

ROGALA, Maciej, LORENC, Karol, JABŁOŃSKA, Klaudia, KUC, Michał, BIELAWSKA, Olga, ŁOŚ, Tomasz, GIŻEWSKA, Kamila and GULBICKA, Marta. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus - a case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):327-338. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.023>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45373>
<https://zenodo.org/record/8280225>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 27.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 29.08.2023.

ZESPÓŁ AKTYWACJI MAKROFAGÓW W PRZEBIEGU TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO - OPIS PRZYPADKU

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - A CASE REPORT

Maciej Rogala¹ ORCID: 0000-0001-6153-1698, macieg.rogala@gmail.com

Karol Lorenc⁴ ORCID: 0000-0002-6414-5984, lorenckarol2@gmail.com

Klaudia Jabłońska³ ORCID: 0000-0002-8049-5802, klaudia.jablonska@kul.pl

Michał Kuc¹ ORCID: 0009-0003-5025-0868, michal.kuc12@o2.pl

Olga Bielawska¹ ORCID: 0009-0004-9461-8772, bielawska.olgaa@gmail.com

Tomasz Łoś⁴ ORCID: 0009-0009-4995-5557, tomasz.los.97@gmail.com

Kamila Giżewska² ORCID: 0000-0003-1682-180X, gizewska.kamila@gmail.com

Marta Gulbicka¹ ORCID: 0009-0006-6504-0806, mgulbicka98@gmail.com

¹1st Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

²Medical University of Lublin

³Department of Psychotherapy and Health Psychology, The John Paul II Catholic University of Lublin

⁴Stefan Kardynał Wyszyński Regional Specialized Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition that results from the immune system hyperactivation. The primary form of HLH appears mainly in children and is caused by a genetically determined failure of NK and T cells. Secondary (acquired) HLH usually occurs due to insufficiency of these cells caused by other disease entities or drugs. Potential factors that may be responsible for the appearance of this rare condition include: malignancies (especially lymphomas), infections (EBV, CMV, HIV), autoimmune diseases (SLE, Still's disease). The clinical appearance of hemophagocytic lymphohistiocytosis is dominated by persistent fever, hepatomegaly, splenomegaly, pallor of the skin, signs of hemorrhagic diathesis, lymph node enlargement. Characteristic abnormalities in laboratory tests include: hypertriglyceridemia, cytopenia, hyperferritinemia, hyperfibrinogenemia and hypertransaminasemia. One subtype of the secondary form of hemophagocytic lymphohistiocytosis, which is associated with rheumatic diseases, is called the macrophage activation syndrome (MAS). The following describes a case of a 26-year-old woman with exacerbated systemic lupus erythematosus, who was admitted to a Rheumatology Unit in severe general condition. Clinical presentation of the patient included primarily: long-lasting fever, hepatomegaly and splenomegaly. Various test were performed during her hospitalization, including laboratory test and a bone marrow biopsy. Finally, the woman was diagnosed with the macrophage activation syndrome. She was successfully treated with ciclosporin and methylprednisolone.

Keywords: macrophage activation syndrome, HLH, MAS

Wstęp

Limfohistiocytoza hemofagocytowa (*ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH*) to specyficzny stan zapalny, spowodowany wzmożoną proliferacją oraz aktywacją limfocytów, makrofagów, z istotnym udziałem cytokin prozapalnych.[1] W następstwie tej hiperaktywacji może dochodzić do uszkodzania tkanek poprzez aktywowane komórki układu immunologicznego, prowadząc w konsekwencji do postępującej niewydolności wielonarządowej.[7] Do obrazu klinicznego limfohistiocytozy hemofagocytowej należą przede

wszystkim: gorączka, hepatosplenomegalia, cytopenie krwi obwodowej. Aktywacja limfocytów i makrofagów w narządach wewnętrznych jest również bezpośrednią przyczyną hepatosplenomegalii, hipertransaminazemii, hiperferrytynemii oraz wzrostu sCD25.[2] W większości przypadków przebieg HLH jest ciężki, z wysoką śmiertelnością.[3] Rozpoznanie jest trudne i stawiane jest na podstawie opublikowanych kryteriów. Jedną z postaci nabytych zespołu hemofagocytarnego, będącą powikłaniem układowych chorób tkanki łącznej, jest zespół aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage activation syndrome*). W tym artykule prezentujemy przypadek 26-letniej pacjentki chorującej na toczeń rumieniowaty układowy, u której w trakcie hospitalizacji w Klinice Reumatologii postawiono rozpoznanie zespołu aktywacji makrofagów.

