



Sistemik juvenil idiyopatik artrite ikincil gelişen makrofaj aktivasyon sendromu olguları: tek merkezin bir yıllık deneyim sonuçları

Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period

Kenan Barut¹, Gözde Yücel², Ada Bulut Sinoplu², Sezgin Şahin¹, Amra Adroviç¹, Özgür Kasapçopur¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma ile sistemik juvenil idiyopatik artrite ikincil gelişen makrofaj aktivasyon sendromu hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bir yıl (Haziran 2013-Mayıs 2014) içinde kliniğimizde izlediğimiz sistemik juvenil idiyopatik artrite ikincil olarak makrofaj aktivasyon sendromu tanısı alan hastalar dosyaları taranarak değerlendirildi.

Bulgular: Bir yıl içinde 10 makrofaj aktivasyon sendromu hastası izlendi, ortalama tanı yaşı 7,6±4,5 yıl olarak saptandı. En sık klinik başvuru bulgusu dirençli yüksek ateş (%80) olarak bulundu. Hepatosplenomegali hastaların yarısında saptandı. En sık hematolojik bulgu anemi (%90) idi. Ortalama eritrosit çökme hızı birincil hastalık tanısında 71,8±36,2 mm/saat iken, makrofaj aktivasyon sendromu tanısında 31,2±25,2 mm/saat olarak daha düşük ölçüldü. Hastalarımızın tümünde ferritin yüksekliği saptandı, ortalama ferritin değeri 23 957±15 525 ng/mL olarak değerlendirildi. Hipertrigliseridemi dokuz (%90) olguda saptandı, ortalama trigliserit değeri 397±332 mg/dL bulundu. Sistemik steroid tedavisi olguların hepsine uygulandı, sekiz olguya (%80) siklosporin-A, dört olguya (%40) kanakinumab, beş olguya (%50) anakinra tedavisi verildi, iki olguya plazmaferez tedavisi uygulandı. Biri hariç tüm hastalarda düzelme saptandı, düzelmeyen hasta kronik seyir gösterdi.

Çıkarımlar: Aktif romatizmal hastalığı olan çocuklarda ani olarak ortaya çıkan genel durum bozukluğu, dirençli yüksek ateş ve sistemik enflamasyon bulgularının varlığında makrofaj aktivasyon sendromu tanısı akla gelmelidir. Sistemik juvenil idiyopatik artrite ikincil gelişen makrofaj aktivasyon sendromunda erken ve etkin tedavi ile tam düzelme sağlanabilmektedir. (Turk Pediatri Ars 2015; 50: 206-10)

Anahtar Kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate the demographic, clinical, laboratory properties of patients with macrophage activation syndrome and treatment outcomes.

Material and Methods: The data of the patients who were diagnosed with macrophage activation syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis between June 2013-May 2014 were evaluated by screening patient records.

Results: Ten patients with macrophage activation syndrome were followed up in one year. The mean age at the time of diagnosis was found to be 7.6±4.5 years. The most common clinical finding at presentation (80%) was increased body temperature. Hepatosplenomegaly was found in half of the patients. The most common hematological finding (90%) was anemia. The mean erythrocyte sedimentation rate was found to be 71.8±36.2 mm/h, whereas it was measured to be lower (31.2±25.2 mm/h) at the time of the diagnosis of macrophage activation syndrome. Increased ferritin level was found in all of our patients (the mean ferritin level was found to be 23 957±15 525 ng/mL). Hypertriglyceridemia was found in nine patients (90%). The mean triglyceride level was found to be 397±332 mg/dL. Systemic steroid treatment was administered to all patients. Cyclosporine A was given to eight patients (80%), canakinumab was given to four patients (40%) and anakinra was given to five patients (50%). Plasmapheresis was performed in two patients. Improvement was found in all patients except for one patient. The patient in whom no improvement was observed showed a chronic course.

