

บทความพิเศษ

Hemophagocytosis Lymphohistiocytosis (HLH)

อภิชัย ลีละลิต

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

HLH เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของ natural killer (NK) cells และ cytotoxic T cells (CTL) ทำให้ macrophages ทำหน้าที่มากขึ้น มีการจับกินเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ทั้ง mature และ precursor cells^{1,2} ก่อนหน้านั้นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านเรียกโรคนี้ว่า malignant histiocytosis แบ่ง HLH เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. Familial HLH (FHL) เป็นโรคทางพันธุกรรม เกิดจากความผิดปกติของยีนต่างๆ ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เช่น Chediak-Higashi syndrome, Griselli syndrome และ X-linked lymphoproliferative disease (XLP) ความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิด HLH ดังตารางที่ 1 ได้แก่

ผู้ป่วย Familial HLH มักพบในเด็ก แต่มีรายงานว่าพบในผู้ใหญ่อายุ 62 ปี (adult onset familial HLH) มีความผิดปกติของยีน PRF1 (perforin)^{4,5} ยีนที่ผิดปกติดังในตารางที่ 1 ทำให้เกิดความผิดปกติของ CTL และ NK cells เนื่องจากโรคเกิดจาก ผู้ป่วยมีโอกาสที่โรคจะกลับเป็นใหม่ ผู้ป่วยที่เกิดอาการของโรคอาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดตามหลังการติดเชื้อ CMV (cytomegalovirus), EBV (Epstein-Barr virus) หรือได้รับวัคซีน

2. Secondary HLH พบในเด็กโตรวมทั้งผู้ใหญ่ ซึ่งไม่มีประวัติครอบครัวหรือมีความผิดปกติของยีนในตารางที่ 1 โรคที่เป็นสาเหตุของ secondary HLH ได้แก่

มะเร็ง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T หรือ NK cells เช่น peripheral T cell lymphoma (PTCL)⁶, hepatosplenic gamma delta T cell lymphoma⁷ มะเร็งชนิดอื่นได้แก่ anaplastic large cell lymphoma⁸, intravascular large B cell lymphoma⁹, early B-ALL¹⁰, mediastinal germ cell tumor¹¹, มีรายงานพบภาวะนี้หลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดในโรค medulloblastoma และ Ewing sarcoma¹²

การติดเชื้อ อาจเป็นสาเหตุโดยตรงหรือเกิดร่วมกับมะเร็งชนิดต่างๆ ในข้อ 2.1 เชื้อที่มีรายงาน ได้แก่ EBV¹³, CMV¹⁴, hepatitis A virus¹⁵, Hantaan virus¹⁶, Dengue virus¹⁷ นอกจากนั้น มีรายงานพบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย และ mycobacterium¹⁸ เชื้อปรสิตเช่น Leishmaniasis¹⁹ เชื้อราเช่น Histoplasmosis²⁰

โรค autoimmune ที่มีรายงานว่าเกิดร่วมกับ secondary HLH ได้แก่ systemic onset juvenile idiopathic arthritis และ SLE (systemic lupus erythematosus) ผู้ป่วยจะมีไข้ ตับม้ามโต ตับอักเสบ ต่อมน้ำเหลืองโต DIC (disseminated intravascular coagulation) และต่อมามี cytopenias บางครั้งมักเรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า macrophage activation syndrome (MAS)²¹ อนึ่ง MAS อาจเป็นอาการนำของโรค systemic onset juvenile idiopathic arthritis ก็ได้

ตารางที่ 1 แสดง ยีนที่เป็นสาเหตุของ familial HLH³

ยีน	ตำแหน่ง	โรค
PRF1	10q21-22	FHL2
UNC13D	17q25	FHL3
STX11	6q24	FHL4
RAB27A	15q21	Griselli syndrome
STXBP2	19q13	FHL5
Unknown	9q21.3-22	FHL1
SH2D1A	Xq24-26	XLP1
XIAP	Xq25	XLP2/X-linked HLH
LYST	1q42.1-42.2	Chediak-Higashi syndrome

ภาวะอื่นๆ ที่มีรายงานว่าพบร่วมกับ secondary HLH ได้แก่ การได้รับ G-CSF/GM-CSF (granulocyte $\pm$ macrophage colony stimulating factor) ในผู้ป่วย myelodysplasia²² หรือ พบ HLH เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังการปลูกถ่ายไต²³ มีรายงานของถนอมศรี ศรีชัยกุลและคณะพบผู้ป่วยเกิด HLH หลังรับประทานอาหารญี่ปุ่นที่ปรุงด้วยตับปลาดิบ (Monkfish)²⁴

