

Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus

Zespół hemofagocytny w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Agata Liszewska¹, Ewa Robak¹, Małgorzata Bernacka¹, Anna Woźniacka¹, Jarosław Bogaczewicz¹, Krzysztof Chojnowski²

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Blood Coagulation Disorders, Medical University of Lodz, Poland

¹Katedra Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 302–309

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86913>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Agata Liszewska
Katedra Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
pl. J. Hallera 1/6
90-647 Łódź
tel.: +48 42 6867981
e-mail: agata.liszewska@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. A hemophagocytic syndrome is a life-threatening disorder, which develops as a result of the activation of macrophages. It may be divided into two distinct types. A primary hemophagocytic syndrome is caused by genetic mutations while secondary may occur in the course of infections, malignancies, or autoimmune disorders. When constituting a complication of autoimmune diseases, the hemophagocytic syndrome is commonly referred to as macrophage activation syndrome.

Objective. We report a case of secondary hemophagocytic syndrome in the course of systemic lupus erythematosus to draw attention to this condition, which may often be under-diagnosed in patients with autoimmune disorders.

Case report. A 27-year-old woman was admitted to the Department of Dermatology with symptoms resembling an exacerbation of systemic lupus erythematosus. The hemophagocytic syndrome was diagnosed by clinical manifestation, i.e., fever, hemophagocytosis in bone marrow aspirate, neutropenia, increased ferritin level, and hypertriglyceridemia.

Conclusions. Hemophagocytic syndrome should be taken into consideration in systemic lupus erythematosus patients as it can mimic an acute flare of the disease.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Zespół hemofagocytny jest zagrażającą życiu chorobą, która rozwija się w następstwie aktywacji makrofagów. Istnieją dwa typy tego schorzenia. Przyczyną pierwotnego zespołu hemofagocytnego są mutacje genetyczne, natomiast wtórny zespół hemofagocytny może wystąpić w przebiegu zakażeń, nowotworów złośliwych lub schorzeń autoimmunologicznych. W ostatnim wymienionym przypadku zespół hemofagocytny określany jest często mianem zespołu aktywacji makrofagów.

Cel pracy. Przedstawiono przypadek wtórnego zespołu hemofagocytnego w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, aby zwrócić uwagę na to powikłanie, które często pozostaje nierozpoznane u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi.

Opis przypadku. Dwudziestosiedmioletnia kobieta została przyjęta do Kliniki Dermatologii z objawami wskazującymi na zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego. Zespół hemofagocytny rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego – gorączki, hemofagocytozy w aspiracie szpiku kostnego, neutropenii, podwyższonego stężenia ferrytyny i hipertriglicydemii.

Wnioski. U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym należy brać pod uwagę rozpoznanie zespołu hemofagocytnego, ponieważ może on naśladować ostry rzut choroby.

Key words: systemic lupus erythematosus, hemophagocytic syndrome, macrophage activation syndrome, hemophagocytosis.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemofagocytny, zespół aktywacji makrofagów, hemofagocytoza.

INTRODUCTION

Hemophagocytic syndrome (HPS), also referred to as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a life-threatening disorder that develops as a result of the activation of macrophages [1]. In most cases, its course is severe, with a high fatality rate. If appropriate treatment is not undertaken, complications of pancytopenia may lead to death [2].

Hemophagocytic syndrome may be divided into two distinct types. Primary, i.e., inherited HPS is caused by mutations in critical genes involved in the perforin-granzyme cytotoxic pathway, while acquired, i.e., secondary or reactive HPS may occur in the course of infections, malignancies, and autoimmune disorders [1]. When constituting a severe complication of autoimmune diseases, HPS is commonly referred to as macrophage activation syndrome (MAS), and sometimes this term is used synonymously with acquired HLH regardless of its cause [3]. Hemophagocytic syndrome is diagnosed when at least 5 of the following 8 criteria are present: (1) fever, (2) splenomegaly, (3) cytopenia affecting two or three lineages of peripheral blood (hemoglobin < 90 g/l; PLT $< 100 \times 10^9$ /l, neutrophils $< 1.0 \times 10^9$ /l), (4) hypertriglyceridemia (fasting triglycerides > 3.0 mmol/l) and/or hypofibrinogenemia (1.5 g/l), (5) hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph node, (6) low or absent NK cell activity, (7) hyperferritinemia (> 500 μ g/l), (8) elevated level of soluble CD 25 (i.e. IL-2 receptor) ≥ 2400 U/ml [4, 5].

