

بیماری لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک اکتسابی و گزارش یک مورد

دکتر مژگان هاشمیه*؛ فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی اراک
دکتر امیر سبحانی عراقی؛ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

خلاصه

هدف: لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک یک بیماری نادر و بالقوه کشنده است که ناشی از هیستوسیت‌های طبیعی ولی با فعالیت بیش از حد می‌باشد و به‌طور شایع در دوران کودکی دیده می‌شود. در اغلب موارد تب، هیپاتواسپلنومگالی، پانسیتوپنی، بزرگی غدد لنفاوی و راش از تظاهرات اولیه بیماری هستند. درگیری پوستی در ۶۵٪ بیماران وجود دارد. اگر چه علائم درگیری سیستم عصبی مرکزی ممکن است در مراحل اولیه بیماری ظاهر شود ولی عمدتاً در مرحله انتهایی بیماری رخ می‌دهند. مشخصه پاتولوژی این بیماری تکثیر و تهاجم ماکروفاژها و هیستوسیت‌های فعال است که سلولهای دیگر (گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت) را از بین برده و منجر به ایجاد علائم بالینی می‌شوند.

معرفی بیمار: بیمار دختر ۴ ساله‌ای است که با دیستانسیون شکم به بیمارستان مراجعه کرد. در معاینه فیزیکی بیمار، علائم حیاتی طبیعی بود ولی هیپاتواسپلنومگالی یافت شد. در آزمایشات اولیه، پانسیتوپنی و سرعت رسوب اریتروسیت بالا گزارش شد ولی تست‌های عملکرد کبد و کلیه طبیعی بودند. نتایج تست‌های انجام شده از نظر هیپاتیت ویروسی (A, B, C) همگی منفی بودند. در سونوگرافی شکم، هیپاتواسپلنومگالی بدون وجود آسیت تایید شد. بررسی آسپیراسیون مغز استخوان، تغییر دیس اریتروپویتیک را نشان داد. بعد از ۲ ماه، بیمار دچار تب‌های متناوب شد ولی کشت‌های خون بیمار منفی بودند. در بیوپسی کبد تابلویی شبیه هیپاتیت مزمن مداوم وجود داشت. بیمار کاندیدای بیوپسی مغز استخوان و لاپاراتومی تجسسی گردید. در طی لاپاراتومی، نمونه‌هایی از کبد، طحال، پانکراس و غدد لنفاوی شکم بیمار گرفته شد. به دنبال مشاهده شواهدی از هموفاگوسیتوز در نمونه‌های طحال، مغز استخوان، غدد لنفاوی و انجام آزمایشات تکمیلی تشخیص لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک برای بیمار مسجل شد.

*مستول مقاله، آدرس:
اراک، خیابان شهید شیرودی،
بیمارستان امیرکبیر
E-mail:
mozh_hash@yahoo.com

دریافت: ۸۴/۹/۲۶
بازنگری: ۸۴/۱۲/۲۱
پذیرش: ۸۵/۴/۵

واژه‌های کلیدی: لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک، هیپاتواسپلنومگالی، پانسیتوپنی، لنفادنوپاتی، راش جلدی

مقدمه

می‌کنند. میزان بروز بیماری، ۱/۲ مورد در هر ۱ میلیون نفر در سال گزارش شده است. لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک چندین سیستم را گرفتار می‌کند. ارگان‌هایی که به‌طور شایع درگیر می‌شوند شامل طحال، کبد، غدد لنفاوی، مغز استخوان و سیستم عصبی مرکزی است. این بیماری دو شکل دارد: نوع فامیلیال (اولیه) که یک الگوی ارثی اتوزوم مغلوب دارد و درجه‌های والدین خویشاوند شایع تر است. این نوع به‌طور تبییک

بیماری لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک، یک سندرم غیر نئوپلاستیک و غیر معمول است که مشخص‌ترین شکل آن با تب طول کشنده، هیپاتواسپلنومگالی و پانسیتوپنی (عمدتاً ترومبوسیتوپنی و آنمی) تظاهر می‌یابد. هموفاگوسیتوز به ماکروفاژهای فعال شده‌ای اشاره می‌کند که اریتروسیت‌ها، لوکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز آنها را فاگوسیت

نوک طحال ۶ سانتیمتر زیر لبه دنده لمس می‌شد ولی تغییر ماتیته (Shifting Dullness)، ایکتر، راش، لنفادنوپاتی و ادم اندام‌ها وجود نداشت. معاینه اروفرانکس، ریه‌ها، قلب و معاینه عصبی بیمار نیز طبیعی بود.