เกณฑ์การวินิจฉัย HLH นิยมใช้เกณฑ์ของการศึกษา HLH-2004 ได้แก่²⁵

- A. การตรวจระดับโมเลกุล ที่เข้าได้กับ HLH คือพบ mutation ของยีน PFR1, UNC13D, Munc18-2, RAB27A, STX11, SH2D1A หรือ BIRC4
- B. พบลักษณะ 5 ใน 8 ข้อได้แก่
 1. ใช้สูงตั้งแต่ 38.5 องศาเซลเซียสขึ้นไป
 2. ม้ามโต
 3. Cytopenias (2 ใน 3 ข้อ)
 - ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 9 กรัม/ดล. (ถ้าเป็นทารกอายุน้อยกว่า 4 สัปดาห์ให้น้อยกว่า 10 กรัม/ดล.)
 - เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100×10^9 /ล.
 - นิวโทรฟิลน้อยกว่า 1×10^9 /ล.
 4. ไตรกลีเซอไรด์ สูงกว่า 265 มก/ดล. และ/หรือระดับไฟบริโนเจนต่ำกว่า 150 มก/ดล.
 5. พบ hemophagocytosis ในไขกระดูก ม้าม ต่อม น้ำเหลือง หรือที่ตับ
 6. NK-cell activity ต่ำหรือไม่พบ
 7. Serum ferritin สูงกว่า 500 มก./ล. (ผู้เชี่ยวชาญบางรายใช้ค่าสูงกว่า 3,000 มก/ล. และถ้าสูงกว่า 10,000 มก/ล. ถือว่า highly suspicious)
 8. sCD25 (α -chain of sIL-2 receptor) เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 2,400 ยูนิท/มล. ขึ้นไป

อาการและอาการแสดงของ HLH³

ผู้ป่วย HLH มักวินิจฉัยยากในระยะแรก เนื่องจากอาการส่วนใหญ่สามารถพบได้ในโรคอื่นๆ (non specific) แต่ในปัจจุบันถ้าแพทย์นึกถึงภาวะนี้มากขึ้น อาจทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคอย่างมาก อาการของ HLH ที่สำคัญได้แก่ ใช้ไม่ทราบสาเหตุส่วนใหญ่มักเป็นไข้สูง มี

รายงานหนึ่งพบว่าไข้สูงกว่า 38.9 องศาเซลเซียส ระยะเวลาที่ไข้เฉลี่ย 19 วัน (พิสัย 4-41 วัน)

ผู้ป่วยอาจมีอาการทางระบบประสาท เช่น คอแข็ง ชีม ชัก เส้นประสาทสมองผิดปกติ เดินเซ หงุดหงิดง่าย รวมทั้ง psychomotor retardation หรือ hypotonia อาจตรวจพบเลือดออกที่จอประสาทตา (retinal hemorrhage), optic nerve swelling และ choroidal infiltration การตรวจน้ำไขสันหลัง พบความผิดปกติได้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ได้แก่ มีเซลล์เพิ่มขึ้น โปรตีนสูง และ/หรือ hemophagocytosis ส่วนการตรวจ MRI ในสมองพบ ความผิดปกติได้แก่ discrete lesions, leptomeningeal enhancement หรือ global edema

อาการอื่นๆ ได้แก่ตาเหลือง ตัวเหลือง ตับม้ามโต ต่อม้ำเหลืองโต สาเหตุเกิดจากตับอักเสบ หรือ veno-occlusive disease การตรวจ autopsy จากรายงานหนึ่งพบ chronic persistent hepatitis ร่วมกับ periportal lymphocyte infiltration

อาการทางโลหิตวิทยาเกิดจาก bone marrow failure ได้แก่ ซีด เลือดออกง่ายทั้งตามผิวหนังและภายในร่างกาย (internal bleeding) ซึ่งผลการตรวจไขกระดูกอาจพบว่ามี normocellular, hypocellular หรือ hypercellular ที่สำคัญคือเซลล์แมโครฟาจ (macrophage) กินเม็ดเลือดชนิดต่างๆ รวมทั้งเม็ดเลือดตัวอ่อน (hemophagocytosis) พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 25-100 ถือว่าเป็นบวก ถ้าพบ 1-10 hemophagocytes ต่อเซลล์ 500 เซลล์²⁶ มีรายงานจากประเทศจีน²⁷ พบความไว (sensitivity) ของ hemophagocytosis ในการวินิจฉัย HLH ร้อยละ 76.7 และความเฉพาะ (specificity) ร้อยละ 77.8 อย่างไรก็ตามอาจพบ hemophagocytosis ได้ในภาวะอื่นๆ ด้วย เช่น หลังการได้รับเลือด และการติดเชื้อต่างๆ