Conclusions: The diagnosis of macrophage activation syndrome should be considered in presence of sudden disturbance in general condition, resistant high fever and systemic inflammation findings in children with active rheumatic disease. Complete recovery can be provided with early and efficient treatment in macrophage activation syndrome which develops secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. (Turk Pediatri Ars 2015; 50: 206-10)

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, macrophage activation syndrome, systemic

Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JIA) 16 yaşından önce başlayan altı haftadan uzun süren otoimmün temelli kronik artrit hastalığıdır. "International League of Associations for

Rheumatology" (ILAR) sınıflamasına göre birbirinden farklı yedi alt tipi vardır, sistemik juvenil idiyopatik artrit (SJIA) bu alt sınıflardan birisidir. Erişkin başlangıçlı Still hastalığının çocukluk çağındaki eşdeğeridir. Uzamış ateş ve döküntü SJIA'nın en önemli klinik bulgularındandır.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Kenan Barut , E-posta / E-mail: drkenanbarut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 10.09.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.3299

Ateş günde bir ya da iki defa pik yapar, beraberinde; kısa sürede düzelme gösterebilen gövdede daha sıklıkla görülen pembemsi eritematöz döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve serozit bulunabilir (1).

Hastalığın başlangıcında sistemik bulgular ön planda iken, önemli bir kısmında daha sonra artrit belirebilir. Bu hastalığın en önemli komplikasyonu makrofaj aktivasyon sendromudur (MAS). Makrofaj aktivasyon sendromu romatolojik hastalıkların seyrinde karşılaşılan kazanılmış, ikincil hemofagositozdur. Ana klinik bulguları; uzamış ateş, hepatosplenomegali, hızla gelişen pansitopeni ve transaminaz yüksekliği, eritrosit çökme hızında (EÇH) ani düşme, pıhtılaşma testlerinde bozukluk, hipofibrinopeni, hipertrigliseridemi ve hiperferritinemidir. Kemik iliği aspirasyonunda karakteristik değişiklik olan hemofagositozun gösterilmesi tanıya yardımcıdır. Bunun dışında lenf nodu karaciğer ve dalak gibi organlarda da hemofagositik infiltrasyonlar olabilir (2).

Hemofagositik lenfositosisinde (HLH) da aynı klinik bulgular görülebilmektedir ve hastalığın birincil formu olarak adlandırılmaktadır. Diğer hastalıklara ikincil olarak oluşan MAS ise ikincil hemofagositoz olarak bilinmektedir. Romatologlar tarafından daha çok MAS olarak adlandırılmakla birlikte, reaktif veya ikincil HLH olarak da bilinmektedir (3).

Birincil HLH'de perforin, Munc13-4, syntaksin11 proteini kodlayan genlerdeki işlev kaybı mutasyonları etiyopatogeneze rol oynamaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda makrofaj ve dendritik hücrelerin kontrolsüz etkinlikleri ile HLH ve MAS patogenezi açıklanabilmektedir (4, 5). Bir çalışmada SJİA'ya bağlı MAS gelişen 14 olgunun beşinde tüm ekzon analizinde syntaksin, Munc13-4 proteinlerini kodlayan genlerde heterozigot mutasyon bildirilmiştir, MAS gelişmeyen 29 SJİA hastasının ise dördünde (%13,7) bu genler mutasyonlu olarak bulunmuştur (6).

Makrofaj aktivasyon sendromu, romatolojik hastalıklar içinde en sık SJİA'nın komplikasyonu olarak oluşur. Belirgin MAS sıklığının kabaca %10 olduğu bildirilmektedir, fakat kliniğe yansımayan MAS sıklığının ise %30-40 gibi yüksek değerlere ulaştığı bilinmektedir (7, 8). Sistemik JİA dışında sistemik lupus eritematozus (SLE), Kawasaki hastalığı ve diğer vaskülitlerde de MAS birlikteliği bildirilmiştir (9-11).

Makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde başlangıçta bulguların kontrolü için yoğun yüksek doz kortikosteroid tedavisi, bununla birlikte immünsüpresif tedavi olarak siklosporin A tedavisi kullanılmaktadır. Birincil HLH durumlarında etoposid tedavisi kullanılmakta olup, SJİA'ya bağlı

MAS olgularında nadir olarak kullanıldığı bilinmektedir (12). Geçmişte daha sık olarak tercih edilen intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi günümüzde bazı ağır olgularda uygulanmaktadır (12). İdame tedavisinde ya da klasik tedavi ile aktivite bulgularının baskılanamadığı nadir durumlarda anti interlökin-1 (anti IL-1) ya da IL-6 tedavileri kullanılmaktadır. Anakinra (IL-1alfa ve beta inhibisyonu), kanakinumab (IL-1 beta inhibisyonu) tosilizumab (IL-6 inhibisyonu) bu amaçla kullanılan biyolojik ilaçlardır (12).

Bu çalışma ile SJİA'ya bağlı gelişen MAS hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmış, ayrıca tedavisiz kalan uzun süreli aktif SJİA hastalarında MAS komplikasyonunun acil bir durum olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda bir yıl (Haziran 2013-Mayıs 2014) içinde görülen SJİA'ya ikincil MAS gelişen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tümü ILAR tanı ölçütlerine göre SJİA tanısı almıştı. Makrofaj aktivasyon sendromu tanısı ise 'The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation' (PRINTO) tanı ölçütlerine göre konuldu (1). Sadece SJİA'ya ikincil olarak MAS tanısı alan hastaların bilgileri dosyalarından alınarak değerlendirildi. Diğer enfeksiyöz ya da malin hastalıklara ikincil gelişen ya da birincil hemofagositoz hastaları çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada oranlar ve ortalama değer analizleri için SPSS 14,0 programı (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

Bulgular

Kliniğimizde son bir yıl içerisinde 10 olgu MAS tanısı aldı (Tablo 1). Bunların altısı (%60) kız, dördü (%40) erkekti. Tüm olguların birincil hastalığı SJİA idi. Birincil hastalık başlangıç yaşı ortalama 6,05±4,5 yıl (sınır 1,5-15 yıl) olarak saptanırken hastalarımızda MAS oluşma yaşı 7,6±4,5 yıl (sınır 1,5-17,5 yıl) olarak hesaplandı. Klinik bulgulara bakıldığında dirençli ateş yüksekliği sekiz (%80) olguda vardı. Yaygın lenfadenopati bir (%10), hepatomegali altı (%60), splenomegali beş (%50) olguda saptandı. Laboratuvar bulgularına bakıldığında lökopeni iki (%20) olguda saptandı. Ortalama lökosit sayısı 21 820±17 395/mm³ (2 100-54 500/mm³) idi. Olgularımızın dokuzunda (%90) hemoglobin düşüklüğü saptanmış olup ortalama hemoglobin düzeyi 8,6±1,8 g/dL (6,6-11,2 g/dL) olarak ölçüldü. Trombositopeni altı (%60) olguda saptanırken, ortalama trombosit sayısı 221 000±207 000/mm³ (35 000-512 000/mm³) olarak ölçül-