فرمول و شمارش گلبول‌های خونی بیمار، تعداد گلبول‌های سفید 2200 ($3/2$) نوتروفیل و $96/100$ لنفوسیت) آنمی نرموکروم نرموسیتیک با هموگلوبین $5/1$ و پلاکت 66000 را نشان داد. سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) 112 و همچنین زمان پروترومبین 32 و زمان ترومبین 13 بود. آزمایشات انجام شده از نظر لوپوس منفی بودند. تست‌های سرولوژیک هیپاتیت ویروسی A، B، C، ویروس ایدز، توکسوپلاسما، تست‌های رایت و ویدال منفی بودند. تست سرولوژیک برای ویروس ابشتاین بار و سیتومگالوویروس، ابتلای قبلی وی را نشان می‌داد (مثبت بودن Anti-CMV IgG و Anti-EBV IgG).

رادیوگرافی قفسه صدری (رخ و نیم رخ) طبیعی بود. در سونوگرافی شکم، هپاتواسپلنومگالی بدون شواهد ترومبوز ورید پورت تأیید شد و پانکراس و کلیه‌ها طبیعی بودند و آسیتی کشف نشد. نتیجه آزمایشات عملکرد کبد و کلیه‌های بیمار نرمال بود. در بررسی آسپیراسیون مغز استخوان، تغییر دیس-اریتروپویتیک گزارش شد. بعد از ۲ ماه، بیمار دچار تب‌های متناوب گردید ولی کشت‌های خون بیمار منفی بودند. در این زمان، سونوگرافی شکم لنفادنوپاتی‌های متعدد شکم و افزایش سایز طحال و کبد را نسبت به سونوگرافی قبل نشان داد، ولی آسیت کشف نشد. در سی‌تی اسکن با کنتراست نیز همین یافته‌ها تأیید شد. در بیوپسی کبد تابلویی مشابه هیپاتیت مزمن مداوم وجود داشت. بعد از یک هفته از زمان بستری مجدد، تب بیمار قطع شد. بیمار کاندیدای آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان (مجدد)، لاپاراتومی تجسسی و اسپلنکتومی (به دلیل افزایش نیاز به تزریق خون) گردید و نمونه‌هایی از مغز استخوان، کبد، طحال، پانکراس و غدد لنفاوی شکم برای پاتولوژی فرستاده شد. شواهدی از هموفاگوسیتوز در نمونه‌های طحال، مغز استخوان و به‌ویژه به صورت برجسته‌تر در غدد لنفاوی و عدم وجود شواهد بدخیمی یافت شد و در گزارش پاتولوژی، لنفوهایستوسیتوز هموفاگوسیتیک ثانویه، با احتمال ارتباط با ویروس ابشتاین بار (EBV) مطرح شد. در آزمایشات تکمیلی بیمار، فریتین سرم 650 نانوگرم در میلی‌لیتر، فیبرینوژن 105 و تری‌گلیسرید 380 میلی‌گرم در درسی‌لیتر، لاکتات دهیدروژناز 3280 واحد در لیتر و آنالیز مایع نخاعی طبیعی گزارش شد. بعد از تشخیص، بیمار تحت درمان با ایمونوسپرسورها (استروئید و

در دوران شیر خوارگی و اوایل کودکی دیده می‌شود و تقریباً همیشه بدون درمان کشنده است. نوع اکتسابی (ثانویه) که در ارتباط با عفونت سیستیمیک (انواع عفونت‌های ویروسی، باکتریایی، قارچی و انگلی)، بیماری‌های کلاژن واسکولار، ضعف ایمنی، بدخیمی زمینه‌ای به‌ویژه لنفوم‌های سلول T می‌باشد [۱-۶].

یافته‌های سیتولوژیکی و یا هیستولوژیکی که برای تشخیص این بیماری اختصاصی باشد، وجود ندارد و تشخیص باید براساس بررسی‌های بالینی، آزمایشگاهی، هیستوپاتولوژیکی و نیز مطالعات ژنتیکی صورت گیرد. بدین منظور انجمن هیستوسیت آمریکا معیارهایی برای تشخیص این بیماری مشخص کرده است که در صورت وجود حداقل یکی از ۲ معیار آن، لنفوهایستوسیتوز هموفاگوسیتیک مطرح می‌شود [۲، ۵، ۶].

