijają się w następstwie aktywacji immunologicznej wywołanej przez zakażenie (*infection-associated HLH* – I-HLH), chorobę autoimmunologiczną (*autoimmune-associated HLH* – A-HLH) lub nowotwór (*malignancy-associated HLH* – M-HLH) [2, 7, 10].

Za najczęstszą przyczynę sHLH uważane są infekcje – głównie wirusem Epsteina-Barr (EBV). Także zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), opryszczki (HSV), ospy wietrznej i półpaśca (VZV), wirusem HIV, wirusem grypy mogą prowadzić do rozwoju I-HLH [7, 10]. Wszystkie uogólnione zakażenia bakteryjne (*Escherichia coli*, *Salmonella*), grzybicze (*Aspergillus*) oraz pasożytnicze (np. *Pneumocystis jirovecii*) mogą spowodować wystąpienie I-HLH [1–3, 11]. Do znanych jatrogennych czynników indukujących wystąpienie sHLH należą: kwas acetylosalicylowy, sulfasalazyna, etanercept, infliksymab (anty-TNF- $\alpha$ ), anakinra (anty-IL-1), niesteroidowe leki przeciwzapalne, sole złota, metotreksat, rytuksymab (anty-CD20), penicylamina, wankomycyna [4, 12]. Przez wielu reumatologów A-HLH określany jest nadal skrótem MAS (*macrophagic activation syndrome*), jednak obecnie dąży się do ujednoczenia nomenklatury [1, 7, 8, 12, 13].

Limfohistiocytoza hemofagocytarna występuje najczęściej w MIZS (7–10% przypadków, subklinicznie nawet u 30–40%) [5, 7, 14]. Może również wystąpić w przebiegu choroby Stilla, TRU (0,9–4,6% przypadków) [15, 16], w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), zespole Sjögrena, zapaleniu skórno-mięśniowym, chorobie Kawasaki, mieszanej chorobie tkanki łącznej oraz w twardzinie układowej [5, 7, 12, 17].

Zespół aktywacji makrofaga towarzyszący U-MIZS po raz pierwszy został opisany w 1985 r. przez Hadchouela i wsp., jednakże sam termin MAS został zaproponowany w 1993 r. przez Stephana i wsp. [9, 14, 15, 17, 18].

W chorobach nowotworowych HLH obserwuje się najczęściej u chorych na chłoniaki T-komórkowe lub z komórek NK, następnie w przebiegu chłoniaków B-komórkowych, w chorobie Hodgkina, szpiczaku mnogim, zespołach mielodysplastycznych, ostrych i przewlekłych białaczkach oraz guzach litych [7, 9]. Limfohistiocytoza hemofagocytarna wywołana przez nowotwór może wystąpić przed leczeniem lub w czasie terapii choroby nowotworowej, a także jako pierwszy objaw nowotworu jeszcze niezdiagnozowanego [7]. Można sądzić, że HLH występuje z częstotliwością co najmniej 1 przypadek/milion rocznie [12]. Niestety, dane na temat występowania wtórnych postaci HLH są niepełne, co wynika z braku jednolitej nomenklatury i jednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz z braku systematycznych badań nad tym zagadnieniem [1, 8].

Należy pamiętać, że:

- wszystkie formy HLH często są wywoływane przez zakażenie (np. EBV),
- potwierdzenie aktywnego zakażenia nie wyklucza pierwotnego HLH [2],
- sHLH występuje znacznie częściej niż FHL i może wystąpić w każdym wieku [2, 3, 13],
- w miarę coraz powszechniejszego stosowania genetycznych metod diagnostycznych FHL może ujawnić się w późniejszym wieku i dotyczyć nie tylko niemowląt i młodszych dzieci, lecz także dorosłych (łagodne mutacje) [3, 8, 19].