รอยโรคที่ผิวหนังพบได้ร้อยละ 6-65 ได้แก่ generalized erythematous rashes, generalized erythroderma, panniculitis, morbilliform erythema, petechiae และ purpura ผู้ป่วยบางรายมีอาการคล้ายโรคคาวาซากิ ได้แก่ erythematous rashes, conjunctivitis, red lips และต่อมน้ำเหลือง cervical โต การตรวจ skin biopsy พบ lymphocytic infiltration และ hemophagocytosis

อาการทางปอดได้แก่ ไอเป็นเลือด การหายใจล้มเหลว การตรวจเอกซเรย์พบ alveolar หรือ interstitial opacities การทำงานของปอดที่แย่งถือว่า พยากรณ์โรคไม่ดี สาเหตุอาจจากไม่สามารถควบคุมโรคได้และ/หรือมีการติดเชื้อ

จากรายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่เป็น HLH²⁸ ในไต้หวัน 66 รายพบว่ามีไข้ ร้อยละ 90 อาการเหนื่อย ร้อยละ 83 หัวใจเต้นเร็ว ร้อยละ 80 ตับม้ามโต ร้อยละ 40 ต่อมมน้ำเหลืองโต ร้อยละ 27 อาการซีม ร้อยละ 23 ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า เกล็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 93 โลหิตจาง ร้อยละ 67 เม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 60 hyperferritinemia ร้อยละ 90 ระดับ serum lactate dehydrogenase สูงขึ้น ร้อยละ 80

การวินิจฉัยแยกโรค

ผู้ป่วย HLH มักจะเป็นปัญหาในการวินิจฉัย เนื่องจากอาการนำไม่ค่อยเฉพาะ และอาจพบได้ในโรคอื่นๆ ได้เช่น โรคที่อยู่ใน การวินิจฉัยแยกโรคได้แก่ การติดเชื้อที่รุนแรงและเกิด DIC (disseminated intravascular coagulation)²⁹ ภาวะตับวายเฉียบพลัน โรคทาง autoimmune ที่รุนแรง (catastrophic antiphospholipid syndrome) อื่นๆ โรคต่างๆ ดังกล่าวอาจเป็น ตัวกระตุ้น (trigger) ให้เกิด HLH ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ ยีนส์ใน familial HLH ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจแบ่งการตรวจออกเป็น³

1. การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค รวมทั้งติดตามการดำเนินโรค ที่สามารถตรวจได้ในประเทศไทยได้แก่ การตรวจ CBC, peripheral blood smear การตรวจไขกระดูก การตรวจไฟบริโนเจน serum ferritin, ระดับไตรกลีเซอไรด์ การตรวจอัลตราซาวด์เพื่อดูตับ ม้าม ต่อมมน้ำเหลืองในช่องท้อง ผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองควรได้รับการตรวจ CT/MRI สมองและการตรวจน้ำไขสันหลังถ้าสงสัยว่ามี leptomeningitis การตรวจอื่นที่อาจต้องเก็บเลือดไว้ตรวจใน research laboratory ได้แก่ soluble IL-2R (sCD25) และ genetic studies ตรวจยีนผิดปกติถ้าสงสัย Familial HLH
2. การตรวจเพื่อดูความรุนแรงของโรค ได้แก่ LFT, total protein, albumin, BUN, creatinine, blood chemistries อื่นๆ PT/INR, PTT, DIC profile ซึ่งรวมถึง D-dimers LDH/uric acid, IgG/IgA/IgM และ lymphocyte subsets
3. การตรวจเพื่อดูว่ามีโรคอื่นาร่วมด้วยหรือไม่ ได้แก่ การเพาะเชื้อในเลือดและไขกระดูก viral titers/PCR เอกซเรย์ หรือ CT scan ปอด/blood gas, EKG/echocardiogram,