Przypadek kliniczny

Pacjentka 26-letnia z rozpoznaniem w 13. roku życia toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) została przekazana z Oddziału Chorób Wewnętrznych do Kliniki Reumatologii z powodu zaostrzenia choroby podstawowej. Pierwotnie chora hospitalizowana z powodu ogólnego pogorszenia samopoczucia, gorączki utrzymującej się od około 3 tygodni, masywnych nadżerek w jamie ustnej, niezamierzonej utraty masy ciała. W wywiadzie: zespół antyfosfolipidowy (APS), nadciśnienie tętnicze, stan po przebytych niedawno śródmiąższowym zapaleniu płuc, białkomocz nerczycowy. W trakcie hospitalizacji w Klinice Reumatologii, na podstawie badań laboratoryjnych, biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, a także stanu klinicznego, u pacjentki wysunięto podejrzenie wtórnego zespołu hemofagocytarnego (HLH, MAS) – rzadkiego powikłania występującego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. Rozpoznanie postawiono na podstawie wytycznych diagnostycznych opracowanych przez HLH Study Group w 2004 roku. Ponadto, w diagnostyce posiłkowano się kalkulatorem obliczającym prawdopodobieństwo rozpoznania nabytej HLH na podstawie danych klinicznych (HScore), uzyskując u pacjentki wynik na poziomie 97%.

Przy przyjęciu: pacjentka przytomna, w stanie ogólnym średnim, wychudzona, wydolna krążeniowo i oddechowo. Temperatura ciała wynosiła 39.5°C, RR=135/88mmHg, chora zgłaszała niewielkie dolegliwości bólowe głowy. W badaniu fizykalnym: skóra blada, bez wykwitów; osłuchowo nad polami płucnymi nieznaczne ściszenie szmeru pęcherzykowego; brzuch miękki, wątroba wystająca spod łuku żebrowego, śledziona wyczuwalna przy palpacji, bez limfadenopatii obwodowej. Układ ruchu prawidłowy, obrysy stawów nieposzerzone, bez cech stanu zapalnego w obrębie badanych stawów, bez

niedowładów. W wykonanych badaniach laboratoryjnych: limfopenia, neutropenia, małopłytkowość, hipertransaminazemia, hiperferrytynemia, hipertriglicydemia, wysokie wartości białka C-reaktywnego. Złeczone posiewy krwi oraz moczu dały wyniki ujemne. Czasy krzepnięcia (PT oraz APTT) utrzymywały się w granicach przyjętej normy. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono cech mogących odpowiadać infekcyjnemu zapaleniu wsierdza. Chora konsultowana hematologicznie – zalecono trepanobiopsję oraz biopsję aspiracyjną szpiku kostnego. W toku prowadzonej diagnostyki u pacjentki wykluczono zakażenie wirusem HIV oraz EBV, natomiast potwierdzono aktywne zakażenie wirusem cytomegalii (CMV IgM (+), potwierdzenie obecności DNA CMV w badaniu real time PCR). Zlecono konsultację lekarza chorób zakaźnych – w leczeniu zaordynowano gancyklowir. W badaniu TK jamy brzusznej: wątroba powiększona, o jednorodnej gęstości, bez zmian ogniskowych; śledziona jednorodna, powiększona w wymiarze dwubiegunowym do ok. 130 mm. W obrazie szpiku kostnego pobranego drogą biopsji stwierdzono obecność dwóch hemofagocytów.

W leczeniu pacjentki zastosowano pulsy metyloprednizolonu oraz cyklosporynę, jednocześnie z szerokospektralną antybiotykoterapią. Dodatkowo zlecono dożylnie wlewy immunoglobulin (1g/kg m.c. przez okres 2 dni), jak również leki hepatoprotekcyjne (asparaginian ornityny). Po potwierdzeniu czynnej infekcji cytomegalowirusem do leczenia dołączono gancyklowir na okres dwóch tygodni. W toku prowadzonej terapii obserwowano stopniową poprawę parametrów morfotycznych krwi, całkowite ustąpienie gorączki, obniżenie aktywności aminotransferaz. Stan kliniczny chorej również uległ znaczącej poprawie, uzyskano złagodzenie obecnych uprzednio objawów choroby podstawowej. Pacjentce zaplanowano termin kolejnej hospitalizacji celem oceny aktywności choroby oraz podania kolejnego wlewu immunoglobulin. W stanie stabilnym, po 25 dniach hospitalizacji, została wypisana do domu.