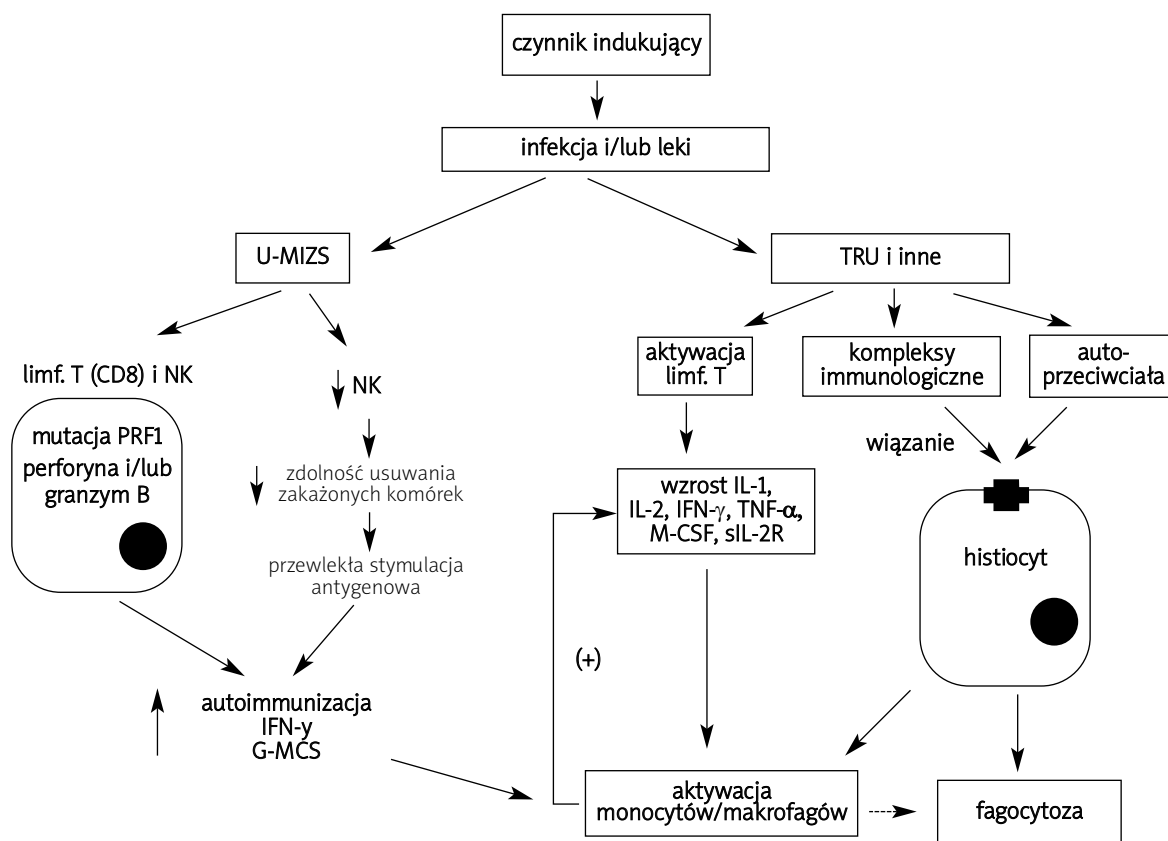
## Patogeneza

Patogeneza występowania i rozwoju HLH nie jest w pełni poznana, większość hipotez opiera się na badaniach dotyczących FHL i wrodzonych zespołów niedoborów odporności [17, 20]. Według tych badań u podstaw HLH leży upośledzona aktywność cytotoxyczna komórek NK i limfocytów cytotoxycznych (Tc) (CD8) oraz nieprawidłowa komunikacja między nimi a makrofagami [1, 5, 12, 19]. Dochodzi wówczas do niekontrolowanej aktywacji komórek układu immunologicznego i masywnego uwalniania różnych mediatorów zapalenia, takich jak: czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukina 6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) [6, 7].

Jednym z mechanizmów cytotoxyczności jest wydzielanie m.in. przez limfocyty i komórki NK białka – perforyny [2, 17], które po wbudowaniu do błony komórkowej tworzy kanał przepuszczający do komórki jony sodu i wodę, co powoduje lizę osmotyczną komórek docelowych [4, 10]. Na skutek zmniejszonej ekspresji perforyn na limfocytach Tc i komórkach NK, nieprawidłowej ekspresji granzyminy B (proteaza serynowa indukująca apoptozę) oraz małej aktywności NK (stwierdzone np. w MIZS) układ odpornościowy nie potrafi wyeliminować patogenu [2]. Dochodzi wówczas do stałej stymulacji antygenowej, ciągłej proliferacji komórek fagocytarnych i nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych [1]. Niekontrolowana aktywacja makrofagów i ich proliferacja prowadzi do naciekania przez te komórki narządów, w tym szpiku kostnego, wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego i mięśnia sercowego [4].