antinuclear factor, antiphospholipid antibodies, rheumatoid factor

การรักษา³

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ HLH โดยที่ไม่พบสาเหตุอื่น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการทรุดลง ควรให้การรักษาก่อน เนื่องจากถ้ารักษาช้าผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้จาก multiple organ failures ปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของ transaminase, bilirubin, coagulopathy, ferritin และระดับ sCD25 รวมถึงผู้ที่ระบบหายใจเลวลง เนื่องจาก HLH มีอาการคล้ายกับการติดเชื้อที่รุนแรง ผู้ป่วยควรจะได้รับตรวจหา และรักษาปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิด HLH และให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อที่สงสัยไปก่อน เช่น broad spectrum antibiotics และ/หรือ antiviral ผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อ EBV การรักษาด้วย rituximab อาจควบคุมไวรัสได้ การให้ intravenous immunoglobulin จะช่วยเสริมในผู้ป่วยที่เชื้อไวรัส การรักษา HLH ในระยะแรก (induction therapy) มีจุดประสงค์เพื่อลด inflammatory process ที่จะทำอันตรายแก่ผู้ป่วย ยาที่ผู้เชี่ยวชาญมักนิยมและแนะนำได้แก่ dexamethasone ขนาด 4 มก.เข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและทรุดลงอย่างรวดเร็วควรพิจารณาให้ยาขนาดสูง เช่น methyl prednisolone 1 กรัม เข้าหลอดเลือดดำ วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน แล้วต่อด้วย dexamethasone 4 มก.เข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง และ etoposide 150 มก/ม² เข้าหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 2 ครั้งใน 2 สัปดาห์แรก ต่อไปให้สัปดาห์ละครั้ง สำหรับ Intravenous immunoglobulin (IVIg) ให้ขนาด 0.2-0.4 กรัมต่อกก. เข้าหลอดเลือดดำใน 3-4 ชั่วโมง วันละ 1 ครั้ง (วันละ 10-20 กรัม) เป็นเวลา 3-5 วัน หรือ 1 กรัมต่อกก. เข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน เนื่องจาก etoposide ถูกขับและทำลายทางไตและตับ แนะนำให้ลดขนาดลง 25% ถ้า GFR 10-50 มล/นาที ลด 50% ถ้า GFR น้อยกว่า 10 มล/นาที ผู้ป่วยที่ GFR น้อยกว่า 10 มล/นาที และมีระดับ direct bilirubin สูงกว่า 3 มก/ดล. ให้ลดขนาดยา 75% ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองจะพบว่าอาการดีขึ้นและผลเลือดดีขึ้น โดยเฉพาะระดับ ferritin ลดลง การรักษาจะลดขนาดของ dexamethasone และ etoposide ลงอิงตามการศึกษา HLH-94 แต่ถ้าผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ ให้รักษาด้วย salvage therapy ต่อไปด้วย antithymocyte globulin (rabbit ATG) นอกจากนั้นนี้

รายงานผู้ป่วยที่รักษาด้วยการทำ plasma exchange²⁴ เคมีบำบัด COP³⁰ (cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone), infliximab, daclizumab, alemtuzumab, anakinra และยาชนิดอื่นๆ

ผู้ป่วยที่สงสัยมีโรคในสมอง ควรได้รับการตรวจน้ำไขสันหลัง ถ้าไม่มีข้อห้าม ถ้าพบความผิดปกติให้รักษาด้วยยา methotrexate 12 มก. และ hydrocortisone 15 มก. เข้าทางน้ำไขสันหลังสัปดาห์ละครั้ง และให้ต่อก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์หลังจากอาการรวมทั้งความผิดปกติของน้ำไขสันหลังดีขึ้น แนวทางในการรักษาผู้ป่วย HLH สามารถอ้างอิงตามการศึกษา HLH-94 ดังรูปที่ 1

การรักษาอื่นๆ

ผู้ป่วย HLH ส่วนใหญ่มักจะได้รับการยาปฏิชีวนะตั้งแต่เริ่มแรก แต่เนื่องจากยาที่ใช้รักษามักเป็นยาที่กดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยจึงมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสมากขึ้น เช่นการติดเชื้อรา เชื้อวัณโรคและ Strongy- loidiasis ควรได้รับการตรวจเป็นระยะ และให้รักษาเมื่อพบหลักฐานว่ามีการติดเชื้อ ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านแนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ PCP (Pneumocystis carinii pneumonia) และเชื้อราไปตั้งแต่เริ่มแรก และให้ทำ neutropenic precautions เนื่องจากผู้ป่วยมักมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ การให้ G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) ช่วยให้นิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยให้การติดเชื้อให้ดีขึ้น

ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำและมีเลือดออก ควรให้เกร็ดเลือดเข้มข้นเพื่อให้ระดับเกิน $50 \times 10^9/\text{ล.}$ ผู้ที่มี coagulopathy ควรให้ FFP 10-20 มล. และ cryoprecipitate 10 ถุงต่อครั้ง

การรักษาด้วยสเต็มเซลล์ (SCT)³² ควรพิจารณาในราย familial

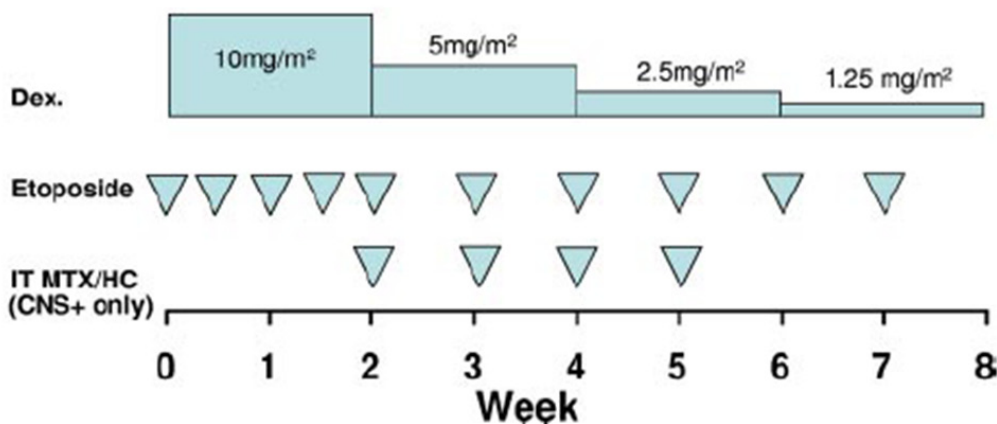
HLH, ผู้ป่วยอื่นที่มีโรคกลับเป็นใหม่หรือมี progression ใดๆ ที่ได้รับ Intensive therapy รวมทั้งผู้ป่วยที่มีโรคในระบบประสาท ในปัจจุบันหลายสถาบันนิยมทำ RIC (reduced intensity conditioning) SCT มากกว่า myeloablative SCT พบว่าได้ผลดี³³

การพยากรณ์โรค

มีรายงานจากไต้หวัน²⁸ ให้การรักษา HLH ในผู้ใหญ่ ซึ่งเป็น HLH จากการติดเชื้อ 30 รายและไม่ใช้การติดเชื้อ 66 ราย ผู้ป่วย HLH จากการติดเชื้อมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า (47% vs 70%, $p = 0.03$) เมื่อใช้ multivariate analysis ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี ($p = 0.05$, odds ratio 3.46) ใช้ต่อเนื่องนานกว่า 3 วัน ($p = 0.003$, OR 2.38) การเกิด DIC ($p = 0.009$, OR 3.22) ส่วนอีกการศึกษาในประเทศจีน³⁴ ผู้ป่วย HLH 56 ราย พบว่า 43 ราย (76.8%) เกิดร่วมกับมะเร็ง อัตราการเสียชีวิตรวมร้อยละ 67.9 สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจาก multiple organ failure ผู้ป่วยที่เป็น HLH ร่วมกับมะเร็งมีการรอดชีวิตสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็ง ดังรูปที่ 2 โดยพบว่า อายุ ระดับอัลบูมินที่ต่ำ และระดับไฟบริโนเจนที่ต่ำ เป็นปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