The clinical manifestation of HPS reflects the nature of its pathogenesis [2]. The release of large amounts of inflammatory cytokines results in fever, cytopenia, and hypertriglyceridemia. Hepatosplenomegaly, increased liver enzymes, hyperferritinemia, and elevation of sCD25 are consequences of organ infiltration of activated lymphocytes and macrophages.

WPROWADZENIE

Zespół hemofagocytny (*hemophagocytic syndrome* – HPS), zwany również limfohistiocytosą hemofagocytną (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH), jest zagrażającym życiu zaburzeniem wynikającym z aktywacji makrofagów [1]. W większości przypadków przebieg HPS jest ciężki, z wysoką śmiertelnością. Przy braku odpowiedniego leczenia powikłania spowodowane pancytopenią mogą prowadzić do zgonu pacjenta [2].

Istnieją dwa typy HPS. Pierwotny (uwarunkowany genetycznie) HPS wywołują mutacje w obrębie kluczowych genów uczestniczących w szlaku cytotoksycznym perforyny-granzymów, natomiast wtórny (nabyty, reaktywny) HPS może się rozwijać w przebiegu zakażeń, nowotworów złośliwych lub schorzeń autoimmunologicznych [1]. Gdy HPS stanowi poważne powikłanie chorób autoimmunologicznych, powszechnie określa się go mianem zespołu aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome* – MAS). Termin ten jest niekiedy stosowany zamiennie z HLH, niezależnie od jej przyczyny [3]. Rozpoznanie HPS wymaga spełnienia co najmniej 5 spośród 8 następujących kryteriów diagnostycznych: (1) gorączka, (2) splenomegalia, (3) cytopenia w zakresie 2 lub 3 linii komórkowych krwi obwodowej (hemoglobina < 90 g/l, płytki krwi $< 100 \times 10^9$ /l, neutrofile $< 1,0 \times 10^9$ /l), (4) hipertriglicydemia (triglicerydy na czczo $> 3,0$ mmol/l) i/lub hipofibrinogenemia (1,5 g/l), (5) hemofagocytoza w szpiku kostnym, śledzionie lub węzłach chłonnych, (6) niska aktywność lub brak aktywności komórek NK, (7) hiperferrytynemia (> 500 μ g/l), (8) podwyższony poziom rozpuszczalnego CD 25 (receptora dla IL-2) ≥ 2400 U/ml [4, 5].

Objawy kliniczne HPS odzwierciedlają patogenezę schorzenia [2]. Uwalnianie dużych ilości cytokin zapalnych wywołuje gorączkę, cytopenię i hipertriglicydemię. Powiększenie wątroby i śledziony, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperferrytynemia

Hemophagocytosis contributes to pancytopenia [6]. These signs may mimic an exacerbation of SLE, as may the clinical pictures of infections and adverse drug reactions. Observations of lupus-associated HPS are sparse, and early recognition of HPS may be difficult. Nevertheless, HPS appears to be an under-recognized complication of systemic lupus erythematosus (SLE) [7].

OBJECTIVE

We report a challenging case of secondary HPS seen in the course of SLE to draw attention to this severe condition, which may often be under-diagnosed in patients with autoimmune connective tissue disorders.

CASE REPORT

A 27-year-old female patient with SLE was admitted to our hospital because of malaise, fever, malar rash, disseminated papulo-macular rash, typical skin lesions for acute cutaneous lupus erythematosus, located on the trunk and arthralgia of the knee and elbow joints. The symptoms had been getting worse for 1 month. She had been diagnosed with SLE eleven years before by malar rash, photosensitivity, leucopenia, arthralgia, positive antinuclear antibodies (ANA), and anti-dsDNA antibodies. Before admission, she had been on a stable dose of prednisone (15 mg daily) and hydroxychloroquine (200 mg twice a day) for 6 months.

On admission, the patient was febrile (peaking up to 38°C). Normal (vesicular) breathing sounds were found on auscultation. Abdominal ultrasonography was not remarkable, and the spleen was not enlarged. Complete blood count revealed leucopenia $0.8 \times 10^9/l$ and neutropenia $0.23 \times 10^9/l$ with no other relevant deviations. Red blood cells were $4.46 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 116 g/l, hematocrit 36.2%, MCV 81.2 fl, MCH 26.0 pg, MCHC 32.0 g/dl, platelets (PLT) $154 \times 10^9/l$, lymphocytes: $0.36 \times 10^9/l$, 45.0%, monocytes $0.2 \times 10^9/l$, 25.0%, eosinophils $0.00 \times 10^9/l$, 0%, basophils $0.01 \times 10^9/l$, 1.3%. Fibrinogen was normal 258 mg/dl (normal range: 200–400 mg/dl). D-dimers were slightly elevated: 2.04 µg/ml (NR < 0.5 µg/ml). Urine analysis was not remarkable. In the biochemical analysis, C-reactive protein (2.45 mg/l (NR < 5.0 mg/dl)), urea, creatinine, protein, sodium, potassium, uric acid, prothrombin time and activated partial thromboplastin time (APTT) were also normal.