Uważa się, że inną przyczyną aktywacji układu siateczkowo-śródbłonkowego może być bezpośrednio działanie autoprzeciwciał (przeciwjądrowych, antykardiolipinowych, czynnika reumatoidalnego) i kompleksów immunologicznych powodujące uszkodzenie tkanek.

Mimo że drogi prowadzące do tego etapu mogą być różne, to nadmierna odpowiedź układu immunologicznego jest



**Ryc. 1.** Proponowany mechanizm patogenezy MAS towarzyszącego chorobom reumatycznym, głównie U-MIZS i TRU (za zgodą wydawcy [17])

**Fig. 1.** Postulated pathogenic mechanism of MAS associated with rheumatic diseases, principally systemic-onset JRA (S-JRA) and systemic lupus erythematosus (SLE) (with approval from the editor [17])

wspólnym efektem końcowym obserwowanym w różnych formach HLH [1] (ryc. 1).

U chorych z HLH stwierdza się we krwi duże stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R/sCD25) – markera aktywowanych limfocytów T – oraz rozpuszczalnego CD163 (sCD163) – markera aktywowanych makrofagów. Wzrost ich stężenia w osoczu może służyć za marker aktywności HLH [1, 5, 7, 21]. W przypadku chorych, u których biopsja szpiku nie jest rozstrzygająca, wzrost sIL2R i sCD 163 pomaga w ustaleniu rozpoznania HLH.

## Obraz kliniczny

Obraz kliniczny HLH jest bardzo różny i może nawet wykazywać podobieństwo do posocznicy przebiegającej z objawami rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) [5, 7]. Rozpoznanie MAS/sHLH jest niezwykle trudne, szczególnie na wczesnym etapie, a jego obraz przypomina objawy

obserwowane w FHL [13]. Wtórne HLH mają niemal identyczny przebieg kliniczny, w którym stwierdza się typowe odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych i histopatologicznych [20].

Początek HLH jest zwykle nagły. U dzieci z infekcją lub układową chorobą tkanki łącznej pojawia się wysoka, uporczywa gorączka, która utrzymuje się mimo antybiotykoterapii o szerokim zakresie działania, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, wielopostaciowe zmiany skórne, np. uogólniony rumień lub plamica z tendencją do łatwego sinia-czenia się, wysypka rumieniowo-grudkowo-pęcherzowa [2, 3, 6, 12, 14, 19, 20].

Pojawiają się objawy ze strony układu nerwowego, głównie: bóle głowy, objawy oponowe, zaburzenia mowy i wzroku, rozdrażnienie, padaczka, uogólniona neuropatia motoryczna, senność, a nawet śpiączka mózgowa [7, 14]. W razie wystąpienia objawów neurologicznych należy wykonać tomografię komputerową (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (*magnetic resonance imaging* –

MRI) głowy, aby wykluczyć inne przyczyny. Wskazane jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), w którym stwierdza się pleocytozę z komórek jednojądrowych i/lub podwyższone stężenie białka [7]. Występują także inne objawy, takie jak: niewydolność nerek, krwinko- i/lub białkomocz, niewydolność krążeniowo-oddechowa związana z rozwijającą się kardiomiopatią przerostową, z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu, z zapaleniem osierdzia, a w płucach ze zmianami śródmiąższowymi i wysiękowym zapaleniem opłucnej [3, 20].

W badaniach laboratoryjnych dominują ciężkie cytopenie. Charakterystyczna jest limfopenia, która u dorosłych występuje w AIDS, co łatwo jest wykluczyć, potwierdzając zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności HIV [19]. W koagulogramie występują takie nieprawidłowości, jak: wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia II, VII, X, hipofibrinogenemia [18]. Stwierdza się zwiększone stężenia dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH), D-dimerów oraz ferrytyny, często powyżej 10 000 ng/ml (do różnicowania z chorobą Stilla) [20]. Monitorowanie stężenia ferrytyny ułatwia

diagnozę i jest stosowane jako marker ogólnego zapalenia, przydatne również w ocenie skuteczności leczenia, podobnie jak i oznaczanie poziomu  $\beta_2$ -mikroglobuliny w moczu [20]. Niestety, korelacja między poziomem ferrytyny a ciężkością choroby nadal pozostaje dyskusyjna [18].

