

# SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE CHEZ L'ENFANT MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN

M. WELI <sup>1,2,\*</sup> ; A. BEN HALIMA <sup>1,2</sup> ; A. ELLEUCH <sup>1,2</sup> ; B. MAALEJ <sup>1,2</sup> ; L. GARGOURI <sup>1,2</sup> ET A. MAHFOUDH <sup>1,2</sup>

1 : Service de Pédiatrie Urgence et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax.

2 : Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : manelweli@gmail.com

## Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare mais souvent mortelle. Il est caractérisé par des signes cliniques peu spécifiques et des éléments biologiques dont l'association doit faire évoquer le diagnostic. Il peut être d'origine primaire ou secondaire. Sa survenue impose un bilan étiologique assez exhaustif, car les maladies associées sont multiples. Son pronostic reste encore sombre, d'où un diagnostic précoce et une prise en charge rapide sont essentiels.

**Mots clés :** Syndrome d'activation macrophagique ; Enfant ; Hémophagocytose.

## Abstract

Hemophagocytic syndrome is a rare and life-threatening disease. It is characterized by clinical signs that are not very specific and by biological elements. Their association must evoke the diagnosis. It can be classified as primary or secondary. Associated diseases are multiple requiring an exhaustive etiological assessment. Its prognosis is still unclear. An early diagnosis and immediate therapeutic intervention are essential.

**Key words:** Macrophage activation syndrome; Child; Hemophagocytosis.

## ملخص

متلازمة التنشيط الماكروفاغي هي حالة نادرة ولكنها قاتلة في كثير من الأحيان. تتميز بحصول علامات سريرية غير محددة وعناصر بيولوجية ، بحيث أن اقتران هته الأعراض توحى بهذا التشخيص. يمكن لهته المتلازمة أن تكون من أصل أساسي أو ثانوي. يتطلب حدوثها تقييماً شاملاً للمسببات إلى حد ما، لأن الأمراض المرتبطة بها متعددة. لا يزال التكهن بها قاتمًا، وبالتالي فإن التشخيص المبكر والإدارة السريعة أمران ضروريان.

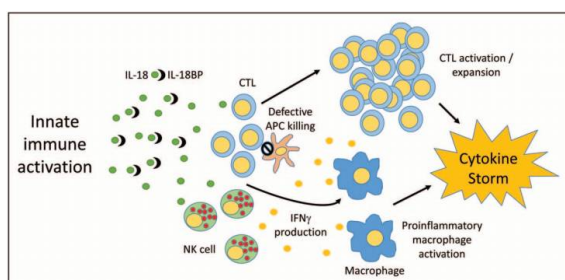
**الكلمات المفتاحية:** متلازمة التنشيط الماكروفاغي ; الطفل ; كثرة الكريات.

## 1. INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une maladie rare, grave et potentiellement fatale [1]. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive [2]. Il existe principalement deux formes : les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique et les SAM secondaires survenant au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses [1,3]. Le SAM reste encore une pathologie méconnue ce qui entraîne généralement un retard de diagnostic, responsable d'une morbi-mortalité élevée [3,4]. Son pronostic est sombre et le traitement est encore mal codifié [2]. Les objectifs de cette revue étaient de préciser les manifestations cliniques et biologiques du SAM, ses étiologies et enfin de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE

Le SAM est une maladie multisystémique, liée à une intense activation inappropriée du système immunitaire, correspondant à une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés responsables d'une situation appelée « Orage cytokinique » (figure1) [2].



**Figure n°1 : IL-18, IFN $\gamma$  et émergence du SAM[5].**

## 3. EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare [6]. Sa prévalence semblerait inconnue en Afrique subsaharienne. Peu d'études dans la littérature se sont intéressées aux particularités épidémiologiques chez l'enfant [7]. Dans une étude suédoise, l'incidence du SAM a été estimée à 1,2 enfants par million par an [8].

## 4. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Ces signes étant non spécifiques se superposent souvent à ceux de la maladie causale [2]. Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale inexplicée et atypique [3].