Tablo 1. Makrofaj aktivasyon sendromu olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Demografik Özellikler		
Cinsiyet, n, (%)	Kız	6 (%60)
	Erkek	4 (%40)
SJİA başlangıç yaşı (yıl)		6,05±4,5 (1,5-15)
Ortalama MAS tanı yaşı (yıl)		7,6±4,5 (1,5-17,5)
Klinik bulgular, n, (%)		
	Dirençli yüksek ateş	8 (%80)
	Splenomegali	5 (%50)
	Hepatomegali	6 (%60)
	Lenfadenomegali	1 (%10)
Laboratuvar		
Anemi		9 (%90), Hb ort. 8,6±1,8 g/dL
Lökopeni		2 (%20), Ort. 21 820±17 395/mm ³
Trombositopeni		6 (%60), Ort. 221 000±207 000/mm ³
SJİA tanı anında ortalama	EÇH	71,8±36,2 mm/sa, (18-120 mm/saat)
MAS tanı anında ortalama	EÇH	31,2±25,2 mm/sa, (1-90 mm/saat)
Transaminaz yüksekliği	AST	Ort. 100 IU/L, (9-1 690 IU/L)
	ALT	Ort. 66 IU/L, (13-840 IU/L)
Hipertrigliseridemi		9 (%90), Ort. 397±332 mg/dL (78-1 260 mg/dL)
Hipofibrinojenemi		4 (%40), Ort. 321,4±252 mg/dL (70-800 mg/dL)
Ferritin yüksekliği		10 (%100), Ort. 23 957±15 525 ng/mL (3 000-46 130)

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; EÇH: eritrosit çökme hızı; MAS: makrofaj aktivasyon sendromu; SJİA: sistemik juvenil idiyopatik artrit

dü. Makrofaj aktivasyon sendromu tanısı anında EÇH düzeyindeki düşüklük yedi (%70) hastada saptandı. Sistemik juvenil idiyopatik artrit tanısı anında ortalama başlangıç EÇH 71,8±36,2 mm/sa (18-120 mm/sa) olup; MAS kliniği anında bakılan ortalama EÇH 31,2±25,2 mm/saat (sınır 1-90 mm/sa) olarak ölçüldü. Olgularımızın sekizinde (%80) transaminaz yüksekliği vardı; aspartat aminotransferaz (AST) düzeyindeki yükselme daha fazlaydı. Ortanca AST düzeyi 100 IU/L (9-1 690 IU/L); ortanca alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi 66 IU/L (13-840 IU/L) idi. Laktat dehidrojenaz (LDH) dokuz (%90) olguda yüksekti; ortanca LDH düzeyi 1 160 IU/L (402-11 710 IU/L) idi. Hipertrigliseridemi dokuz (%90) olguda saptandı; ortalama 397±332 mg/dL (78-1 260 mg/dL) idi. Hiponatremi iki olguda (%20) saptandı, ortalama sodyum değeri 135±4,2 mmol/L (128-140 mmol/L) idi. Hipoalbuminemi beş (%50) olguda vardı; ortalama albümin değeri 2,8±0,7 g/L saptandı. Fibrinojen düşüklüğü dört (%40) olguda saptanmış olup, ortalama değer 321,4±252 mg/dL (70-800 mg/dL) idi. D-dimer artışı tüm olgularımızda var idi. Koagülasyon testlerinde bozukluk yedi hastada (%70) saptanmasına rağmen, klinik olarak sadece bir hastada ağız mukozasından kanama şeklinde görüldü. Ferritin yüksekliği tüm hastalarda görüldü, ortalama ferritin değeri 23 957±15 525 ng/mL (3 000-46 130 ng/mL) olarak saptan-

dı. Kemik iliği aspirasyonu olgularımızın beşine yapıldı; bunlardan ikisinde (%40) hemofagositoz saptandı. Merkezi sinir sistemi tutulumu hiçbir hastamızda yoktu. Kardiyovasküler ve solunum sistem tutulumu sadece bir hastada perikardit ve perikardit ile ilişkili solunum sıkıntısı olarak saptandı. Orta derecede böbrek yetersizliği sadece bir olguda saptanmış olup hastamızda dehidratasyon bulguları vardı. Sıvı tedavisi sonrası böbrek yetersizliğinin klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Olgularımızın hiçbirinde aktif artrit yakınması yoktu; bu nedenle düzelmeye eğiliminde olan artritli olgu saptanmadı. Hastalarımızın tümüne sistemik steroid tedavisi uygulandı, sekiz olguya (%80) siklosporin-A dört olguya (%40), kanakinumab beş olguya (%50), anakinra tedavisi verildi, iki olguya plazmaferez tedavisi uygulandı. Bu tedaviler sonrasında olguların biri hariç tümünde klinik düzelmeye kaydedildi ve akut faz göstergeleri ve ferritin değerleri normal düzeylere geriledi. Sadece bir olgu tekrarlayan MAS atakları gösterdi ve kronikleşti, bu olgunun HLH olabileceği düşünüldü, fakat genetik analizleri normal olarak bulundu. Hastaların hepsi de sağ kaldı.