Patognomicznym objawem jest wykazanie w biopsji szpiku obecności makrofagów aktywnie fagocytujących komórki hematopoetyczne szpiku. Hemofagocytozę można również stwierdzić w biopsji węzła chłonного, śledziony czy wątroby [17]. Należy podkreślić, że za pomocą biopsji nie zawsze jednak można stwierdzić hemofagocytozę [11, 14, 19], zwłaszcza w materiale pobranym we wczesnym okresie, dlatego biopsję niekiedy należy powtórzyć [3]. Można także stwierdzić hemofagocytozę bez klinicznych cech HLH [13, 14].

W MAS w przebiegu MIZS zmiany zapalne w stawach ustępują, natomiast zapalenie może się pojawić w HLH w przebiegu infekcji lub choroby nowotworowej [20].

## Rozpoznanie

Do rozpoznania MAS stosuje się ogólne kryteria HLH [1, 5], zaproponowane przez *Histiocyte Society* w 1991 r., a zmodyfikowane w 2004 r. [2] (tab. I). Niestety, nadal nie udało się ustalić kryteriów pozwalających odróżnić zespoły pierwotne od wtórnych [2, 3] i przedstawione kryteria odnoszą się do FHL oraz sHLH związanych z infekcjami.

W chorobach tkanki łącznej zastosowanie tych kryteriów bywa utrudnione [22]. Zespół aktywacji makrofaga różni się od typowego HLH wysokim stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) [19]. Leukocytoza i nadpłytkowość, typowe dla aktywnego stanu zapalnego MIZS, mogą maskować cytopenię z powodu hemofagocytozy w przebiegu MAS [1]. Leukopenia i trombocytopenia mogą też być wynikiem terapii lekami cytostatycznymi. Diagnostyka MAS w przebiegu TRU, w którego obrazie klinicznym mieszczą się leuko- i trombocytopenia, też jest trudna. Pomocna może być hiperferrytynemia i zwiększone stężenie LDH [13–15, 18] stwierdzane w przypadku MAS. Dlatego też Ravelli i wsp. zaproponowali wstępne kryteria diagnostyczne dla MAS w przebiegu U-MIZS [1, 4, 5, 12] (tab. II), a Parodi i wsp. wstępne kryteria dla MAS w młodzieńcym TRU [16] (tab. III).

Oprócz diagnostyki zmierzającej do rozpoznania MAS, zaleca się badania w kierunku zakażeń wirusowych, spośród których badania metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) mają większą wartość niż testy serologiczne [4]. W 2010 r. Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) w Warszawie przedstawił propozycję standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego HLH [3].

**Tabela I.** Kryteria diagnostyczne HLH wg HLH-2004 [2]

**Table I.** Diagnostic guidelines for HLH: HLH 2004 [2]

<b>Rozpoznanie pewne</b>
1. Występowanie choroby w rodzinie
2. Znany defekt genetyczny, np. w genie perforyny ( <i>PRF1</i> ), genie MUNC13-4
<b>Rozpoznanie prawdopodobne – chory spełnia przynajmniej 5 z 8 poniższych kryteriów</b>
Kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka trwająca &gt; 7 dni, <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math></li> <li>splenomegalia &gt; 3 cm poniżej łuku żebrowego</li> </ul>
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>hemoglobina &lt; 9,0 g/dl (u noworodków &lt; 10,0 g/dl)</li> <li> płytki krwi &lt; <math>100 \times 10^3/\text{ml}</math></li> <li>neutrofile &lt; 1000/ml</li> </ul> </li> <li>hipertriglicerydemia i/lub hipofibrinogenemia <ul style="list-style-type: none"> <li>triglicerydy na czczo &gt; 3,0 mmol/l (&gt; 265 mg/dl)</li> <li>fibrinogen &lt; 150 mg/dl</li> </ul> </li> <li>ferrytyna &gt; 500 ng/ml</li> <li>mała aktywność lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK</li> <li>rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sCD25) &gt; 2400 j./ml</li> </ul>
Kryteria histopatologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>hemofagocytoza w szpiku, śledzionie, węzle chłonnym lub płynie mózgowo-rdzeniowym</li> </ul>