	Wynik pacjentki	Norma
Aminotransferaza alaninowa (ALT)	256 U/L	10 - 49 U/L
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	432 U/L	<34 U/L
Ferrytyna	4255,30 ng/ml	10,00 - 291,00 ng/ml
Fibrynogen	2,42 g/l	2,0 - 4,0 g/l
Fosfataza zasadowa (ALP)	381 U/L	46 - 116 U/L
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	651 U/L	120 - 246 U/L
Triglicerydy na czczo	449 mg/dl	<150 mg/dl
Bilirubina całkowita	1,3 mg/dl	0,3 - 1,2 mg/dl
Płytki krwi (PLT)	62 000/ μ l	150 000 - 400 000/ μ l
Hemoglobina (HGB)	9,3 g/dl	12,0 - 16,0 g/dl
Leukocyty (WBC)	2320/ μ l	4 000 - 11 000/ μ l
Neutrofile	1 290/ μ l	1 900 - 7 500/ μ l
Białko całkowite	4,9 g/dl	5,7 - 8,2 g/dl
Białko C-reaktywne (CRP)	40,5 mg/l	<10 mg/l
Czas protrombinowy (PT)	10,40 sek	10,40 - 12,50 sek
Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT)	30,30 sek	24,00 - 36,00 sek

Tab. 1. Wybrane wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w czasie hospitalizacji pacjentki.

Tab. 1. Selected results of laboratory tests performed during the patient's hospitalization.

Charakterystyka jednostki chorobowej

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to wieloukładowa, przewlekła choroba autoimmunologiczna, przebiegająca z okresami zaostrzeń oraz remisji. SLE jest schorzeniem rzadkim, zapadalność na tę chorobę w USA i Europie szacowana jest na 2–12 zachorowań na 100 000 osób rocznie. Zgodnie ze źródłami literaturowymi, krajem z największą szacowaną zapadalnością na tę jednostkę chorobową jest Polska.[16] Toczeń rumieniowaty układowy znacznie częściej występuje u kobiet (stosunek liczby chorych kobiet do mężczyzn wynosi 9:1), w szczególności w wieku przedmenopauzalnym.[1] W wyniku nieprawidłowej reakcji układu autoimmunologicznego dochodzi do uszkodzenia wielu narządów, między innymi nerek, stawów, skóry oraz układu nerwowego, za co odpowiedzialne są produkowane autoprzeciwciała, z następowym tworzeniem kompleksów immunologicznych. Procesy te inicjują hiperaktywację układu cytokin, odpowiedzialnych za bezpośrednie uszkodzenie tkanek, co skutkuje postępującą niewydolnością narządową.[2] Objawy choroby są różnorodne, najczęściej związane z zajęciem konkretnych układów i organów. Należą do nich przede wszystkim: bolesność stawów, obrzęk stawów, ból mięśni o zmieniającym nasileniu, charakterystyczny rumień na twarzy w kształcie motyla, zapalenie nerek, zapalenie wsierdzia. Obserwuje się także typowe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (cytopenie w

morfologii krwi, obecność swoistych autooprzeciwciał, obniżenie poziomu obu składowych dopełniacza). Do rzadkich powikłań, mogących wystąpić w populacji osób chorujących na SLE, należy wtórna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH).

