

Sindrom aktiviranja makrofagov kot zaplet sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa – Prikaz primera

Macrophage activation syndrome as a complication of systemic juvenile idiopathic arthritis – Case report

Viktorija Kerin,¹ Nataša Toplak,¹ Vladan Rajić,² Tadej Avčin¹

¹ Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Nataša Toplak, Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana
e: natasa.toplak@kclj.si

Izvleček

Sindrom aktiviranja makrofagov (*angl.* macrophage activation syndrome – MAS) je življenje ogrožajoči zaplet sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa (SJIA). Za MAS je značilno sistemsko vnetno dogajanje s čezmernim ali nekontroliranim sproščanjem provnetnih citokinov (t. i. citokinska nevihta). Makrofagno hemfagocitozo lahko najdemo v kostnem mozgu, jetrih, vranici in bezgavkah. Klinična slika MAS je podobna zagonu osnovne bolezni SJIA, kar nam otežuje zgodnje prepoznavanje in izbiro ustreznega zdravljenja. Pri postavitvi diagnoze upoštevamo preliminarna diagnostična priporočila za MAS kot zaplet SJIA.

V članku prikazujemo klinični primer 11-letne deklice, pri kateri je prišlo ob prvem pojavu SJIA do MAS, ki se je uspešno zdravil z visokimi odmerki glukokortikoida in ciklosporinom. Po ukinitvi zdravljenja z glukokortikoidom je prišlo do ponovnega zagona bolezni SJIA z začetnimi znaki MAS. Deklica se je uspešno zdravila z anakinro, ki zavira delovanje interleukina 1.

Abstract

Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). MAS is characterized by systemic inflammation caused by excessive or uncontrolled release of proinflammatory cytokines (cytokine storm). The diagnostic hallmark are hemophagocytic macrophages that could be present in bone marrow, liver, spleen or lymph nodes. Clinical features are similar to a flare of the underlying rheumatic disease, which makes early recognition and the choice of the appropriate treatment difficult. Diagnosis is made according to the preliminary diagnostic guidelines for MAS complicating SJIA.

We report a case of an 11-year old girl with MAS as an initial presentation of SJIA. She was successfully treated with high doses of glucocorticoid and cyclosporine. After discontinuation of glucocorticoid therapy she developed a new flare of the disease, which was successfully treated with interleukin 1 blocking agent anakinra.

Uvod

Sindrom aktiviranja makrofagov (*angl.* macrophage activation syndrome, MAS) je sistemska vnetna reakcija, za katero je značilno pretirano aktiviranje in proliferacija limfocitov T in makrofagov. Pride do cito-

kinske nevihte s povišanimi vrednostmi citokinov in infiltracije limfocitov in makrofagov v različne telesne organe.¹

MAS, ki je življenje ogrožajoči zaplet, se najpogosteje pojavi pri sistemske obliki

Ključne besede:

sindrom aktivacije makrofagov; sistemski juvenilni idiopatski artritis; anti-IL1 terapija

Key words:

macrophage activation syndrome; systemic juvenile idiopathic arthritis; anti-IL1 therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 351–7

Prispelo: 2. avg. 2013,
Sprejeto: 18. mar. 2014

juvenilnega idiopatskega artritisa (SJIA), sistemskem lupusu eritematozusu (SLE) ter drugih sistemskih vezivno- tkivnih boleznih, lahko pa ga sprožijo tudi številne okužbe in maligne bolezni.² Pomembno je razlikovati med zagonom osnovne bolezni in pojavom MAS-a, kar pa je velikokrat težko, saj imata lahko podobno klinično sliko.^{3–5} Pojavi se povišana telesna temperatura ter proliferacija limfnega tkiva, ki se kaže s hepatosplenomegalijo in limfadenopatijo. V laboratorijskih izvidih zasledimo pancitopenijo in motnje v delovanju jeter. Nekateri vnetni parametri (npr. sedimentacija eritrocitov), ki so bili izrazito povišani, lahko ob zagonu MAS upadejo. Pride lahko do intravaskularne koagulacije in motnje v delovanju centralnega živčnega sistema.³ Značilnost MAS so hemfagociti, aktivirani makrofagi, ki jih lahko najdemo v kostnem mozgu, jetrih, vranici ali v bezgavkah.⁶