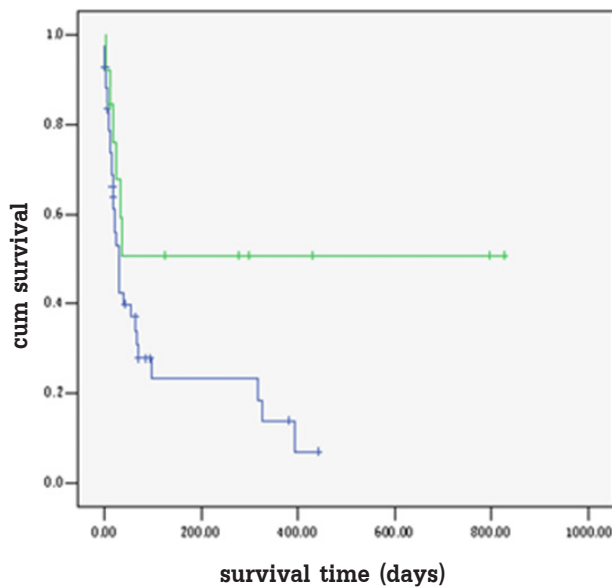
สรุป

ภาวะ HLH เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ประกอบด้วยไข้ ตับม้าม ต่อม้ำเหลืองโต ดีซ่าน ตับอักเสบ เนื่องจากอาการคล้ายกับการติดเชื้อที่รุนแรง ผู้ป่วยจึงควรได้รับการวินิจฉัยโดยเร็ว การตรวจไขกระดูกจะพบ hemophagocytosis การตรวจเลือดจะพบ cytopenias มี serum ferritin สูง มักเป็นระดับ



รูปที่ 1 แสดงแนวทางการรักษา HLH ในระยะเริ่มแรก (induction therapy)³¹

Survival time of MHLH and non-MHLH



รูปที่ 2 แสดงระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วย HLH ที่ร่วมกับโรค มะเร็ง (กราฟเส้นล่าง) และไม่ใช่โรคมะเร็ง (กราฟเส้นบน)³⁴

หลายพันจนถึงเกิน 10,000 มก/ล. เนื่องจากการเสียชีวิตเกิดจาก multiple organ failure การให้การรักษาทันทีจะสามารถช่วยผู้ป่วยให้รอดชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

- Cre'put C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008;34:1177-87.
- Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008;15:359-67.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
- Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002;100:2266-7.
- Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007;92:978-81.
- Falini B, Pileri S, De Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:401-6.
- Chin M, Mugishima H, Takamura M, et al. Hemophagocytic syndrome and hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma with isochromosome 7q and 8 trisomy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:375-8.
- Shimada A, Kato M, Tamura K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinemia was caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:785-7.
- Nakamura S, Murase T and Kinoshita T. Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms. *Haematologica* 2007;92:434.
- O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:381-3.
- Urban C, Lackner H, Schwinger W, Beham-Schmid C. Fatal hemophagocytic syndrome as initial manifestation of a mediastinal germ cell tumor. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:247-9.
- Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children. *Haematologica* 2008;93:291-4.
- Yao M, Cheng AL, Su JJ, Lin MT, Uen WC, Tien HF, et al. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 1994;87:535-43.
- Dikshit B, Wanchu A, Sachdeva RK, Sharma A, Das R. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disord* 2009;9:5.
- Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al. Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review. *Rev Inst Trop Sao Paulo* 2008;50:123-7.
- Lee JJ, Chung JJ, Shin DH, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Emerg Infect Dis* 2002;8:209-10.
- Srichaikul T, Punyagupta S, Kanchanapoom T, et al. Hemophagocytic syndrome in Dengue hemorrhagic fever with severe multiorgan complications. *J Med Assoc Thai* 2008;91:104-9.
- Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447-54.
- Tapisiz A, Belet N, Ciftci E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *J Trop Pediatr* 2007;53:359-61.
- Rao RD, Morice WG, Phylly RL. Hemophagocytosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia and histoplasmosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:287-90.
- Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6.
- Wang S, Degar BA, Zieske A, et al. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia. *Am J Hematol* 2004;77:391-6.

23. Ponticelli C and Alberighi ODC. Haemophagocytic syndrome-a life-threatening complication of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2623-7.
24. Srichaikul T, Punyagupta S, Mongkolsritrakul W, et al. Hemophagocytic syndrome with fulminant multi-organ failure after tasting raw monkfish liver: the patient survived by immunomodulators and plasma exchange therapy. *J Hematol Transfus Med* 2011;21:261-6.
25. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
26. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:192-4.
27. Wang Z, Chen X, Wu L, et al. Significance of hemophagocytosis in diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2009;17:1064-6.
28. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Micro Immuno Infect* 2011;44:191-7.
29. Raschke RA and Garcia-Orr R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A potentially under recognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. *Chest* 2011;140:933-8.
30. Qiu H and Li J. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with COP chemotherapy protocol: A retrospective clinical analysis of fifteen cases. *Blood* 2011;118:1121a.
31. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.
32. Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
33. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116:5824-31.