Tartışma

Makrofaj aktivasyon sendromu ölümcül olabilen, ciddi ve acil bir hastalıktır. Kontrol altına alınamayan enflamasyon

ile seyreden romatizmal hastalıklar nedeniyle oluşmaktadır. Sıklıkla SJİA'ya ikincil olarak oluşmakla birlikte, sistemik lupus eritematozus ve Kawasaki hastalığına ikincil bildirilen MAS olguları bulunmaktadır (12-14).

Çalışmamızdaki olguların tümü SJİA'ya ikincil olarak gelişen MAS olguları idi, son bir yıllık dönemde SJİA dışında başka bir romatizmal hastalığa ikincil olarak gelişen MAS olgusu saptanmadı.

Makrofaj aktivasyon sendromu altta yatan hastalığın bir komplikasyonu olarak herhangi bir tetikleyici neden olmadan; ya da herhangi bir enfeksiyon, ilaç değişikliği, ilaç yan etkisi ya da biyolojik ilaç başlanması ile tetiklenebilir (15). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde tetikleyici bir etken saptanamadı, tümünde altta yatan neden, kontrol altına alınamamış romatizmal hastalık olarak değerlendirildi.

Minoia ve ark. (2) düzenlediği çok merkezli çalışma ile çalışmamız cins dağılımı açısından karşılaştırıldığında; kadın/erkek oranı sırasıyla (%57,5/%42,5) ve (%60/%40) olarak saptanmış, birbirine uyumlu oranda bulunmuştur. Aynı çalışmadaki klinik veriler değerlendirildiğinde; uzamış ateş 341 (%96) olguda, hepatomegali 245 (%70) olguda, splenomegali 201 (%57,9) lenfadenopati 178 (%51,4) olguda saptanmıştır. Çalışmamızda ise uzamış yüksek ateş sekiz (%80), splenomegali beş (%50), hepatomegali altı (%60), lenfadenopati bir (%10) olguda saptanmıştır.

Makrofaj aktivasyon sendromu hastalarında önemli laboratuvar bulguları; pansitopeni, transaminaz yüksekliği, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi, LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, D-dimer yüksekliği, EÇH'de ve serum sodyum düzeyinde düşme olarak bilinmektedir (2). Çalışmamızda da; anemi (n=9, %90), trombositopeni (n=6, %60), ve lökopeni (n=2, %20) olguda, AST'de daha fazla olmak üzere transaminaz yüksekliği (n=8, %80), hiperferritinemi tüm hastalarda, hipertrigliseridemi (n=9, %90), LDH yüksekliği (n=9, %90), D-dimer yüksekliği olguların tümünde saptandı. Birincil hastalıkta daha yüksek olan EÇH'de MAS tanısı anında ani düşme olgularımızın yedisinde (%70) saptandı. Makrofaj aktivasyon sendromu hastalarında ferritin değerlerinde ciddi düzeylerde artış bildirilmektedir. Minoia ve ark. (2) çalışmasında ferritin düzeyinin en fazla 21 975 ng/mL değerine kadar çıktığı görülmüş olup, çalışmamızda ise 46 130 ng/mL kadar çok yüksek bir değer saptanmıştır. Özellikle ferritin değerinde görülen bu çok önemli artış klinik izlemimizde MAS gelişimi açısından önem taşımaktadır.

Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz MAS için karakteristik bir bulgudur (16). Kemik iliği aspirasyonu olgularımızın beşine yapılabildiği, bunlardan ise ikisin-

de (%40) hemofagositoz hücresi görüldü. Tedavide öncelikli olarak kortikosteroid, siklosporin, İVİG tedavisi ve bazı dirençli olgularda IL-1 karşıtı ilaçlar kullanılmaktadır (17). Çalışmamızda ise olguların tümüne ilk hastalık kontrolü için yoğun yüksek doz kortikosteroid tedavisi, daha sonra ağızdan kortikosteroid ile idame tedavi, sekiz (%80) olguya kortikosteroidlere ek olarak siklosporin A verildi. Ağır seyir gösteren iki olguya plazmaferez uygulandı. Biyolojik ilaçlar idame tedavisi olarak tercih edildi. Bu amaçla; kanakinumab dört olguya, anakinra beş olguya uygulandı. Olgularımızın biri dışında tümü bu tedavi seçenekleri ile kontrol altına alındı.

Sonuç olarak; aktif romatizmal hastalığı olan çocuklarda ani olarak ortaya çıkan genel durum bozukluğu, dirençli yüksek ateş ve sistemik enflamasyon bulgularının varlığında MAS tanısı akla gelmelidir. Eritrosit çökme hızında ani düşüş, ferritin değerinde ileri derecede yükseklik ve sitopeni MAS tanısını kuvvetli olarak destekleyecek laboratuvar verileridir. Özellikle sistemik JİA olmak üzere aktif seyreden tüm romatizma hastalarının klinik bulguları ve laboratuvar değişkenleri titizlikle izlenmelidir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tarasımından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.B., Ö.K.; Tasarım - K.B., Ö.K.; Denetleme - K.B., Ö.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - K.B., A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş.; Analiz ve/veya Yorum - K.B., Ö.K.; Literatür Taraması - K.B., A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş.; Yazıyı Yazan - K.B., Ö.K.; Eleştirel İnceleme - K.B., A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş., Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained from patients due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - K.B., Ö.K.; Design - K.B., Ö.K.; Supervision - K.B., Ö.K.; Data Collection and/or Processing - K.B.,

A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş.; Analysis and/or Interpretation - K.B., Ö.K.; Literature Review - K.B., A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş.; Writing - K.B., Ö.K.; Critical Review - K.B., A.B.S., G.Y., A.A., S.Ş., Ö.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmon-ton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
2. Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treat-ment, and outcome of macrophage activation syndro-me complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3160-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, Shakoory B, Grom AA, Cron RQ. Genetic defects incytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Repr* 2014; 16: 439. [\[CrossRef\]](#)
4. Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM, et al. Inhe-rited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010; 235: 10-23. [\[CrossRef\]](#)
5. Terrell CE, Jordan MB. Perforin deficiency impairs a cri-tical immunoregulatory loop involving murine CD8+ T cells and dendritic cells. *Blood* 2013; 121: 5184-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic ar-thritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3486-95. [\[CrossRef\]](#)
7. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Oc-cult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1133-8.
8. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic sig-nificance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthri-tis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 965-71. [\[CrossRef\]](#)
9. Pringe A, Trail L, Ruperto N, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus* 2007; 16: 587-92. [\[CrossRef\]](#)
10. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Ka-wasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 527-31. [\[CrossRef\]](#)
11. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocy-tic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1414-24.
12. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopat-hic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012; 13: 289-98. [\[CrossRef\]](#)
13. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q. Macrophage ac-tivation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 405-10. [\[CrossRef\]](#)
14. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage ac-tivation syndrome in children with systemic lupus ery-thematosus and children with juvenile idiopathic arthri-tis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4135-42. [\[CrossRef\]](#)
15. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Va-ewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythe-matosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 899-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 121-3.
17. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome-what's in a name! *J Rheumatol* 2003; 30: 2513-6.