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najbolj pogosta kronična revmatska bolezen pri otrocih.⁷ Ločimo več podtipov bolezni glede na število prizadetih sklepov, prisotnost revmatoidnega faktorja, prizadetosti narastišč kit, kože ali pridruženih sistemskih znakov bolezni. Diagnozo SJIA postavimo, če traja vročina vsaj 14 dni, ob čemer mora imeti bolnik vsaj tri dni intermitentne septične temperature. Poleg povišane telesne temperature mora imeti bolnik artritis v enem ali več sklepih. Pojavijo se lahko še značilen blede rožnat izpuščaj, limfoproliferacija in serozitis (Tabela 1).⁸ Ob nastopu bolezni je artritis lahko odsoten in se pojavi kasneje v poteku bolezni. V laboratorijskih izvidih so povišani parametri vnetja, levkocitoza, trombocitoza in mikrocitna anemija. Za postavitev diagnoze SJIA moramo izključiti okužbe, maligne bolezni, revmatsko vročico, bolezni vezivnega tkiva, kronične vnetne črevesne bolezni, Castelmannovo bolezen in avtoinflamatorne sindrome.⁷ Diagnozo

MAS kot zaplet SJIA lahko postavimo dovolj zgodaj samo v primeru, če nanjo pomislimo. Pozorni moramo biti na spremembe v laboratorijskih izvidih. Padec vnetnih parametrov in trombocitov, ki so lahko tudi kazalci umirjanja aktivnosti bolezni SJIA, lahko skupaj s poslabšanjem klinične slike nakazujejo začetek MAS.³

Prikaz primera

11-letna deklica je bila sprejeta na oddelek Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani za opredelitev dolgotrajno povišane telesne temperature, bolečin v sklepih, kožnega izpuščaja, jutranje okorelosti in utrujenosti.

Pred pojavom omenjenih težav ni bila huje bolna. Obe starejši sestri sta alergični na hišni prah in sadje.

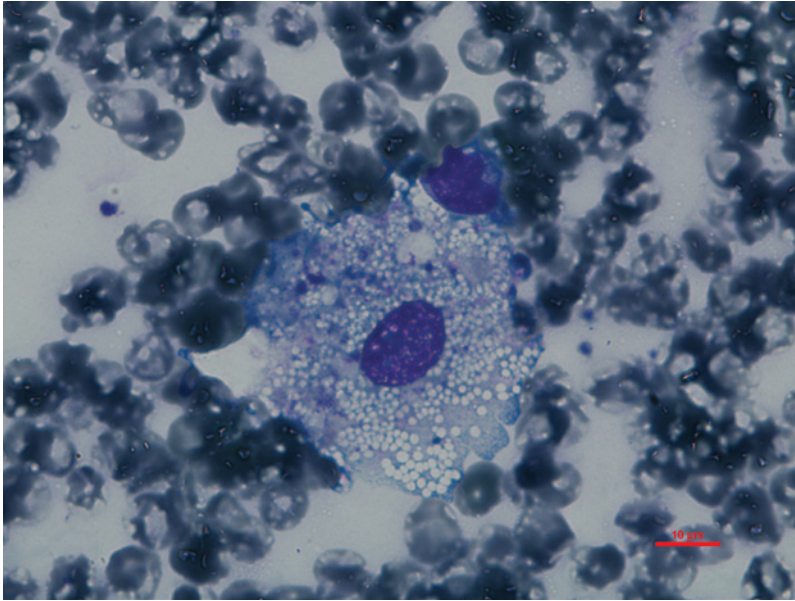
Osem mesecev pred sprejemom na naš oddelek je bila obravnavana v regionalni bolnišnici zaradi okužbe z adenovirusom in infekcijske mononukleoze. Od takrat dalje je imela proti večeru povišano telesno temperaturo, ki je brez zdravljenja čez noč izzvenela. Sprva se je temperatura pojavljala vsake 3–4 dni, nato pa vse pogosteje. 14 dni pred sprejemom je imela povišano temperaturo 38–40 °C vsak dan brez drugih znakov okužbe. En mesec in pol pred sprejemom se je pojavil generaliziran izpuščaj, ki je v nekaj dneh ob dieti brez alergogenih živil (mleko, jajca, oreščki, konzervansi, aditivi) izzvenel. En mesec pred sprejemom so se pričele pojavljati bolečine v velikih sklepih, predvsem v komolcih, kolenih in zapestjih. Najhujše so bile zjutraj. Podnevi so bile blažje. Shujšala je za 6 kg, bila je bolj utrujena in zaspana, imela je bolečine v trebuhu. Blato je bilo mehkejša konsistence.