### 4.1. Présentation clinique

Le SAM est un syndrome sévère caractérisé par la survenue généralement rapide, voire brutale, d'une fièvre intense persistante, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie [8]. Il associe fréquemment un ictère, une hépatomégalie, des adénopathies et des manifestations hémorragiques. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques à type d'irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne sont plus rares [2,3]. Ces troubles neurologiques peuvent être responsables du décès des patients [8]. Une dyspnée avec toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu, ont également été rapportés [3,8].

Le polymorphisme clinique de ce syndrome explique parfois les difficultés diagnostiques [1,4,6,7]. En effet, une véritable septicémie peut être confondue à un stade avancé du SAM sur le plan clinique mais également biologique (tableau de coagulation intravasculaire disséminée, pancytopénie, une coagulopathie, hypofibrinogénémie, et un taux D-dimère élevé)[1,3,9].

### 4.2. Biologie

Les anomalies biologiques sont nombreuses, souvent majeures, mais non spécifiques. C'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic du SAM [8]. Une bi- ou pancytopénie est constante, souvent profonde : la thrombopénie est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente, de mécanisme central, mais aussi parfois périphérique, par CIVD. Il existe classiquement une augmentation des LDH plasmatiques, une hypertriglycémie, une hyperferritinémie et une hypofibrinogénémie. L'atteinte hépatique biologique est retrouvée dans 40 % des cas : une cytolysse, qui s'accompagne

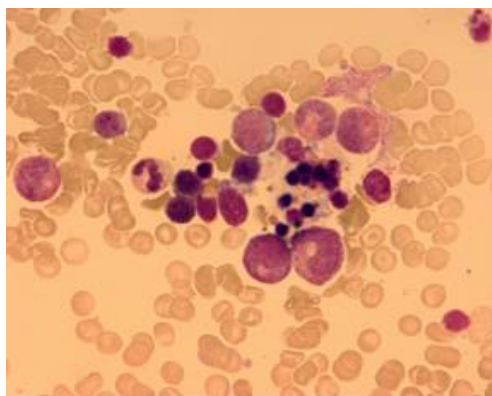
parfois d'une insuffisance hépatocellulaire et une cholestase. Une hyponatrémie est fréquente par probable sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [8]. Ces anomalies biologiques apparaissent généralement dans les derniers stades du SAM, ce qui conduit à un retard diagnostique [3].

La mesure de Récepteur soluble à l'IL-2 et CD163, qui représentent l'activation des cellules T et des macrophages pourraient constituer des biomarqueurs prometteurs utiles pour la surveillance de la maladie mais ne sont actuellement pas disponibles dans la pratique courante [3].

Une reconnaissance rapide des premiers signes clinico-biologiques est cruciale pour un diagnostic précoce, une intervention thérapeutique immédiate et donc un meilleur pronostic [1].

### 4.3. Cytologie

Le myélogramme est l'examen de référence pour faire le diagnostic de SAM en montrant une moelle riche infiltrée par des histiocytes macrophages d'aspect cytologique bénin [1]. Cependant l'absence d'hémophagocytose n'exclut pas le diagnostic [3,4,10]. De même une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'autres affections hématologiques et elle apparaît donc nécessaire mais non suffisante au diagnostic du SAM et l'association aux signes cliniques et biologiques sus-cités reste indispensable [8].



**Figure n°2 : Myélogramme avec images d'hémophagocytose [11].**

Le Tableau suivant regroupe les critères diagnostiques du SAM primaires établies par HLH-2004 et qui sont utilisées par extension pour les formes secondaires.

**Tableau I : Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après HLH-2004 criteria [12].**

**Le diagnostic est posé devant la présence d'un des deux critères suivant :**

1. Diagnostic moléculaire du SAM primaire.
2. Présence d'au moins 5 des 8 critères suivants :

Fièvre

Splénomégalie

Cytopénies affectant au moins deux lignées

- Hémoglobine < 9 g/dL

- Plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>

- Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>

Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie

- Triglycérides > 3 mmol/L

- Fibrinogène < 1,5 g/L

Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques

Activité des cellules Natural Killer basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)

Ferritinémie ≥ 500 g/L

Récepteur soluble à l'IL-2 ≥ 2400 UI/ml

## 5. ETIOLOGIES

### 5.1. SAM primaires :

Les SAM dits « primaires », regroupent les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique sont souvent déclenchés par une infection intercurrente virale [2]. Ils touchent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons avec généralement la présence d'antécédents familiaux.