**Tabela II.** Propozycja kryteriów dla MAS w U-MIZS [1, 12]**Table II.** Proposed criteria for MAS in S-JIA [1, 12]

Kryteria laboratoryjne:	
1. Relatywne zmniejszenie liczby płytek	$\leq 262 \times 10^6/\mu\text{l}$
2. Wzrost poziomu AspAT	$> 59 \text{ j./l}$
3. Zmniejszenie liczby leukocytów	$\leq 4,0 \times 10^6/\mu\text{l}$
4. Hipofibrynogenemia	$\leq 250 \text{ mg/dl}$
Kryteria kliniczne:	
1. Objawy neurologiczne: drażliwość, bóle głowy, letarg, dezorientacja, senność, śpiączka	
2. Krwawienia: krwawienia z błon śluzowych, wybroczyny, łatwe siniaczenie	
3. Hepatomegalia: $\geq 3 \text{ cm}$ poniżej łuku żebrowego	
Kryteria histopatologiczne:	
1. Obecność hemofagocytozy w biopsji szpiku kostnego	
Reguła diagnostyczna: Rozpoznanie MAS wymaga obecności dwóch lub większej liczby kryteriów laboratoryjnych albo dwu lub trzech bądź więcej kryteriów klinicznych lub laboratoryjnych	
Aspiracja szpiku kostnego w celu wykazania hemofagocytozy może być wykonana tylko w przypadkach wątpliwych	

**Tabela III.** Propozycja kryteriów dla MAS w młodzieńczym TRU [16]**Table III.** Proposed criteria for MAS in juvenile SLE [16]

Kryteria laboratoryjne:	
1. Cytopenia 2 lub więcej linii komórkowych	leukocyty $\leq 4,0 \times 10^6/\mu\text{l}$ , hemoglobina $\leq 9 \text{ g/dl}$ , płytki $\leq 150 \times 10^6/\mu\text{l}$
2. Wzrost poziomu AspAT	$> 40 \text{ j./l}$
3. Wzrost poziomu LDH	$> 567 \text{ j./l}$
4. Hipofibrynogenemia	fibrynogen $\leq 150 \text{ mg/dl}$
5. Hipertriglicerydemia	triglicerydy $> 178 \text{ mg/dl}$
6. Hiperferrytynemia	ferrytyna $> 500 \text{ ng/ml}$
Kryteria kliniczne:	
1. Gorączka $> 38^\circ\text{C}$	
2. Hepatomegalia: $\geq 3 \text{ cm}$ poniżej łuku żebrowego	
3. Splenomegalia: $\geq 3 \text{ cm}$ poniżej łuku żebrowego	
4. Krwawienia: krwawienia z błon śluzowych, wybroczyny, łatwe siniaczenie	
5. Objawy neurologiczne: drażliwość, bóle głowy, letarg, dezorientacja, senność, śpiączka	
Kryteria histopatologiczne:	
1. Obecność hemofagocytozy w biopsji szpiku kostnego	
Reguła diagnostyczna: Rozpoznanie MAS wymaga obecności co najmniej 1 kryterium klinicznego i co najmniej 2 kryteriów laboratoryjnych	
Aspiracja szpiku kostnego w celu wykazania hemofagocytozy może być wykonana tylko w przypadkach wątpliwych	

### Postępowanie diagnostyczne w limfohistocytozie hemofagocytarnej według standardu Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” [3]

Z uwagi na występujące w początkowym okresie choroby trudności w odróżnieniu zespołów wtórnych od pierwotnych zaleca się pobranie próbek krwi w celu diagnostyki genetycznej u wybranych chorych.