Ob sprejemu na Pediatrično kliniko smo ob pregledu ugotavljali povečano vranico

Tabela 1: ILAR diagnostična merila sistema JIA.⁸

Artritis (ne glede na število prizadetih sklepov) + povišana telesna temperatura vsaj 14 dni + vsaj eden od naslednjih znakov:

- ▶ droben rožnat izpuščaj ob povišani telesni temperaturi,
- ▶ generalizirana limfadenopatija,
- ▶ hepatomegalija ali splenomegalija,
- ▶ serozitis.



Slika 1: Makrofagna hemfagocitoza v kostnem mozgu (makrofag s fagocitiranimi eritrociti in trombociti).

2 cm pod levim rebrnim lokom in bolečine v levem zapestju in komolcu brez znakov artritisa. V ostalem somatskem in revmatološkem statusu ni bilo odstopanj. Arthritis desnega gležnja se je pojavil en mesec po prvem sprejemu na Pediatrično kliniko. V laboratorijskih izvidih so bili povišani parametri vnetja, koncentracija feritina, jetrnih testov, D-dimer in laktatne dehidrogenaze (LDH) ter nižje število trombocitov in zmanjšana koncentracija proteinov in albu-

mina. V času zdravljenja v bolnišnici smo ugotovili tudi povišane trigliceride. Koncentracija topnega receptorja za interlevkin-2 je bila 5344 U/ml (normalna vrednost do 744 U/ml).

Opravljenе so bile številne preiskave za opredelitev okužbe, akutnih levkemij in malignih limfomov ter sistemskih bolezni vezivnega tkiva. Hemokulture, urinokulture in koprokultura so bile negativne. Z opravljenimi preiskavami nismo dokazali okužbe s streptokokom, Bartonello henselae, Bartonello quintano, citomegalovirusom, Epstein-Barrovim virusom in tuberkulozo. Quantiferon je bil neodziven. Za izključitev omenjenih malignih bolezni smo ob porastu koncentracije LDH trikrat opravili aspiracijsko biopsijo kostnega mozga pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja. Makrofagno hemfagocitozo smo našli ob prvi in drugi preiskavi (Slika 1). Aktiviranje komplemента po klasični in alternativni poti je bilo normalno, avtoprotiteles nismo dokazali (protijedrna protitelesa- ANA, protitelesa proti topnim jedrnim antigenom- anti-ENA, protitelesa proti dvojnovijačni DNK- anti-dsDNA, protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov – ANCA, revmatoidni faktor- RF).

Tabela 2: Dinamika laboratorijskih izvidov.

Čas / parameter	Ob sprejemu	16. dan	17. dan – uvedba metilprednizola	20. dan – uvedba ciklosporina	34. dan – ob odpustu	V remisiji (po 6 mesecih zdravljenja)	Ob zagonu	4. dan po uvedbi anti-IL1*
SR (mm/h)	61	59		28	65	13	49	24
CRP (mg/L)	30	60	168	22	16	<8	22	13
Hb (g/L)	113	101	100	99	117	135	115	130
L ($10^9/L$)	15,8	30,2	36,0	7,4	29,2	12,3	6,6	6,7
Tr ($10^9/L$)	236	186	146	138	444	311	254	346
AST ($\mu\text{kat/L}$)	1,69	2,22	3,29	1,91	0,50	0,39	1,28	0,86
Feritin ($\mu\text{g/L}$)	7670	11498	43489	11288	2724	28	1615	507
LDH ($\mu\text{kat/L}$)	12,29	17,21	25,18	12,40	6,37	4,59	8,53	7,18

SR – sedimentacija; CRP – C- reaktivni protein; AST – aspartat aminotransferaza; LDH- laktatna dehidrogenaza, *uvedba anakinre (rekombinantni antagonist IL1 receptorja)

Zaradi ugotovljene makrofagne hemfagocitoze v kostnem mozgu smo opravili genetsko testiranje za mutacijo v genu za perforin (PRF1). Negativen izvid izključuje eno od družinskih oblik hemfagocitne limfocitocitoze.