A lupus activity assessment revealed that the complement component 3 (C3) level was low: C3 0.39 g/l (NR 0.75–1.4 g/l), complement component 4 (C4) 0.04 g/l (NR 0.09–0.36 g/l). Immunological tests

i podwyższony poziom sCD25 są skutkiem naciekania narządów przez aktywowane limfocyty i makrofagi. Hemofagocytoza przyczynia się do rozwoju pancytopenii [6]. Objawy te mogą naśladować zaostrzenie SLE, a także obraz kliniczny zakażeń i niepożądanych działań leków. Zespół hemofagocytozarny w przebiegu tocznia jest obserwowany rzadko, a jego wczesne rozpoznanie może być trudne. Wydaje się jednak, że HPS jest niedostatecznie często rozpoznawanym powikłaniem tocznia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE) [7].

CEL PRACY

Przedstawiono trudny przypadek wtórnego HPS w przebiegu SLE, aby zwrócić uwagę na to ciężkie schorzenie, które często pozostaje nierozpoznane u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej.

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestosiedmioletnia kobieta z SLE została przyjęta do Kliniki autorów z powodu złego samopoczucia, gorączki, rumienia w kształcie motyla na twarzy, rozsianej osutki plamisto-grudkowej, zmian skórnych typowych dla ostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego umiejscowionych na tułowiu oraz dolegliwości bólowych stawów kolanowych i łokciowych. Objawy te nasiliły się w czasie miesiąca poprzedzającego przyjęcie. Jedenaście lat wcześniej u pacjentki rozpoznano SLE na podstawie rumienia w kształcie motyla na twarzy, nadwrażliwości na światło, leukopenii, bólu stawów oraz obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i przeciwciał anty-dsDNA w surowicy. Przed przyjęciem do Kliniki pacjentka przyjmowała prednizon (15 mg/dobę) i hydroksychlorochinę (200 mg dwa razy na dobę) przez 6 miesięcy.

Przy przyjęciu chora gorączkowała (maksymalna temperatura ciała wynosiła 38°C). Osluchowo stwierdzono prawidłowy szmer płucny. Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej nie wykazało powiększenia śledziony ani innych nieprawidłowości. W badaniu morfologicznym krwi stwierdzono leukopenię $0,8 \times 10^9/l$ i neutropenię $0,23 \times 10^9/l$ bez innych istotnych odchyżeń od normy. Wyniki były następujące: czerwone krwinki $4,46 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 116 g/l, hematokryt 36,2%, MCV 81,2 fl, MCH 26,0 pg, MCHC 32,0 g/dl, płytki krwi $154 \times 10^9/l$, limfocyty $0,36 \times 10^9/l$ (45,0%), monocyty $0,2 \times 10^9/l$ (25,0%), eozynofile $0,00 \times 10^9/l$ (0%), bazofile $0,01 \times 10^9/l$ (1,3%). Poziom fibrynogeny był prawidłowy – 258 mg/dl (norma: 200–400 mg/dl). Stężenie D-dimerów było nieznacznie podwyższone – 2,04 µg/ml (norma: < 0,5 µg/ml). Badanie moczu nie wykazało odchyżeń od stanu prawidłowego. W analizie biochemicznej stężenie białka C-reaktywnego

also revealed the presence of anti-dsDNA antibodies, anti-histone, anti-nucleosome, anti-SSA (60 kDa), anti-Ro-52, anti- β 2 glycoprotein IgM, and anti-cardiolipin IgM. The results were indicative of an exacerbation of SLE. To exclude sepsis, the procalcitonin level, a marker of severe sepsis, was measured. However, procalcitonin turned out to be within normal limits: 0.12 ng/ml (NR 0–0.5).

Therefore, the clinical picture resembled an exacerbation of SLE. However, liver function tests revealed elevated levels of alanine aminotransferase (ALT) 134 U/l (NR < 40 U/l), aspartate aminotransferase (AST) 286 U/l (NR < 38 U/l) and γ -glutamyltransferase (GGTP) 212 U/l (NR 5–39 U/l). Hepatitis B surface antigen (HBs-Ag) was also found to be negative, and anti-HCV antibodies were not present. Lipid profile and ferritin level tests were performed to check the risk of fatty liver disease or hemochromatosis. They revealed elevated levels of triglycerides: 444 mg/dl (NR < 180 mg/dl) and ferritin concentration: 3175 ng/ml (NR 13–150 mg/dl).