**Badanie podmiotowe:** wywiad rodzinny oraz wywiad dotyczący odbytych podróży (podejrzenie leiszmaniozy, malarii).

#### Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania HLH przed rozpoczęciem leczenia:

1. Stężenie ferrytyny we krwi przed przetoczeniem masy erytrocytarnej, morfologia krwi z rozmazem ręcznym, poziom retikulocytów, stężenie triglicerydów, aminotransferaz

- i  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGTP), LDH, koagulogram ze stężeniem fibrynogenu, badanie aktywności cytotoksycznej i ekspresji perforyny w komórkach NK, rozkład subpopulacji limfocytów krwi obwodowej, oraz, jeśli jest dostępne, oznaczenie sIL-2R i profilu cytokin pozapalnych.
2. Biopsja aspiracyjna szpiku: przed podaniem GKS, hemofagocytoza wykryta u ok. 30% chorych we wczesnym okresie HLH, u ok. 80% w kolejnym badaniu; poszukiwanie obecności EBV oraz *Leishmania* spp.
  3. Biopsja całego węzła chłonno: badanie histopatologiczne, immunohistochemiczne oraz cytometryczne; przy podejrzeniu EBV hybrydyzacja *in situ* (*in situ hybridization* – ISH).
  4. Punkcja łądźwiowa, wskazana u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi: badanie ogólne i mikrobiologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego.
  5. Rezonans magnetyczny mózgu, badanie rentgenowskie klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, węzłów chłonnych i przeziemiączkowe.
  6. Badanie histopatologiczne włosa u dzieci z albinizmem (zespół Griscellego typu II).

#### Badania ułatwiające diagnostykę różnicową pierwotny/wtórny HLH:

1. **Wirusologiczne:** w kierunku EBV, CMV, PVB19, HIV1 i 2, HAV, HBV, HCV, HSV1 i 2, HHV6.  
(Potwierdzenie zakażenia wirusowego nie zwalnia z poszerzenia badań w kierunku FHL i innych pierwotnych niedoborów odpornościowych).
2. **Bakteriologiczne:** w kierunku prątka gruźlicy, *Mycobacterium bovis*, *Mycoplasma pneumoniae*, posiew krwi w celu wykluczenia zakażenia uogólnionego, zwłaszcza w neutropenii.

#### Diagnostyka chorych z podejrzeniem MAS:

1. Badania konieczne do stwierdzenia HLH, oznaczanie auto-przeciwciał (ANA, dsDNA, Sm, RF, aCL, ANCA), odczyny kłowe, przeciwciała anty-*Yersinia* sp., *Salmonella enteritidis* i *typhimurum*, poziom immunoglobulin, składowych C3 i C4, CH50, aktywność CPK w surowicy,  $\beta_2$ -mikroglobulina w surowicy i w moczu.
2. Badania echokardiograficzne (ECHO), elektrokardiograficzne (EKG) – cechy zapalenia osierdza, wsierdza, mięśnia sercowego.
3. Badanie podmiotowe – dolegliwości ze strony stawów, wysypka lub gorączka o nieustalonej etiologii, nadwrażliwość na promieniowanie UV, cytopenie o nieustalonej etiologii; dodatni wywiad rodzinny w kierunku układowych chorób zapalnych tkanki łącznej.

#### Leczenie zespołów hemofagocytarnych

Leczenie HLH jest trudne i powinno być prowadzone w warunkach intensywnej opieki hematologicznej przez doświadczonych jednostki specjalistyczne [7]. Podstawowym

celem leczenia wszystkich HLH jest zahamowanie nadmiernej produkcji cytokin oraz proliferacji makrofagów i limfocytów. Stosuje się chemioterapię o działaniu pro-apoptotycznym (etopozyd 100–150 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dawkę *i.v.*), leki działające immunosupresyjnie na makrofagi (etopozyd, GKS, IVIG) oraz na limfocyty T (GKS, cyklosporyna A).

W przypadku FHL i pierwotnych niedoborów odporności docelowo konieczne jest przeszczepienie hemopoetycznych komórek macierzystych (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) [7, 19]. W przypadku sHLH leczenie musi być zindywidualizowane, zależne od choroby podstawowej i czynnika indukującego [12].

Leczenie MAS nie jest wystandaryzowane, obecnie stosuje się duże dawki GKS (deksametazon lub metyloprednizolon), IVIG, a w przypadku oporności na to leczenie – cyklosporynę A, czasami cyklofosfamid [9, 14, 23, 24]. Jeżeli stan chorego się pogarsza, podejmuje się leczenie etopozydem w skojarzeniu (protokół HLH-2004) [1, 2, 5, 9, 13, 14, 21].