Ob ultrazvočni preiskavi srca je bil viden minimalni perikardialni izliv. Glede na to, da z opravljenimi preiskavami nismo dokazali okužbe, maligne ali avtoimunskih bolezni, je bil postavljen sum na SJIA z znaki MAS.

Dinamika laboratorijskih izvidov je prikazana v Tabeli 2.

Sedmi dan po sprejemu v bolnišnico je temperatura postopno upadla, parametri vnetja sprva niso naraščali. Šestnajsti dan hospitalizacije je ponovno prišlo do porasta telesne temperature, povišali so se parametri vnetja, aspartatna aminotransferaza (AST), feritin in LDH. Število trombocitov se je znižalo. V naslednjih dneh je povišana temperatura vztrajala, slabo počutje pa se je poglobljalo. Deklica je izpolnjevala merila za postavitev diagnoze MAS. Uvedena je bila pulzna terapija z metilprednizolonom, ki jo je prejela 3 zaporedne dni parenteralno. Nato je metilprednizolon prejela peroralno po shemi s postopnim nižanjem odmer-

ka. 20. dan je bil v zdravljenje uveden še ciklosporin. Ob tem zdravljenju je postopoma prišlo do upada povišane telesne temperature in parametrov vnetja, znižale so se koncentracije AST, feritina, D-dimerja in LDH, število trombocitov pa se je ponovno zvišalo. Ob odpustu je prejela metilprednizolon in ciklosporin ter podporno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke, vitamin D in dodatke kalcija. Ob sistemskem glukokortikoidnem zdravljenju so se pojavili neželeni učinki (kušingoidni videz, strije, osteopenija, povišane vrednosti maščob v krvi). Po ukinitvi zdravljenja z metilprednizolonom, ki ga je prejela skupno 9 mesecev, je prišlo do zagona SJIA z začetnimi znaki MAS. Pojavile so se bolečine v sklepih, artritis gležnjev in komolcev, občasno povišana temperatura in generaliziran makulozen izpuščaj. Sledili so porast parametrov vnetja, feritina, LDH in jetrnih testov. Deklica je pričela zdravljenje z anakinro (rekombinantni antagonist IL1 receptorja), ki blokira delovanje IL1, v odmerku 100 mg 1-krat dnevno subkutano. Že po drugem dnevu terapije so temperatura, izpuščaj in bolečine v sklepih izzveneli, laboratorijski izvidi so se postopoma normalizirali. Mati deklice se je na našem oddelku naučila podkožnega da-

Tabela 3: Preliminarna diagnostična priporočila za MAS kot zaplet SJIA.³

Laboratorijska merila

1. Znižano število trombocitov ($\leq 262 \times 10^9/L$).
2. Povišane koncentracije aspartat aminotransferaze ($> 59 U/L^*$).
3. Znižano število levkocitov ($\leq 4,0 \times 10^9/L$).
4. Hipofibrinogenemija ($\leq 2,5 g/L$).

Klinična merila

1. Nepravilno delovanje centralnega živčnega sistema (razdražljivost, motnje orientacije in zavesti, glavobol, krči, koma).
2. Krvavitve (purpura, modrice, sluznične krvavitve).
3. Hepatomegalija (≥ 3 cm pod rebrnim lokom).

Histopatološko merilo

Dokaz makrofagne hemfagocitoze v aspiratu kostnega mozga.