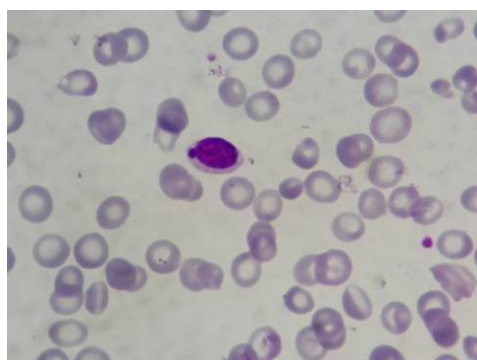
#### \* La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF)

La LHF est une maladie autosomique récessive. Elle survient dans les premiers mois de vie, avant l'âge de 2 ans. Elle doit être évoquée s'il existe des antécédents familiaux ou une consanguinité [8]. Les anomalies clinico-biologiques de ce syndrome sont celles de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central. L'étude génétique a permis d'identifier quatre types de LHF selon la localisation de la mutation (chromosome 9,10,17,11) alors que le 1/4 des cas de LHF reste non expliqué sur le plan moléculaire. L'évolution spontanée n'est qu'exceptionnellement favorable, souvent fatale en quelques semaines à quelques mois (sepsis, hémorragie, atteinte neurologique sévère...)[2]. Le pronostic a été transformé ces

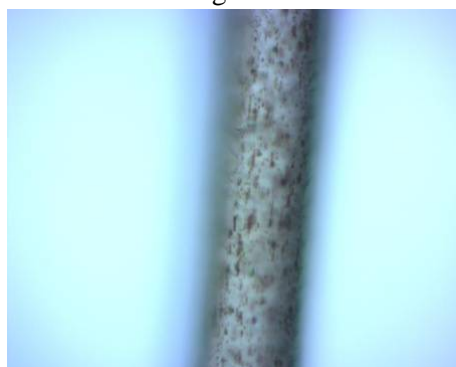
dernières années grâce aux traitements immuno-chimiothérapeutiques et à l'allogreffe, permettant d'obtenir une survie à cinq ans post-greffe de 66 % [2].

#### \*Le syndrome de Chediak-Higashi

La maladie de Chediak-Higashi est une affection génétique très rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par un albinisme oculocutané partiel, des cheveux argentés un déficit immunitaire cellulaire et des phases d'activation lymphohistiocytaire létales en l'absence de greffe de moelle osseuse, encore appelées phases accélérées [13]. La présence de grandes granulations intracytoplasmiques est pathognomonique (Figure 3 et 4). La phase accélérée est observée dans 85% des cas. Le tableau clinique associe une fièvre, des adénopathies, une hépatosplénomégalie, une anémie, une neutropénie, une thrombopénie et des anomalies neurologiques. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic de la maladie [14].



**Figure n°3 :** Frottis sanguin (grossissement \* 100) montrant un lymphocyte avec une grosse granulation cytoplasmique anormale évoquant une maladie de Chediak Higashi.



**Figure n°4 :** Examen des cheveux en lumière polarisée : granulomes de mélanine de taille variable avec une distribution inhomogène

#### \*Le syndrome de Griscelli

Le syndrome de Griscelli (SG) est une maladie autosomique récessive rare, comportant un reflet argenté des cheveux et une hypopigmentation cutanée, qui peuvent être associés à une atteinte neurologique (type I), une immuno-déficience (type II) ou être isolés (type III)[1]. Le SG est une pathologie voisine du syndrome de Chediak-Higashi, à la différence que l'on n'y retrouve pas les grandes granulations intracytoplasmiques. Le SAM est une complication inéluctable du SG type II en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse.

#### \*Le Syndrome X-linked Lymphoproliferative (XLP) ou syndrome de Purtilo

Le syndrome de Purtilo est un déficit immunitaire rare, lié à l'X, caractérisé par une primo-infection EBV gravissime, s'exprimant sous la forme d'un syndrome hémophagocytaire fatal dans deux tiers des cas [15].