W dostępnych opisach przypadków MAS leczenie rozpoczyna się np. od podania IVIG w dawce 1 g/kg m.c. na dobę przez 2 dni. U pacjentów, którzy nie odpowiadali na IVIG, stosowano pulsy metyloprednizolonu w dawce 30 mg/kg m.c. na dobę, np. przez 3 dni, lub cyklosporynę A. Dodatkowo podawano GKS, ekwiwalent prednizonu w dawce 1–2 mg/kg m.c. na dobę [14].

W innych ośrodkach rozpoczyna się leczenie 3–5 pulsami metyloprednizolonu w dawce 20–30 mg/kg m.c. na dobę, a następnie podawano prednizon w dawce 2–4 mg/kg m.c. na dobę. Jeśli leczenie GKS było nieskuteczne, stosowano cyklosporynę A w dawce 4–6 mg/kg m.c. na dobę (utrzymując stężenie w surowicy na poziomie 200–400 ng/ml). Liczba pulsów metyloprednizolonu była zależna od odpowiedzi klinicznej. U części pacjentów stosowano także IVIG w dawce 1 g/kg m.c. na dobę przez 2 dni [20].

Opierając się na opisach przypadków, można wyodrębnić następujące kategorie terapeutyczne leczenia MAS: a) wyłącznie GKS (deksametazon, metyloprednizolon), b) tylko IVIG, c) GKS i IVIG, d) etopozyd, CsA, e) protokół HLH-2004. W innych postaciach HLH protokół ten jest stosowany od początku rozpoznania [21].

#### Protokół HLH-2004 [2, 3]

Protokół zaleca 8 tygodni leczenia wstępnego, indukującego remisję, ocenę odpowiedzi na leczenie w 9. tygodniu oraz decyzję co do HSCT i kontynuacji leczenia podtrzymującego do czasu przeszczepu. Leczenie wstępne obejmuje podawanie malejących dawek deksametazonu – od 10 mg/m<sup>2</sup> p.c. doustnie codziennie przez pierwsze dwa tygodnie do 1,25 mg/m<sup>2</sup> p.c. codziennie przez ostatnie dwa tygodnie (obniżenie dawki co 2 tygodnie o 50%), podawanie etopozydu w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> p.c. *i.v.* 2 razy, a następ-

nie raz w tygodniu, oraz cyklosporyny tak, aby jej stężenie w osoczu wynosiło 200 ng/ml [2, 12].

### Modyfikacje leczenia według protokołu

1. Plazmafereza, której celem jest usunięcie możliwie dużej ilości cytokin prozapalnych, wg niektórych jest podstawowym postępowaniem [19, 25], a wg innych – kontrowersyjnym [3].
2. Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIG) w MAS, dobre efekty też w EBV-HLH i z objawami z ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
3. Globulina antylimfocytarna (ATG) – w HLH pierwotnych i wtórnych, w ciężkim MAS – jeśli z powodu przeciwwskazań nie zastosowano etopozydu [3, 13, 21].
4. Dooponowo metotreksat (punkcja lędźwiowa), w przypadku gdy stwierdza się objawy z OUN i zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym [19].
5. Pulsy metyloprednizolonu – zalecane w MAS [14].
6. Dodatkowo stosuje się leczenie wspomagające: osocze świeżo mrożone, koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat krwinek płytkowych, izolacja w razie ciężkiej neutropenii i zwalczanie jej powikłań (leki przeciwbakteryjne: cefalosporyna III generacji + aminoglikozyd + ew. wan-komycyna; leki przeciwgrzybicze: itrakonazol lub worikonazol + doustna amfoterycyna B), leki przeciwwirusowe (np. acyklowir, gancyklowir), leki przeciwgorączkowe [2, 3, 13, 19].