برای درمان این بیماری، ۲ پروتکل درمانی به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد (HLH-۲۰۰۴ و HLH-۹۴). تا این که در طی مدت درمان طبی، بتوان دهنده مناسبی برای پیوند مغز استخوان (درمان قطعی) تعیین کرد. لنفوهایستوسیتوز هموفاگوسیتیک، بدون درمان تقریباً همیشه کشنده می‌باشد و میزان بقای متوسط بیماران ۲ تا ۶ ماه (بدون درمان) است [۲، ۵].

هر چند این بیماری بسیار نادر است ولی هدف از این گزارش این است در بیمارانی که با تب طول کشنده، هپاتواسپلنومگالی و پانسیتوپنی مراجعه می‌کنند، این بیماری را مد نظر داشت.

معرفی بیمار

بیمار دختر بچه ۴ ساله‌ای بود که به دلیل دیستانسیون شکم در بیمارستان بستری شد. بیمار تنها فرزند خانواده و اهل ایران بود و والدین بیمار نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند. سابقه بستری قبلی در بیمارستان، مسافرت اخیر، تروما، تب، تعریق شبانه، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، زردی، هماتمز، استفراغ، اسهال، سرفه، آرتراژی، کبود شدن آسان و خونریزی از لثه‌ها نداشت و نیز دارای سابقه فامیلی اختلالات خونی، هموگلوبینوپاتی، بیماری کبدی، بیماری التهابی روده، بیماری اتوایمیون یا تیروئید نبود. سابقه مصرف دارویی در بیمار وجود نداشت. درجه حرارت بدن بیمار $37/3$ درجه سانتیگراد، تعداد ضربان قلب 92 در دقیقه، تعداد تنفس 20 در دقیقه و فشار خون بیمار $65/110$ mmHg بود. بیمار، در معاینه بالینی ابتدایی هپاتومگالی و اسپلنومگالی داشت که لبه کبد بدون تندرns و ۳ سانتیمتر زیر لبه دنده و

سیتومگالوویروس، احتمال فرم اکتسابی بیماری را مطرح است و با در نظر گرفتن ارتباط بیشتر این بیماری با ویروس ابشتاین بار (نسبت به سیتومگالوویروس)، لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک اکتسابی مرتبط با ابشتاین بار بیشتر احتمال می‌رود. با این حال با توجه به شیوع بالای تست سرولوژی مثبت این دو ویروس در افراد طبیعی جامعه اتفاقی بودن این همراهی نیز مطرح است.

برجسته‌ترین تغییر آزمایشگاهی در زمان تظاهر بیماری، سیتوپنی بویژه ترومبوسیتوپنی است ولی آنمی و با درجات کمتر نوتروپنی هم می‌تواند ایجاد شود. بیمار معرفی شده نیز در زمان مراجعه اولیه، الگوی پان‌سیتوپنی (و درگیری هر ۳ رده خون محیطی) را نشان می‌داد. از دیگر یافته‌های شایع بیماری، می‌توان افزایش فریتین و لاکتات دهیدروژناز، هیپوناترمی و کاهش پروتئین توتال یا آلبومین را نام برد. ممکن است اختلال تست‌های کبدی شامل افزایش آنزیم‌های ترانس آمیناز یا هیپربیلیروبینمی ایجاد شود. اختلالات انعقادی بویژه هیپوفیبرینوژنمی در طی بیماری فعال شایع می‌باشد. هیپرتری‌گلیسریدمی یک یافته شایع در موارد بیماری سیستمیک همراه با تب ذکر شده است [۴، ۶، ۷]. به نظر می‌رسد افزایش فریتین سرم و محصولات تجزیه فیبرین (FDP) در بیماران، با افزایش خطر مرگ همراه باشد [۶]. با توجه به افزایش فریتین در بیمار ما احتمال افزایش خطر مرگ در صورت عدم درمان قابل پیش بینی است.