MAS–sindrom aktivacije makrofagov

*59 U/L = 0,98 μ kat/L

SJIA–sistemski juvenilni idiopatski artritis

Komentar k tabeli:

za postavitev diagnoze MAS morata biti prisotni vsaj dve ali več laboratorijskih meril ali vsaj dve ali več kliničnih meril in/ali laboratorijskih meril;

aspirat kostnega mozga za dokaz hemfagocitoze je potreben le v nejasnih primerih;

navedena merila so uporabna le pri bolnikih z aktivno obliko SJIA;

laboratorijske vrednosti so navedene zgolj za orientacijo;

klinična merila so verjetno bolj kot diagnostična uporabna kot klasifikacijska merila, saj se pojavijo pozno v poteku bolezni in imajo pri zgodnji razpoznavi sindroma omejeno vrednost.

janja zdravila, ki ga je deklica nato dobivala doma. Ob odpustu je nadaljevala tudi zdravljenje s ciklosporinom. Trenutno SJIA pri deklici ob terapiji z anakinro, ki jo prejema od februarja 2013 dalje, miruje. Deklica težav nima in obiskuje pouk.

Razpravljanje

MAS je lahko življenje ogrožajoč zaplet. Smrtnost je tudi do 22 %. Pojavi se pri 5–8 % otrok s SJIA.³⁻⁵ Pestra klinična in laboratorijska slika v odsotnosti validiranih diagnostičnih meril otežuje hitro in zgodnjo prepoznavo.⁵ Trenutno uporabljamo preliminarna diagnostična priporočila za MAS kot zaplet SJIA, ki so bila objavljena leta 2005 (Tabela 3).³ Preliminarna merila za MAS kot zaplet SJIA niso tako stroga kot merila za postavitev diagnoze HLH in zato dopuščajo postavitev diagnoze MAS že zgodaj v poteku bolezni. Ker je pomembno, da MAS čimprej ugotovimo in ustrezno zdravimo, upoštevamo za postavitev diagnoze ta merila.³

Za določitev natančnejših in ustrežnejših diagnostičnih meril MAS kot zapleta SJIA potekajo nadaljne raziskave.⁹ Glavne klinič-

ne in laboratorijske značilnosti pri MAS in akutnem zagonu SJIA so povzete v Tabeli 4.

Naša bolnica je izpolnjevala merila za postavitev diagnoze SJIA (arthritis, povišana telesna temperatura več kot 14 dni, prehodni makulozen izpuščaj ob povišani telesni temperaturi, splenomegalija in perikardialni izliv). Za MAS kot zaplet SJIA, ki se je pojavil v poteku bolezni, je izpolnjevala naslednji laboratorijski merili: znižano število trombocitov in povišana koncentracija AST. V aspiratu kostnega mozga smo dvakrat dokazali makrofagno hemfagocitozo. Z opravljenimi preiskavami nismo dokazali maligne bolezni kostnega mozga kot možni vzrok MAS. Avtoprotitelesa, ki se pojavijo pri sistemskih avtoimunskih boleznih, kot je sistemski lupus eritematosus (SLE), niso bila prisotna. Mikrobiološke preiskave so bile negativne.

Opravili smo tudi genetsko testiranje za eno od družinskih oblik hemfagocitne limfohistiocitoze (FHL-2). V genu za perforin (PRF1) nismo našli mutacij. Mutacije v genu PRF1 predstavljajo 20–40 % primerov družinske oblike hemfagocitne limfohistiocitoze.

Tabela 4: Glavne klinične in laboratorijske značilnosti pri sindromu aktiviranja makrofagov (MAS) in akutnem zagonu sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa (SJIA).

Značilnost	MAS	SJIA
temperatura	perzistentna	intermitentna
kožni izpuščaj	petehije, ekhimoze	rožnat, makulozen
hepatosplenomegalija	prisotna	prisotna
limfadenopatija	generalizirana	generalizirana
motnje zavesti	pogosto prisotne	odsotne
levkociti	nevtropenija	levkocitoza
trombociti	relativno ali absolutno znižani	povišani
fibrinogen	znižan	povišan
jetrni encimi	povišani	normalen ali blago povišani
aPTČ	podaljšan	normalen
komplement (C3)	normalen	povišan
LDH	močno povišana	normalna
feritin	močno povišan	normalen
trigliceridi	povišani	normalen
sedimentacija	nagel padec vrednosti	povišana

citoze FHL (*angl.* familial hemophagocytic lymphohistiocytosis).¹⁰

Ker je MAS po klinični in laboratorijski sliki podoben hemfagocitni limfohistiocitozi (HLH), mnogi kliniki uporabljajo v praksi diagnostična merila za HLH.^{3,11,12} Z upoštevanjem teh meril je naša bolnica izpolnjevala tudi merila za HLH (povišana telesna temperatura, splenomegalija, hipertrigliceridemija, dokaz hemfagocitoze v kostnem mozgu, odsotnost maligne bolezni, povišana raven feritina in topnega receptorja za IL-2).