### 5.2. SAM secondaires

Les SAM secondaires acquis touchent généralement des enfants plus âgés et compliquent de nombreuses pathologies : infections, médicaments, néoplasies, maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques.

- **Maladies auto-immunes**

Les maladies auto-immunes les plus courantes associées au SAM sont l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS), suivie du lupus érythémateux systémique (LES) et la maladie de Kawasaki (KD) [3].

- **Arthrite juvénile idiopathique systémique**

La prévalence estimée du SAM au cours de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) était de 10%, et elle a augmenté jusqu'à à 40% en cas de SAM subclinique présent uniquement dans la moelle osseuse [3,16,17]. Ces dernières années ont vu d'énormes progrès dans la compréhension de l'immunopathogénie du SAM et d'AJIS conduisant à des meilleures approches de traitement ciblées [5]. Il n'existe pas de marqueur spécifique pour le diagnostic du SAM compliquant une AJIS. Le diagnostic précoce nécessite un indice de suspicion élevé et repose sur l'association de signes cliniques et biologiques [5]. En 2016, de nouveaux critères de classification ont été élaborés par l'European

League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Pediatric Rheumatology International Trials Organization collaborative. (Tableau II)

**Tableau II : Score de diagnostic de SAM chez un patient atteint d'une arthrite juvénile idiopathique systémique [4,5].**

<p><b>Un enfant fébrile atteint d'une AJIS est classé comme ayant un SAM si:</b></p> <p>(1) Ferritinémie &gt; 684 ng/ml</p> <p>(2) et présence de deux éléments parmi les suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaquettes <math>\leq</math> 181 000 /mm<sup>3</sup></li> <li>- ASAT &gt; 48 UI/l</li> <li>- Triglycérides &gt; 156 mg/dl</li> <li>- Fibrinogène <math>\leq</math> 360 mg/dl</li> </ul>
--

Une étude réalisée par Shimizu et al [18], afin de valider ce score, en utilisant 65 patients japonais avec et sans SAM a démontré une très grande performance de ces critères dans le diagnostic de SAM mais seulement une sensibilité de 63,6% au début du SAM.

Une diminution relative du nombre des plaquettes semble être l'indicateur le plus précis pour différencier un début du SAM et une poussée de maladie [3,19]. Une autre étude menée par Kostik et al a montré que la présence de plus de 3 des anomalies biologiques suivantes était un indicateur fiable pour un diagnostic précoce de SAM à savoir : la diminution du nombre de plaquettes et de globules blancs; l'hypoalbuminémie et l'hypofibrinogénémie. L'augmentation de la ferritinémie, d'aspartate aminotransférase et de lactate déshydrogénase et la présence de protéinurie fourniront une sensibilité et une spécificité plus élevées pour le diagnostic d'AJIS associée au SAM [20].

- **Lupus érythémateux systémique**

Le syndrome d'activation macrophagique est une complication potentiellement fatale du lupus érythémateux systémique (LES) chez l'enfant avec

un taux de mortalité de 10 à 22% [10,21]. Le SAM survient le plus souvent au cours de la poussée inaugurale de la maladie. Le diagnostic est souvent difficile du fait de la similitude parfois des signes cliniques et biologiques [22]. La fièvre est le symptôme le plus fréquent. Une étude cas-témoins menée par Liu et al [23] a souligné l'importance de la LDH en plus de l'hyperferritinémie dans le diagnostic du SAM associé au LES. Une autre étude réalisée par Ahn et al [24] a démontré l'importance de tenir compte des critères de classification du SAM 2016 chez les patients fébriles atteints de LES pour identifier ceux avec un risque élevé de mauvais pronostic.

- **Maladie de Kawasaki**

Le SAM est une complication rare de la maladie de Kawasaki (MK). Il doit être recherché au cours d'une MK se présentant avec des signes cliniques inhabituels tels qu'une hépatosplénomégalie, une hypertriglycéridémie ou une cytopénie, notamment une thrombopénie [11]. De même, la présence d'une MK réfractaire ou récurrente doit faire évoquer l'association à un SAM. Les Ig IV constituent le traitement de première intention de la MK associées à l'acide acétyl salicylique (AAS). Un score de prédiction de l'absence de réponse aux IgIV a été développé par Kobayashi et al [11]. Un score  $\geq$  5 doit inciter à traiter d'emblée par l'association IgIV, AAS et prednisolone.