تشخیص لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک ممکن است مشکل باشد و متأسفانه عمدتاً (دو سوم موارد) شاه علامت بیماری (هموفاگوسیتوز) در بررسی ابتدایی مغز استخوان پیدا نمی‌شود و بنابراین با یک آسپیراسیون مغز استخوان منفی نمی‌توان بیماری را کنار گذاشت. در آسپیراسیون مغز استخوان، ممکن است تغییر دیس‌اریتروپویتیک در غیاب هیستوسیت‌های هموفاگوسیتیک مشاهده شود [۲]. از طرفی هموفاگوسیتوز، یک یافته تبییک ولی غیر اختصاصی است [۵]. در این بیمار نیز، در آسپیراسیون ابتدایی مغز استخوان، هموفاگوسیتوز پیدا نشد و از طرفی به طور جالبی، تغییر دیس‌اریتروپویتیک گزارش گردید. انجمن هیستوسیت آمریکا معیارهایی برای تشخیص این بیماری تعیین کرده است و در صورتی که حداقل یکی از ۲ معیار زیر وجود داشته باشد، می‌توان تشخیص لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک را مطرح کرد [۵]. این معیارها عبارتند از:

۱) تشخیص مولکولی تأیید کننده لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک

سیکلوسپورین) و کموتراپی (اتوپوزاید) قرار گرفت تا کاندید پیوند مغز استخوان شود ولی به دلیل عدم رضایت والدین بیمار برای پیوند مغز استخوان، درمان‌های فوق برای وی ادامه پیدا کرد. در زمان گزارش وضعیت بالینی و پان‌سیتوپنی بیمار بهبود یافته، سائز کبد و نیاز به ترریق خون نیز کاهش یافته است.

بحث

لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک یک بیماری نادر و بالقوه کشنده است که معمولاً بچه‌ها را گرفتار می‌کند. علائم این بیماری بسیار متنوع است و به همین خاطر می‌تواند بیماری‌های مختلفی را تقلید کند. شایع‌ترین یافته‌های ابتدایی این بیماری، تب، اسپلنومگالی و هپاتومگالی می‌باشد. از علائم دیگر این بیماری می‌توان راش پوستی، لنفادنوپاتی و اختلالات عصبی را ذکر کرد. در اغلب موارد تب، به صورت دائمی یا متناوب و مقاوم به درمان تظاهر می‌کند ولی ممکن است به‌طور خود بخود قطع شود. هر چند بیمار ما نیز در ابتدای شروع بیماری تب نداشت ولی در سیر بیماری دچار تب‌های متناوب شد و علیرغم جستجو برای منبع عفونت، علتی برای تب‌های بیمار پیدا نشد و تب بیمار به‌صورت خود به خود قطع شد.

راش پوستی نمای غیراختصاصی (ماکولوپاپولر) و موقت دارد و اغلب همراه با تب‌های بالا می‌باشد. تظاهرات درگیری سیستم عصبی مرکزی عمدتاً به‌صورت انسفالوپاتی، مننژیسموس و تشنج می‌باشد که این یافته‌ها می‌توانند یک عفونت ویروسی حاد مثل ویروس ابشتاین بار، سیتومگالوویروس، هپاتیت ویروسی و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) را پیشنهاد کنند. اختلالات سیستم ایمنی همراه با هیپرسیتوکینمی از ویژگی‌های تبییک بیماری است و احتمالاً همین عامل سبب ایجاد علائم در لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک می‌شود [۱، ۲، ۵-۹].

یک یافته قابل توجه در بیماران مبتلا به نوع فامیلیال کاهش یا عدم فعالیت سلول NK (natural killer cell) و سلول T سیتوتوکسیک است. عوامل عفونی مثل ویروس ابشتاین بار، سیتومگالوویروس، پاروویروس B19، باکتری‌ها، قارچ‌ها، مایکوباکتری‌ها و انگل‌ها می‌توانند سبب ایجاد فرم اکتسابی (ثانویه) لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک شده و این عوامل باید در ابتدا کنار گذاشته شوند. گاهی اوقات به نوعی از سندرم هموفاگوسیتیک که در ارتباط با ویروس می‌باشد، "virus-associated hemophagocytic syndrome" (VAHS) اطلاق می‌شود [۱، ۵]. در این بیمار نیز با توجه به مثبت بودن تست سرولوژی برای ویروس ابشتاین بار و

جدول ۱- معیار تشخیصی بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک [۵]*

معیار تشخیصی ابتدایی (که در تمام بیماران مبتلا به لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک ارزیابی می شود):

الف- معیار بالینی:

- تب
- اسپلنومگالی

ب- معیار آزمایشگاهی:

- سیتوپنی (حداقل ۲ رده از ۳ رده خون محیطی را درگیر کند)
- هموگلوبین (< ۹g/dl) (در شیرخواران کمتر از ۴ هفته : < 10 gr/dl (Hgb)
- پلاکت (< 100000/μl)
- نوتروفیل (< 1000 /μl)
- هیپرتری گلیسریدمی و یا هیپوفیبرینوژمی