As the patient had a fever, arthralgia, and neutropenia, which are not characteristic features of iron overload, and no signs of diabetes, which can be associated with hemochromatosis, this diagnosis was ruled out. The symptoms were also inconsistent with fatty liver disease. Of the laboratory parameters, leucopenia, neutropenia, hypertriglyceridemia, and hyperferritinemia remained for further evaluation. Leucopenia is one of the common manifestations of lupus. Although cyclophosphamide and azathioprine are also potential causes, the patient had been on stable doses of prednisone and hydroxychloroquine, which do not present such toxicities. To determine the source of the neutropenia, bone marrow aspiration (BMA) was ordered. This analysis revealed hemophagocytosis to be responsible. Bone marrow aspirate smear with May-Grunwald-Giemsa stain was characterized by a large cell conglomerate consisting of activated macrophages showing hemophagocytosis of erythroblasts and myeloid cells (figs. 1 A, B).

By clinical manifestation, i.e., fever, hemophagocytosis revealed in BMA, neutropenia, increased ferritin level, and hypertriglyceridemia, the hemophagocytic syndrome was finally diagnosed and therapy with methylprednisolone, 500 mg daily, for three days and then prednisone, 30 mg daily, was ordered. Cyclosporine A, 150 mg daily for 5 days and then 100 mg daily, was introduced simultaneously with glucocorticoid treatment. The fever resolved in 6 days and similarly the skin lesions. Blood parameters improved in 10 days: white blood cells count (WBC) was $4.34 \times 10^9/l$, and neutrocytes $2.98 \times 10^9/l$, 68.7%. However, the patient experienced headaches during the administration

(2,45 mg/l (norma < 5,0 mg/dl)), mocznika, kreatyniny, białka, sodu, potasu i kwasu moczowego, a także czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) mieściły się w zakresie normy.

Ocena aktywności tocznia wykazała niski poziom składników układu dopełniacza – C3 0,39 g/l (norma: 0,75–1,4 g/l) oraz C4 0,04 g/l (norma: 0,09–0,36 g/l). W badaniach immunologicznych stwierdzono obecność przeciwciał anti-dsDNA, antyhistonowych, antynukleosomowych, anti-SSA (60 kDa), anti-Ro-52, a także przeciwciał w klasie IgM skierowanych przeciwko glikoproteinie β 2 i w klasie IgM przeciwko kardiolipinie. Wyniki te mogłyby wskazywać zaostrzenie SLE. Aby wykluczyć sepsę, oznaczono stężenie prokalcytoniny (wskaźnika ciężkiej sepsy), jednak nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego – 0,12 ng/ml (norma: 0–0,5).

Obraz kliniczny odpowiadał zaostrzeniu SLE. Próby wątrobowe wykazały jednak podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) 134 U/l (norma: < 40 U/l), aminotransferazy asparaginianowej (AST) 286 U/l (norma: < 38 U/l) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) 212 U/l (norma: 5–39 U/l). Nie wykazano obecności antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs-ag) ani przeciwciał anti-HCV. W celu określenia ryzyka rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby lub hemochromatozy wykonano lipidogram i oznaczono stężenie ferrytyny. Stwierdzono zwiększone stężenie triglicerydów 444 mg/dl (norma: < 180 mg/dl) oraz zwiększone stężenie ferrytyny 3175 ng/ml (norma: 13–150 mg/dl).

Ponieważ u pacjentki występowały gorączka, bóle stawów i neutropenia, które nie są objawami charakterystycznymi dla nadmiernego gromadzenia się żelaza, a także nie stwierdzono objawów cukrzycy, które mogą występować w przebiegu hemochromatozy, to rozpoznanie zostało wykluczone. Obecne u pacjentki objawy nie wskazywały także na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Spośród parametrów laboratoryjnych dalszej ocenie poddano leukopenię, neutropenię, hipertriglicerydemię i hiperferrytynemię. Leukopenia jest częstym objawem tocznia. Jej przyczyną może być także stosowanie cyklofosfamidu i azatiopryny, jednak opisywana pacjentka regularnie przyjmowała jedynie prednizon i hydroksychlorochinę, które nie mają takich działań niepożądanych. Aby określić przyczynę neutropenii, zlecono wykonanie biopsji szpiku kostnego. Na podstawie jej analizy ustalono, że odpowiedzialnym czynnikiem była hemofagocytoza. W rozmazie aspiratu szpiku kostnego z barwieniem metodą Maya-Grünwalda-Giemsy stwierdzono duże skupisko komórek złożone z aktywowanych makrofagów wykazujących hemofagocytozę erythroblastów i komórek mieloidalnych (ryc. 1 A i B).