MAS je lahko tudi zaplet okužbe. V povezavi z MAS so bile opisane okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV), citomegalovirusom (CMV), varičela zoster virusom (VZV) in adenovirusom.^{13,14} Naša bolnica je imela protitelesa IgG proti EBV in VZV. Obe okužbi je prebolela v preteklosti.

Po postavitvi diagnoze je potrebno hitro in ustrezno zdravljenje. Za zdravljenje MAS kot zapleta SJIA trenutno ni sprejetih smernic. Kot osnova nam služi protokol zdravljenja HLH-2004, po katerem pričnemo zdravljenje z deksametazonom, ciklosporinom in etopozidom.¹² Pri večini bolnikov z MAS v sklopu SJIA lahko dosežemo remisijo z glukokortikoidom (metilprednizolon ali deksametazon) in ciklosporinom. Ob prvem zagonu MAS sta bila metilprednizolon in ciklosporin uspešna tudi pri naši bolnici, vendar so se med zdravljenjem pojavili neželeni učinki zdravil. Bolnica je postala kušingoidnega izgleda s centripetalnim nabiranjem maščobnega tkiva, pojavila se je osteopenija in strije. Po postopni ukinitvi zdravljenja z glukokortikoidom je prišlo do ponovnega zagona MAS. Pri trdovratnih primerih, kjer pride do novih zagonov MAS,

je potrebna uvedba dodatnega zdravljenja, kjer prihaja v poštev možnost zdravljenja z biološkimi zdravili (intravenski imunoglobulini, blokatorji faktorja tumorske nekroze alfa, blokatorji interlevkina 1). Glede na patogenezo bolezni prihaja izmed bioloških zdravil najbolj v poštev zdravljenje, ki zavira delovanje vnetnega citokina interlevkina 1 – z anakinro, ki je bila uspešna tudi pri naši bolnici.^{11,15,16} Nevarnost zdravljenja z etopozidom je pancitopenija in možnost pojava sekundarnih malignih bolezni.¹⁵

Trenutno je SJIA pri naši bolnici ob zdravljenju z anakinro in ciklosporinom umirjena. Glukokortikoidnega zdravljenja ob drugem zagonu MAS nismo uvajali.

Zaključek

MAS je resen in lahko življenje ogrožajoč zaplet SJIA. Pomembno je postaviti klinični sum in zgodaj uvesti imunosupresivno zdravljenje. Pojavi se lahko tudi kot začetni klinični znak SJIA, kar dodatno otežuje postavitev pravilne diagnoze. Zakaj pride do ponovnih zagonov bolezni pri posameznih bolnikih, ni znano, zato ponovnih zagonov ne moremo napovedati.

Zahvala

V poteku diagnostike so sodelovali Tina Vesel, dr. med, Meta Accetto, dr. med., asist. mag. Marko Pokorn, dr. med, doc. dr. Janez Jazbec, dr. med., asist. mag. Lidija Kitanovski, dr. med., in drugi zdravniki Pediatrične klinike, otroškega oddelka Infekcijske klinike ter zdravniki otroškega oddelka slovenjegraške bolnišnice. Vsem se za sodelovanje zahvaljujemo.

Literatura

- Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14: 548–52.
- Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 15.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005; 146: 598–604.
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1133–8.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 421–6.
- Kakkar N, Vasishta RK, Banerjee AK, Marwaha RK, Thapa BR. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: an autopsy study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2003; 22: 229–42.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767–78.

8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31: 390–2.
9. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38: 764–8.
10. Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Söderhäll C, Samuelsson A, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 590–7.
11. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012; 13: 289–98.
12. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48: 124–31.
13. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 1285–92.
14. Avčin T, Tse SML, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr.* 2006; 148: 683–6.
15. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J.* 2012; 42: 1358–62.
16. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens E, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 417–9.