Limfohistiocytoza hemofagocytarzna / zespół hemofagocytarzny (ang. *hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) to stan hiperaktywacji układu immunologicznego, charakteryzujący się uogólnionym procesem zapalnym. Jest on wywołany poprzez nadmierną proliferację oraz aktywację limfocytów, jak również makrofagów.[3] W obrazie mikroskopowym można zaobserwować zjawisko fagocytozy komórek krwi przez histiocyty w szpiku, węzłach chłonnych oraz śledzionie. W przebiegu tych zdarzeń może dochodzić do zagrażającej życiu postępującej niewydolności wielonarządowej, za co w sposób bezpośredni odpowiedzialne są masowo uwalniane cytokiny prozapalne (tzw. burza cytokinowa), odpowiadające za następną destrukcję tkanek i narządów.[4] Do przyczyn mogących odpowiadać za pojawienie się tego rzadkiego stanu należą: nowotwory złośliwe (w szczególności chłoniaki), zakażenia (EBV, CMV, HIV), choroby autoimmunologiczne (SLE, choroba Still'a u dorosłych). Obraz kliniczny pacjentów jest odzwierciedleniem patogenezы HLH. Toczący się uogólniony stan zapalny skutkuje utrzymującą się gorączką, a aktywowane limfocyty i makrofagi w obrębie narządów wewnętrznych są przyczyną hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się cytopenię, wysokie wartości trójglicerydów, podwyższenie enzymów wątrobowych, hiperferrytynemię, a także wzrost stężenia sCD25.[5] W większości przypadków przebieg choroby jest ciężki, przy braku odpowiedniego leczenia powikłania spowodowane pancytopenią mogą prowadzić do zgonu pacjenta.[6] Rozpoznanie stawia się na podstawie obecności charakterystycznych mutacji w materiale DNA lub z wykorzystaniem odpowiednich kryteriów rozpoznania (Rycina 1).

<p style="text-align: center;">ROZPOZNANIE PEWNE – spełnione przynajmniej 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzenie występowania choroby w rodzinie ▪ znany defekt genetyczny — mutacja w genie <u>perforyny</u> (PRF1), genie <u>MUNC13-4</u>, genie <u>syntaksyny</u> (STX-1) 	<p style="text-align: center;">ROZPOZNANIE PRAWDOPODOBNE – spełnione co najmniej 5 z 8 poniższych kryteriów:</p> <p>KRYTERIA KLINICZNE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gorączka >38.5°C trwająca powyżej 7 dni ▪ splenomegalia >3cm poniżej łuku żebrowego <p>KRYTERIA LABORATORYJNE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>cytopenia</u> (w zakresie przynajmniej 2 linii komórkowych krwi obwodowej): <ul style="list-style-type: none"> • hemoglobina < 9,0 g/dl • płytki krwi < 100 000/μl • <u>neutrofile</u> < 1000/μl ▪ <u>hipertriglicydemia</u> ▪ <u>hipofibrynogenemia</u> ▪ <u>hipertriglicydemia</u> na czczo > 3,0 mmol/l (> 265 mg/dl) ▪ <u>fibrinogen</u> < 150 mg/dl ▪ <u>ferrytyna</u> > 500 μg/l ▪ brak lub niska aktywność cytotoksyczna komórek NK ▪ stężenia dla rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sCD25) > 2400 IU/ml <p>KRYTERIA HISTOPATOLOGICZNE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>hemofagocytoza</u> w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym
---	--

Ryc. 1. Kryteria rozpoznania zespołu hemofagocytarnego według HLH Study Group z 2004 roku.
Fig. 1. HLH Study Group 2004 criteria for hemophagocytic syndrome diagnosis.

Zespół hemofagocytarny może przebiegać pod dwoma postaciami: postać pierwotna – uwarunkowana genetycznie; postać wtórna – nabyta. Postać pierwotna wynika z obecności konkretnych mutacji genetycznych, upośledzających funkcję komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T. Wśród nich wyróżnić możemy: mutacje autosomalne recesywne w obrębie genu perforyny (PRF1), MUNC 13-4 (UNC13D), MUNC 19-2 (STXBP2), syntaksyny 11 (STX11).[7-11] Postać pierwotna obserwowana jest również w zespołach pierwotnych niedoborów odporności, takich jak zespół Chédiaka-Higashiego, bądź zespół Griscellego, Opisano również występowanie postaci pierwotnej zespołu hemofagocytarnego w przebiegu rzadkich chorób metabolicznych, jak chociażby choroba Gauchera, niedobór liazy arginino-bursztynylowej, złożone deficyty sulfatazy. Z kolei wtórna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej związana jest obecnością czynników zakaźnych (EBV, CMV, HIV), nowotworów złośliwych (szczególnie chłoniaki), układowych chorób tkanki łącznej (SLE, choroba Stilla), a także leków.[19]