Ostatecznie – na podstawie objawów klinicznych obejmujących gorączkę, hemofagocytozę potwierdzoną w aspiracie szpiku kostnego, neutropenię, pod-

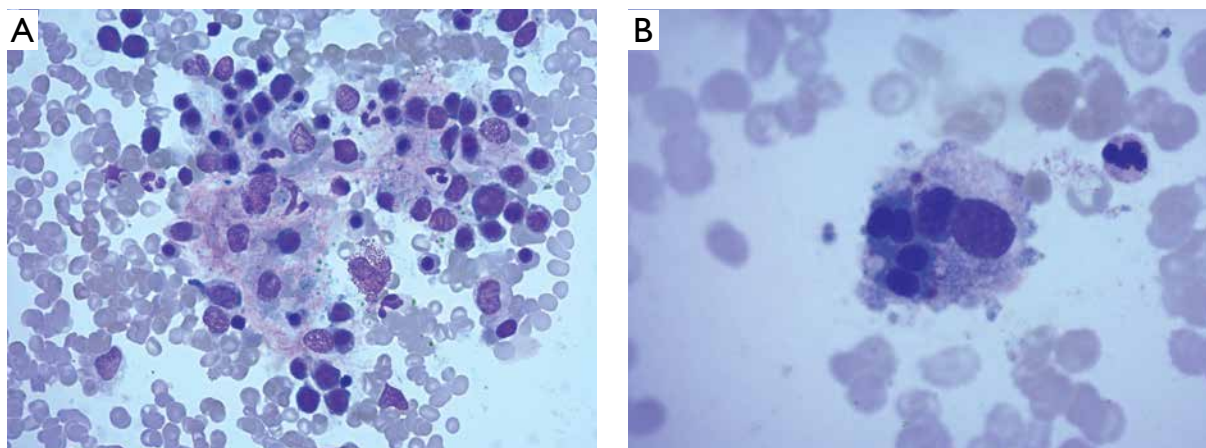


Figure 1. Bone marrow aspirate smears. May-Grünwald-Giemsa stain, lower **A** (40×) and higher **B** (100×) magnification. **A** – The centrally placed large cell conglomerate consists of activated macrophages showing hemophagocytosis of erythroblasts and myeloid cells. **B** – The centrally placed macrophage presents phagocytosis of erythroblasts and myeloid cells

Rycina 1. Rozmazy aspiratu szpiku kostnego. Barwienie metodą Maya-Grünwalda-Giemsy, mniejsze **A** (40×) i większe **B** (100×) powiększenie. **A** – Centralnie umiejscowione duże skupisko komórek złożone z aktywowanych makrofagów wykazujących hemofagocytozę erytroblastów i komórek mieloidalnych. **B** – Centralnie umiejscowiony makrofag z fagocytozą erytroblastów i komórek mieloidalnych

of cyclosporine A. Computed tomography angiography of the head was not remarkable. Hence, an intolerance reaction to the drug was suspected, and cyclosporine was discontinued on the tenth hospital day. During hospitalization, abdominal pain developed; *Clostridium difficile* toxin A/B was identified in a stool test. Pseudomembranous colitis was diagnosed. Metronidazole, ceftazidime, amikacin, and fluconazole were administered. On the nineteenth day the patient's laboratory tests improved: WBC $8.21 \times 10^9/l$, RBC $4.0 \times 10^{12}/l$, hematocrit 32.0%, PLT $28 \times 10^9/l$, neutrocytes $5.67 \times 10^9/l$, 69.1%, lymphocytes $1.21 \times 10^9/l$, 14.7%, monocytes $1.33 \times 10^9/l$, and CRP, ALT, AST, urea, creatinine, sodium, potassium, and uric acid were within proper limits. After 21 days of therapy, the patient was discharged from the hospital with full recovery and recommended to continue 30 mg of prednisone daily.