- **Les infections**

De très nombreuses infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un SAM [8,25]. Les infections à Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV) semblent être les plus grandes pourvoyeuses [26]. La Leishmaniose Viscérale (LV) constitue une cause fréquente du SAM chez l'enfant [26,27]. Les infections bactériennes sévères peuvent évoluer vers un SAM, prenant, dans ce contexte, la forme d'une défaillance multi viscérale, tableau fréquemment rencontré en réanimation.

- **Les hémopathies et néoplasies**

Un SAM peut compliquer ou révéler une hémopathie en particulier un lymphome T [28]. Lehmborg et al [27] estime que 8% des enfants atteints du SAM était associée à une tumeur maligne.

- **Médicaments**

Des observations de SAM attribuées à des

médicaments ont été décrites. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), est une affection grave qui peut se compliquer d'un SAM ; cette association est toutefois rarement décrite chez l'enfant [6,30].

## 6. TRAITEMENT

Le traitement du SAM est encore mal codifié [2,7]. Il associe à la fois:

-Un traitement symptomatique : toujours nécessaire avec suppléance des défaillances d'organes (transfusion, correction des troubles hydroélectrolytiques et des troubles de la coagulation, antibiothérapie).

-Un traitement spécifique : corticothérapie notamment la Dexaméthasone, les immunoglobulines (d'une efficacité médiocre dans les formes primitives). Le recours à l'étoposide trouve son indication dans plusieurs protocoles et peut avoir un effet antiviral sur l'EBV en bloquant l'expression de son antigène.

Pour les SAM primitifs, le traitement proposé selon le protocole HLH94 comprend une phase de chimiothérapie par étoposide et dexaméthasone d'une durée de 8 semaines, suivie d'un entretien comprenant la ciclosporine A associée à des bolus de dexaméthasone alternant avec de l'étoposide [16]. D'autres thérapies spécifiques peuvent être utilisées notamment la ciclosporine, l'anti TNF alpha, le méthotrexate alors que la greffe allogénique de moelle osseuse est réservée aux formes familiales et réfractaires du SAM [2,4].

-Un traitement étiologique dans les formes secondaires (chimiothérapie dans les néoplasies, traitement anti-infectieux et immunoglobulines polyvalentes dans les infections, traitement immunosuppresseur dans les maladies autoimmunes) [7].

Il n'existe pas d'études randomisées concernant le traitement du SAM associé aux pathologies rhumatismales pédiatriques [22]. Les corticostéroïdes et la ciclosporine A (à la dose de 2-7 mg/kg/ jour) constituent le traitement de première intention des SAM secondaires aux LES et AJIS[22]. Les auteurs préfèrent au début des bolus de méthylprednisolone à la dose de 30 mg / kg / j pendant 1 à 3 jours puis diminuée à la dose de 2-3 mg / kg / jour[3]. L'étoposide peut être utilisé en cas de résistance à la corticothérapie et la ciclosporine A[16]. L'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 recombinant, a montré son efficacité dans le traitement du SAM et constitue une alternative prometteuse de nos jours

[4,31]. D'autres traitements, y compris les immunoglobulines intraveineuses, le cyclophosphamide et la plasmaphérèse, ont été utilisés [3].

## 7. PRONOSTIC

Non traité, l'évolution du SAM est fatale. Le décès est précoce, souvent en rapport avec une défaillance multiviscérale, une hémorragie, ou un sepsis [4]. Le pronostic est essentiellement lié à la maladie associée. Le taux de mortalité des SAM secondaires était 28,8 % à 49 % [7]. Quant au pronostic des formes primaires de l'enfant, il a été transformé ces dernières années par l'allogreffe de moelle, passant de 10 % à 66 % de survie à long terme. Le SAM nécessite d'être reconnu et traité intensément et précocement [7].

## 8. CONCLUSION

Le SAM est une affection grave et souvent méconnue. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques et d'une hémophagocytose au myélogramme. La sévérité du pronostic impose une démarche diagnostique rigoureuse et une prise en charge multidisciplinaire.