Wtórna postać, występująca jako rzadkie powikłanie układowych chorób tkanki łącznej, nazywana jest zespołem aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS). MAS jest najczęściej obserwowany u pacjentów dorosłych w przebiegu choroby Stilla (ok. 15% przypadków), niemniej jednak może ujawnić się również u chorych

na toczeń rumieniowaty układowy (szacowana częstość występowania MAS w 4% przypadków), reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, a także – przede wszystkim u małych dzieci – w chorobie Kawasakiego.[12,13] Stosunkowo rzadkie występowanie MAS w populacji chorujących na toczeń rumieniowaty układowy oraz obecność objawów, które mogą naśladować zaostrzenie SLE utrudniają wczesne postawienie diagnozy. W związku z tym wyniki badań laboratoryjnych są kluczowe dla postawienia diagnozy MAS u pacjentów z cechami klinicznymi sugerującymi tę chorobę. W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować szereg nieprawidłowości: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi, hiperferrytynię, hipertriglicydemię. Częstym zaburzeniem jest również hipertransaminazemia oraz podwyższenie wykładników stanu zapalnego (OB, CRP, prokalcytonina). Ważne jest, aby występujący stan zapalny różnicować z sepsą. Jednym z narzędzi, pomocnym przy weryfikowaniu stawianego rozpoznania, jest kalkulator obliczający prawdopodobieństwo nabytej postaci limfocytocytomy hemofagocytowej (HScore). Wykorzystuje on 12 parametrów, wśród których są: znana przyczyna immunosupresji, maksymalna temperatura ciała, hepatomegalia, splenomegalia, wartości hemoglobiny, liczba leukocytów, liczba płytek krwi, poziom hiperferrytynemii, wartość triglicydemii, obniżone stężenie fibrynogenu, podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST), obecność cech hemofagocytomy w aspiracie szpiku.

Z uwagi na to, iż zespół aktywacji makrofagów jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu, bardzo ważne jest jak najwcześniejsze postawienie rozpoznania i włączenie odpowiedniego leczenia. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii są kortykosteroidy w wysokich dawkach. Leczenie rozpoczyna się od zastosowania metyloprednizolonu drogą dożylną w dawce 30 mg/kg (maksymalnie 1000mg dziennie przez 3 dni).[20] Po tym czasie modyfikuje się terapię, zmieniając dożylny GKS na doustny prednizon w dawce 2-3 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych. U większości pacjentów ten rodzaj farmakoterapii pozwala na kontrolowanie przebiegu choroby. W przypadku braku skuteczności sterydoterapii można alternatywnie zastosować cyklosporynę (2-7 mg/kg/dobę i.v.).[14] Wykazano również, że jednorazowe podanie immunoglobuliny (IVIg w dawce 2 g/kg) może przynieść efekty w leczeniu choroby.[15]

Podsumowanie

Postawienie rozpoznania zespołu aktywacji makrofagów jest bez wątpienia zadaniem trudnym, wymagającym od lekarza znajomości szczegółowego obrazu tej jednostki

chorobowej. Biorąc pod uwagę jego niecharakterystyczne objawy kliniczne, wydaje się, że ilość faktycznych rozpoznań w populacji jest niedoszacowana. Warto pamiętać, iż nieleczony zespół aktywacji makrofagów prowadzi do śmierci w 100% przypadków.[17] U opisanej pacjentki w diagnostyce posłużono się ogólnymi kryteriami do rozpoznawania HLH z 2004 roku, które nie zostały zweryfikowane w populacji chorych na toczeń rumieniowaty układowy.[18] W związku z tym wskazane wydaje się opublikowanie aktualnych, jednolitych kryteriów rozpoznania, które uwzględniałyby także tę grupę chorych. W toku postępowania diagnostycznego kluczową rolę odgrywają badania laboratoryjne, jak również biopsja aspiracyjna szpiku kostnego. Przydatnym narzędziem, stanowiącym swego rodzaju „dopelnienie” prowadzonych działań, okazał się kalkulator obliczający prawdopodobieństwo nabytej postaci HLH na podstawie danych klinicznych. W leczeniu zastosowano, zgodnie z dostępną wiedzą, glikokortykosteroidy w dużych dawkach, w połączeniu z cyklosporyną. Dodatkowo włączono immunoglobulinę na okres 2 dni, uzyskując ostatecznie poprawę stanu klinicznego pacjentki. W chwili obecnej kobieta znajduje się w okresie remisji, jest pod stałą opieką Kliniki Reumatologii.