DISCUSSION

Rheumatic disease-associated HPS represents impairment in lymphocyte cytotoxicity triggered by various agents. Enhanced activation and proliferation of T-lymphocytes and macrophages accompanied by the production of proinflammatory cytokines elicit the clinical manifestation of HPS. The frequency of SLE-associated HPS is low and was reported in 1.5% of adult Korean patients with SLE [6]. It is usually characterized by fever, cytopenia, elevated liver enzymes, and increased ferritin and triglyceride levels [8]. The recognition of HPS related to SLE is sometimes difficult as it may imitate the clinical features of an acute flare of lupus or be confused with infection [8]. However,

wyższe stężenie ferrytyny oraz hipertriglicydemie – ustalono rozpoznanie HPS. Wprowadzono leczenie metyloprednizolonem w dawce dobowej 500 mg dożylnie przez 3 dni, a następnie prednizonem w dawce dobowej 30 mg. Jednocześnie z glikokortykosteroidami zastosowano cyklosporynę A w dawce dobowej 150 mg przez 5 dni, a następnie w dawce dobowej 100 mg. Gorączka ustąpiła po 6 dniach – podobnie jak zmiany skórne. Po 10 dniach uległy poprawie wyniki badań krwi: białe krwinki $4,34 \times 10^9/l$, neutrocyty $2,98 \times 10^9/l$ (68,7%). Podczas leczenia cyklosporyną u pacjentki wystąpiły bóle głowy. W badaniu angio-TK nie wykazano odchyżeń od stanu prawidłowego. Na tej podstawie wysunięto podejrzenie nietolerancji leku i w 10. dniu hospitalizacji odstawiono cyklosporynę. Podczas leczenia szpitalnego wystąpiły również bóle brzucha – w badaniu kału stwierdzono obecność toksyny A/B *Clostridium difficile*. Rozpoznano rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zastosowano metronidazol, ceftazydim, amikacynę i flukonazol. W 19. dniu hospitalizacji wyniki badań laboratoryjnych pacjentki uległy poprawie: białe krwinki $8,21 \times 10^9/l$, czerwone krwinki $4,0 \times 10^{12}/l$, hematokryt 32,0%, płytki krwi $28 \times 10^9/l$, neutrocyty $5,67 \times 10^9/l$ (69,1%), limfocyty $1,21 \times 10^9/l$ (14,7%), monocyty $1,33 \times 10^9/l$. Stężenia CRP, ALT, AST, mocznika, kreatyniny, sodu, potasu i kwasu moczowy mieściły się w zakresie normy. Po 21 dniach terapii zakończonej pełnym wyleczeniem pacjentkę wypisano z Kliniki z zaleceniem dalszego przyjmowania prednizonu w dawce 30 mg/dobę.

DYSKUSJA

Zespół hemofagocytarny występujący w przebiegu choroby reumatycznej jest przykładem zaburzenia cy-

infection is also known to be a common trigger of HPS. Therefore, the differentiation of HPS from infection or exacerbation of lupus is essential for an early and appropriate therapeutic approach. The treatment of HPS should be intensive from the beginning to obtain a full recovery and limit fatality [2]. The SLE-related HPS most frequently occurs at the onset of lupus, especially in children [9]. Reactive HPS may be a primary manifestation of acute SLE [9]. In one review of HPS in juvenile SLE, such clinical features as fever and increased ferritin were recorded in all patients, and most patients were found to be positive for anti-dsDNA antibodies and had a low C3 level. These data suggest that the syndrome develops most frequently when the SLE is active and only occasionally in a remission phase [8].

In our patient, fever and neutropenia were predominant clinical features of HPS. From previous reports, the patient was seen to have anti-dsDNA antibodies present and a low C3 level. However, the possibility of infection needed to be ruled out. Contagions associated with the hemophagocytic syndrome are herpes viruses such as Epstein-Barr virus, HIV, influenza, parvovirus, and hepatitis viruses, as well as bacteria, including mycobacteria and spirochetes [10]. In patients living in endemic areas of visceral leishmaniasis, appropriate differential diagnosis between HPS related to SLE and HPS triggered by the infection is critical. Intense immunosuppression may transform visceral leishmaniasis in the case of rapidly progressive disease [10]. Also, some clinical signs and symptoms of HPS develop later during the disease course, thus making a correct diagnosis more difficult. In the case of the patient presented herein, an infectious cause of HPS was excluded. However, during hospitalization, pseudomembranous colitis was diagnosed. Metronidazole, ceftazidime, amikacin, and fluconazole were administered with good efficacy. Thus, based on clinical features such as fever, agranulocytosis, increased ferritin, hypertriglyceridemia, and hemophagocytosis in bone marrow aspiration, SLE-related HPS was diagnosed.