**Leczenie podtrzymujące.** Efekty leczenia wstępnego powinny zostać podsumowane w 9. tygodniu terapii [2, 3]. U chorych w pełnej remisji klinicznej i laboratoryjnej można kontynuować leczenie w warunkach ambulatoryjnych. W razie nieuzyskania remisji całkowitej, począwszy od 9. tygodnia, stosowane jest leczenie dawkami zredukowanymi [19]. W przypadku oporności na to leczenie można zastosować protokoły chemioterapii leczenia chłoniaków oraz alemtuzumab (przeciwciała anty-CD52) [13, 21]. W przypadkach pierwotnych HLH, nawrotowego sHLH, a także ciężkiego HLH w przebiegu zakażenia EBV leczeniem z wyboru jest przeszczep [7, 10]. Leczenie podtrzymujące jest kontynuowane do czasu HSCT [2, 3]. Opublikowano także doniesienia wskazujące na próby stosowania nowych leków, takich jak: rytuksymab w zakażeniu EBV-HLH, w HLH w TRU [8] oraz w zapaleniu naczyń w TRU [5], anakinra i tocilizumab (anty-IL-6) w U-MIZS i chorobie Stilla [4, 13, 14, 26–28] oraz etanercept w U-MIZS. Niestety, skuteczność tych leków nie może być na razie jednoznacznie określona z powodu sprzecznych danych [7, 17].

### Rokowanie

Bez leczenia HLH śmiertelność wynosi 100% [19]. Zastosowanie etopozydu (od 1983 r.) poprawiło przeżycie pacjentów, a analiza z 2002 r. (protokół HLH-1994) wyka-

zała uzyskanie 5-letniego czasu przeżycia u 55% chorych [2]. Uważa się, że w MAS rokowanie jest najlepsze w stosunku do pozostałych form HLH. Śmiertelność wynosi ok. 20–38% u dorosłych i 8–20% u dzieci [14]. Najpoważniej rokuje FHL oraz HLH w przebiegu niedoborów odpornościowych, chłoniaków oraz zakażenia EBV [3].

### Podsumowanie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem nadmiernej aktywacji układu immunologicznego, który jest trudny do rozpoznania i może być błędnie zdiagnozowany jako inna jednostka chorobowa [7]. Wciąż nie docenia się występowania HLH u dorosłych. Wystandaryzowany protokół postępowania będzie jedyną drogą do poprawy prognozy i wyników leczenia w przyszłości [1].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

### Piśmiennictwo

1. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 477-481.
2. Henter J-I. HLH-2004 protocol [Internet]. Histiocyte Society; 2004. Available from: [www.histio.org/society/protocols](http://www.histio.org/society/protocols)
3. Klauedel-Dreszler M, Rutynowska-Pronicka O, Gietka P i wsp. 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. Pediatrics* 2010; 7: 194-205.
4. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarne. *Reumatologia* 2008; 46: 21-26.
5. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012; 13: 289-298.
6. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 127-131.
7. Machaczka M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis – a contemporary medical problem. *Pol Merkur Lek* 2012; 32: 59-63.
8. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 356-361.
9. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 2013; 161: 609-622.
10. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010; 20: 93-105.
11. Jayakar BA, Hashkes PJ. Macrophage activation syndrome: why and what should a gastroenterologist know. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 210-214.
12. Deane S, Selmi C, Teuber SS, et al. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 109-120.

13. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041-4052.
14. Lin C-I, Yu H-H, Lee J-H, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1223-1230.
15. Pringe A, Trail L, Ruperto N, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus* 2007; 16: 587-592.
16. Parodi A, Davě S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3388-3399.
17. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit* 2008; 14: RA27-RA36.
18. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, et al. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 899-904.
19. Jędrzejczak WW. Limfohistiocytoza hemofagocytarna – rzadko rozpoznawany uleczalny stan bezpośredniego zagrożenia życia występujący również u dorosłych. *Acta Haematol Polonica* 2008; 39: 515-526.
20. Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Smorzewska-Kiljan A i wsp. Reaktywne zespoły hemofagocytarne u dzieci z chorobami reumatycznymi. *Reumatologia* 2011; 49: 96-107.
21. Gupta AA, Tyrrell P, Valani R, et al. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 81-84.
22. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, et al. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 2013; 162: 1245-1251.
23. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4135-4142.
24. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245-253.
25. Bustos B R, Carrasco A C, Toledo R C. Plasmapheresis for macrophage activation syndrome and multiorgan failure as first presentation of juvenile dermatomyositis. *Ann Pediatr (Barc)* 2012; 77: 47-50.
26. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 615-620.
27. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, et al. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J* 2012; 42: 1358-1362.
28. De Boysson H, Février J, Nicolle A, et al. Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 141-147.