## RÉFÉRENCES

- [1] Sefsafi Z, Hasbaoui BE, Kili A, Agadr A, Khattab M. Macrophage activation syndrome associated with griscelli syndrome type 2: case report and review of literature. *Pan Afr Med J.* 2018; 29:75.
- [2] Boussaadni YE, Benajiba N, Bousfiha AA, Ailal F. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une lymphohistiocytose familiale. *Pan Afr Med J.* 2017; 26:93.
- [3] Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2018;10:117-128.
- [4] Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(Suppl 1):S13-20.
- [5] Yasin S, Schulters GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):514-520.
- [6] Penel-Page M, Ben Said B, Phan A, Hees L, Hartmann-Merlin C, Girard S, et al. Pièges diagnostiques d'un syndrome d'activation macrophagique. *Arch Pédiatrie.* 2017;24(3):254-259.
- [7] Rebecca DB, Bonny R1, Moh EN1, Ake YL1, Kouassi AKS1, Midékor-Gonébo KI, et al. Difficultés diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant. *Rev int sc méd -RISM-2016;*18,4:298-300.
- [8] Berrady R, Bono W. Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH). *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2014;33(1):26-32.
- [9] Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1043-1053.



- [10] Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):616-624.
- [11] Dumont B, Jeannoel P, Trapes L, Rolland E, Gay C, Stephan J-L. Syndrome d'activation macrophagique et maladie de Kawasaki : à propos de quatre observations. *Arch Pédiatrie.* 2017;24(7):640-646.
- [12] Henter J-I, 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(2):124-131.
- [13] Chouchene S, Abderrazak F, Hammami S, Guediche M, Jmili N. Chediak-Higashi syndrome: A case report and literature review. *Hématologie.* 2014;20:4620-4629.
- [14] Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(2):71-75.
- [15] Nehme N, Pachlopnik-Schmid J. Syndromes hémophagocytaires d'origine génétique. *Rev Med Genet Hum.* 2010; 1:34-44.
- [16] Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs.* 2020;22(1):29-44.
- [17] Jelušić M, Kronja M, Frković M, Sršen S, Huljev Frković S, Štekić Novački K. Comparison of different diagnostic guidelines for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: single centre experience. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):307-311.
- [18] Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1412-1415.
- [19] Assari R, Ziaee V, Mirmohammadsadeghi A, Moradinejad M-H. Dynamic Changes, Cut-Off Points, Sensitivity, and Specificity of Laboratory Data to Differentiate Macrophage Activation Syndrome from Active Disease. *Dis Markers.* 2015;2015:1-8.
- [20] Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Kornishina TL, Chikova IA, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):417-422.
- [21] Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 ;15:5.
- [22] Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2016;36(10):1421-1429.
- [23] Liu A-C, Yang Y, Li M-T, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):93-100.
- [24] Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Song JJ. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):216-221.
- [25] Hsairi M, Ben Ameer S, Alibi S, Belfitouri Y, Maaloul I, Znazen A, et al. Macrophagic activation syndrome related to an infection by *Rickettsia conorii* in a child. *Arch Pédiatrie.* 2016;23(10):1076-1079.
- [26] Tascini G, Lanciotti L, Sebastiani L, Paglino A, Esposito S. Complex Investigation of a Pediatric Haematological Case: Haemophagocytic Syndrome Associated with Visceral Leishmaniasis and Epstein-Barr (EBV) Co-Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2672.
- [27] Tazi S, Ouknane H, Lyagoubi M, Aoufi S. Leishmaniose viscérale à l'origine d'un syndrome d'activation macrophagique. *Médecine Mal Infect.* 2019;49(4):289-291.
- [28] Hbib M, Benmiloud S, Rahmouni S, Tadmouri I, Abourazzak S, Chaouki S, et al. Syndrome d'activation macrophagique révélant un lymphome T sous-cutané chez un adolescent de 16 ans. *Pan Afr Med J.* 2018;31:74.
- [29] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttorp M, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol.* 2015;170(4):539-549.
- [30] Rioualen S, Dufau J, Flatres C, Lavenant P, Misery L, Roué J-M. DRESS compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique chez un nourrisson traité pour une toxoplasmose congénitale. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2017;144(12):784-787.
- [31] Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3329-3335.