It should be emphasized that the number of hemophagocytes in the initial bone marrow aspirate is often low and variable, confirming that BMA lacking hemophagocytosis does not rule out a diagnosis of HPS [11]. The presence of hemophagocytosis in BMA represents only one out of eight criteria needed for the determination of HPS [11]. Therefore, the occurrence of clinical findings such as unexplained fever and cytopenia associated with hyperferritinemia in a patient with SLE should raise suspicion of HPS [12]. Since the hemophagocytic syndrome is a highly fatal disease, the ap-

totoksyczności limfocytów, które może być wywołane przez różne czynniki. Wzmocniona aktywacja i proliferacja limfocytów T i makrofagów, którym towarzyszy wytwarzanie cytokin prozapalnych, skutkuje wystąpieniem objawów klinicznych HPS. Częstość występowania HPS w przebiegu SLE jest mała. W jednym z badań diagnoza dotyczyła 1,5% populacji dorosłych Koreańczyków chorujących na SLE [6]. Zespół zazwyczaj objawia się gorączką, cytopenią, podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych, ferrytyny i triglicerydów [8]. Rozpoznanie HPS w przebiegu SLE jest trudne, ponieważ schorzenie może naśladować objawy kliniczne zaostrzenia tocznia albo zakażenia [8]. Potwierdzono, że zakażenie jest częstym czynnikiem wyzwalającym HPS. Z tego względu różnicowanie HPS z zakażeniem lub zaostrzeniem tocznia ma istotne znaczenie dla wdrożenia prawidłowego postępowania terapeutycznego odpowiednio wcześniej. Aby osiągnąć pełne wyleczenie HPS i ograniczyć śmiertelność, należy wdrożyć intensywne leczenie od początku choroby [2]. Zespół hemofagocyтары będący powikłaniem SLE zwłaszcza u dzieci najczęściej pojawia się tuż po zachorowaniu na tocznię [9]. Reaktywny HPS może być pierwszym objawem ostrego SLE [9]. W jednej z prac przeglądowych dotyczących HPS w przebiegu młodzieńczej postaci SLE u wszystkich pacjentów występowały takie objawy kliniczne, jak gorączka i podwyższone stężenie ferrytyny. Ponadto u większości pacjentów wykazano obecność przeciwciał anti-dsDNA i niski poziom C3. Dane te sugerują, że zespół rozwija się najczęściej w aktywnej fazie SLE, a jedynie sporadycznie w okresie remisji [8].

U przedstawionej pacjentki dominującymi objawami klinicznymi HPS były gorączka i neutropenia. Wyniki badań przeprowadzonych w przeszłości wskazywały na obecność przeciwciał anti-dsDNA i niskiego poziomu C3 w surowicy. Niemniej należało wykluczyć infekcyjną przyczynę stanu chorej. Czynniki zakaźne związane z HPS obejmują grupę wirusów opryszczki, m.in. wirus Epsteina-Barr, a także wirus HIV, wirus grypy, parwovirusy, wirusy zapalenia wątroby, a ponadto bakterie, w tym prątki i krętki [10]. U pacjentów zamieszkujących tereny endemicznego występowania postaci trzewnej leishmaniozy ogromne znaczenie ma odpowiednia diagnostyka różnicowa pomiędzy HPS w przebiegu SLE i HPS w przebiegu zakażenia. Intensywna immunosupresja może skutkować przekształceniem trzewnej postaci leishmaniozy w szybko postępującą chorobę [10]. Ponadto niektóre kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe HPS rozwijają się w późniejszym etapie schorzenia, co utrudnia prawidłowe rozpoznanie. U pacjentki opisaney w artykule wykluczono zakaźną przyczynę HPS. W trakcie hospitalizacji rozpoznano jednak rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Zastosowano leczenie metronidazolem, ceftazydymem, amikacyną i flukonazolem – z dobrym skutkiem. Na podstawie obrazu klinicznego obejmującego gorączkę, agranulo-

appropriate therapy life-saving [10]. Treatment of SLE-related HPS is based on the administration of corticosteroids [8]. In SLE patients with corticosteroid-resistant HPS, cyclosporine may be useful [8]. Other therapeutic management for HPS includes intravenous immunoglobulins, plasma exchange, cyclophosphamide, methotrexate, etoposide, rituximab, infliximab, etanercept, and G-CSF [8, 11, 13]. Our patient responded well with full recovery to treatment with corticosteroids and a short course of cyclosporine.

CONCLUSIONS

Hemophagocytic syndrome may mimic an acute flare of SLE or an infection. The hemophagocytic syndrome should be taken into consideration in SLE patients, especially those presenting with fever of unknown origin, cytopenia, increased ferritin, and triglyceride levels. Our case of SLE-related HPS responded well with full recovery to the treatment with corticosteroids and a short course of cyclosporine.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Marta Robak for performing the bone marrow smear evaluation.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

cytozę, podwyższone stężenie ferrytyny, hipertriglicerydemię i hemofagocytozę w aspiracie szpiku kostnego postawiono diagnozę HPS jako powikłanie SLE.