Disclosures

Author's contribution

Conceptualization: Rogala M., Kuc M. Methodology: Jabłońska K. Software: Jabłońska K., Rogala M. Formal analysis: Kuc M., Łoś T. Investigation: Łoś T., Lorenc K. Resources: Lorenc K., Bielawska O. Data curation: Kuc M., Jabłońska K. Writing – rough preparation: Lorenc K., Giżewska K. Writing review and editing: Łoś T., Giżewska K. Visualization: Olga B., Łoś T.

Supervision: Giżewska K., Rogala M. Project administration: Lorenc K., Bielawska O.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement: No funding received.

Institutional Review Board Statement: No applicable.

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patient to publish this paper.

Data Availability Statement: The data presented in the study are administered by the author for correspondence.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

1. Simard JF, Costenbader KH. What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? *Int J Clin Pract.* 2007 Jul;61(7):1170-80 doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01434.x.
2. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003; Jul56(7): 481–490 doi <https://doi.org/10.1136/jcp.56.7.481>
3. Kuliczkowski, K. Zespół hemofagocytowy Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematologica Polonica*, 46 (20015): 65-67. <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.03.002>.
4. Ahmad K. Rahal, Justin Fernandez, Christopher Dakhil, "Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Hemophagocytic Lymphohistiocytosis", *Case Reports in Rheumatology*, vol. 2015, Article ID 748713, 3 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/748713>
5. Liszewska A, Robak E, Bernacka M, Woźniacka A, Bogaczewicz J, Chojnowski K. Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2019;106(3):302-309. doi:10.5114/dr.2019.86913.
6. Dierickx D, Cortoos A, Vanderschueren S. The haemophagocytic syndrome. *Acta Clin Belg.* 2011 Nov-Dec;66(6):448-52. doi: 10.2143/ACB.66.6.2062613. PMID: 22338310.
7. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, Henter JI, Bennett M, Fischer A, de Saint Basile G, Kumar V. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957. PMID: 10583959.

8. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2006 Dec;6(12):940-52. doi: 10.1038/nri1983. PMID: 17124515.
9. J. Feldmann , I. Callebaut , G. Raposo , S. Certain , D. Bacq , C. Dumont *et al.*. Munc13-4 Is Essential for Cytolytic Granules Fusion and Is Mutated in a Form of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* November 14, 2003 ,Vol.115,461–473
10. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, Strauss J, Kasper B, Nürnberg G, Becker C, Maul-Pavicic A, Beutel K, Janka G, Griffiths G, Ehl S, Hennies HC. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet.* 2009 Oct;85(4):482-92. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005. PMID: 19804848; PMCID: PMC2756548.
11. Sultanova AK, Kim SK, Lee JW, Jang PS, Chung NG, Cho B, Park J, Kim Y, Kim M. A Novel Syntaxin 11 Gene (STX11) Mutation c.650T>C, p.Leu217Pro, in a Korean Child With Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Ann Lab Med.* 2016 Mar;36(2):170-3. doi: 10.3343/alm.2016.36.2.170. PMID: 26709266; PMCID: PMC4713852.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X. Epub 2013 Nov 27. Erratum in: *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1464. PMID: 24290661.
13. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Mar;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26314788.

14. Machaczka, Maciej. (2012). Hemophagocytic lymphohistiocytosis - A contemporary medical problem. *Polski mercuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 32. 59-63.
15. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów - reaktywna postać limfocytozy hemofagocytarnej. *Reumatologia*. 2008; 46: 21–6
16. Tian J, Zhang D, Yao X, *et al* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:351-356.
17. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jan 17;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4. PMID: 28095869; PMCID: PMC5240371.
18. Szczeklik A., *Interna Szczeklika.*, wyd. Medycyna Praktyczna, 2023.
19. Magdalena Wołowicz, Iwona Malinowska, Limfocytoza hemofagocytarne u dzieci, *Acta Haematologica Polonica*, Volume 47, Issue 4, 2016, Pages 233-241, ISSN 0001-5814, <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2016.10.001>.
20. Loganathan, S., Banday, A., Jindal, A.K. *et al*. Tapering Doses of Methylprednisolone Pulse in the Treatment of Macrophage Activation Syndrome Associated with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr* 88, 1056 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03831-4>