Należy jednak podkreślić, że w przebiegu HPS liczba jest często mała i zmienna. Z tego powodu brak hemofagocytozy w biopsji szpiku kostnego nie pozwala na wykluczenie rozpoznania HPS [11]. Obecność hemofagocytozy w aspiracie szpiku kostnego stanowi tylko jedno z 8 kryteriów niezbędnych do rozpoznania HPS [11]. Z tego względu występowanie objawów klinicznych, takich jak gorączka o niewyjaśnionej przyczynie i cytopenia w powiązaniu z hiperferrytamią, u chorego na SLE powinno wzbudzać podejrzenie HPS [12]. Ponieważ HPS cechuje się wysoką śmiertelnością, odpowiednie postępowanie terapeutyczne jest niezbędne do ratowania życia chorego [10]. Leczenie HPS w przebiegu SLE opiera się na podawaniu glikokortykosteroidów [8]. U pacjentów z SLE oraz HPS opornym na glikokortykosteroidy korzyści terapeutyczne może przynieść stosowanie cyklosporyny [8]. Inne metody leczenia HPS to dożylnie podawanie immunoglobulin, wymiana osocza, stosowanie cyklofosfamidu, metotreksatu, etopozynu, rytuksymabu, infliksymabu, etanerceptu i G-CSF [8, 11, 13]. U przedstawionej pacjentki uzyskano całkowite ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu glikokortykosteroidów i krótkotrwałej terapii cyklosporyną.

WNIOSKI

Zespół hemofagocytarny może naśladować zaostrzenie SLE lub chorobę infekcyjną. Rozpoznanie HPS należy uwzględniać u pacjentów z SLE, zwłaszcza w przypadku wystąpienia gorączki o nieznannej przyczynie, towarzyszącej cytopenii, podwyższonego stężenia ferrytyny i triglicerydów. W opisanym przypadku HPS w przebiegu SLE uzyskano całkowite ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu glikokortykosteroidów i krótkotrwałej terapii cyklosporyną.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują dr Marcie Robak za wykonanie oceny rozmazu szpiku kostnego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Dall'Ara F., Cavazzana I., Frassi M., Taraborelli M., Fredi M., Franceschini F., et al.: Macrophage activation syndrome in adult systemic lupus erythematosus: report of seven adult cases from a single Italian rheumatology center. *Reumatismo* 2018, 70, 100-105.
2. Dierickx D., Cortoos A., Vanderschueren S.: The haemophagocytic syndrome. *Acta Clin Belg* 2011, 66, 448-452.
3. Machaczka M., Sydor W., Rucińska M., Szostek M., Musiał J.: Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome. In: *Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*. H. Fang-Ping (ed.). InTech, Rijeka 2011, 79-104.
4. Wijetunga W.M.U.A., Satarasinghe R.L., Dayananda B.M., Darshani G.K.: Unusual acute lupus hemophagocytic syndrome - a test of diagnostic criteria: a case report. *J Med Case Rep* 2017, 11, 185.
5. Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48, 124-131.
6. Kim J.M., Kwok S.K., Ju J.H., Kim H.Y., Park S.H.: Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. *J Rheumatol* 2012, 39, 86-93.
7. Sharmeen S., Hussain N.: An unusual case of systemic lupus erythematosus and hemophagocytic syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2016, 2016, 8957690.
8. Pringe A., Trail L., Ruperto N., Buoncompagni A., Loy A., Breda L., et al.: Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus* 2007, 16, 587-592.
9. Carvalheiras G., Anjo D., Mendonça T., Vasconcelos C., Farinha F.: Hemophagocytic syndrome as one of the main primary manifestations in acute systemic lupus erythematosus - case report and literature review. *Lupus* 2010, 19, 756-761.
10. Rouphael N.G., Talati N.J., Vaughan C., Cunningham K., Moreira R., Gould C.: Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007, 7, 814-822.
11. Atteritano M., David A., Bagnato G., Beninati C., Frisina A., Iaria C., et al.: Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16, 1414-1424.
12. Parodi A., Davi S., Pringe A.B., Pistorio A., Ruperto N., Magni-Manzoni S., et al.: Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 3388-3399.
13. Lambotte O., Khellaf M., Harmouche H., Bader-Meunier B., Manceron V., Goujard C., et al.: Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006, 85, 169-182.

Received: 28.08.2018

Accepted: 30.03.2019

Otrzymano: 28.08.2018 r.

Zaakceptowano: 30.03.2019 r.

How to cite this article

Liszewska A., Robak E., Bernacka M., Woźniacka A., Bogaczewicz J., Chojnowski K.: Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 302-309. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86913>.