(۲۶۵mg/dl) (۳mmol/l) ≥ تری گلیسرید ناشتا، < ۱/۵gr/l فیبرینوژن

ج- معیارهای هیستوپاتولوژیک:

- هموفاگوسیتوز در مغز استخوان، طحال، غدد لنفاوی و عدم وجود شواهد بدخیمی

معیار تشخیصی جدید:

- عدم وجود یا پایین بودن فعالیت سلول NK (طبق رفرانس آزمایشگاه)
- فریتین < ۵۰۰ μg/l
- CD_{۲۵} محلول (رستور IL_۲ محلول) < ۲۴۰۰ u/ml

* وجود ۵ مورد از ۸ معیارهای فوق جهت تشخیص لازم است.

۲) وجود ۵ مورد از ۸ معیار تشخیصی لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک

معیارهای تشخیصی بیماری در جدول ۱ آورده شده است. علاوه بر معیارهای فوق یافته‌های دیگری نیز به تشخیص بیماری کمک می‌کنند که عبارتند از: پلئوسیتوز مایع نخاعی (سلول‌های مونونوکلئر) و یا افزایش پروتئین مایع نخاعی، تابلوی بیوپسی کبد مشابه هیپاتیت مزمن مداوم، یافته‌های غیر طبیعی دیگر شامل علائم سربرومنژ، بزرگی غدد لنفاوی، زردی، ادم، راش پوستی، اختلالات آنزیم کبدی، هیپوپروتئینمی، هیپوناترمی، افزایش لیپوپروتئین با چگالی خیلی پائین (VLDL) و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) [۵]. در بیمار ما نیز با توجه به وجود وجود ۶ معیار از ۸ معیار دوم (شامل تب، اسپلنومگالی، پان‌سیتوپنی، هیپرتری گلیسریدمی و یا هیپوفیبرینوژمی و همچنین تأیید هموفاگوسیتوز در مغز استخوان، طحال، غدد لنفاوی و فریتین بالا) تشخیص لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک اثبات شد. از یافته‌های کمکی دیگر تابلوی شبیه هیپاتیت مزمن مداوم در بیوپسی کبد و لنفادنوپاتی داخل شکمی در بیمار ما یافت شد.

اگر چه پروگنوز بیماری در بین مطالعات مختلف به صورت متفاوت گزارش شده است ولی این بیماری در صورت عدم درمان، همیشه کشنده است. علت مرگ در لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک مرتبط با ویروس ابشتاین بار، معمولاً ناشی از خونریزی، عفونت یا نارسایی چندین ارگان می‌باشد [۵، ۶]. هدف از درمان ابتدا پایدار کردن وضعیت بالینی بیمار و سپس درمان بیماری با پیوند مغز استخوان است. استفاده از پروتوکول‌های درمانی HLH-۲۰۰۴ و HLH-۹۴ با میزان فروکش بالایی همراه خواهد بود تا اینکه یک دهنده مناسب برای پیوند مغز استخوان پیدا شود. پیوند سلول بنیادی هماتوپوئیتیک به عنوان تنها درمان پذیرفته شده برای نوع فامیلیال لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک مشخص شده است [۵، ۶، ۷، ۱۰، ۱۱].

سپاسگزاری

از آقای دکتر نصرالله کمالیان، آقای دکتر محمدعلی دانشمند، آقای دکتر جلال رضایی که در تشخیص این بیمار همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report

M Hashemieh *; MD, Pediatric Hematologist–Oncologist, Assistant professor of Pediatrics, Arak University of Medical Sciences

A Sobhani Araghi; MD, General Physician, Arak University of Medical Sciences

*Correspondence author,
Address: Amirkabir Hospital,
Shahid Shirodi Ave, Arak,
I.R.Iran
E-mail:
mozh_hash@yahoo.com

Received: 17/12/05
Revised: 12/3/06
Accepted: 26/6/06

Abstract

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and potentially fatal disease of normal but overactive histiocytes (macrophages) that commonly appears in childhood. A fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, lymphadenopathy, and a rash often comprise the initial presentation. Cutaneous involvement occurs in up to 65% of patients. Although the signs of central nervous system (CNS) involvement may be pronounced early, it usually develops later during the course of the disease. The pathological hallmark of this disease is the aggressive proliferation of activated macrophages and histiocytes, which phagocytose other cells, namely red blood cells, white blood cells, and platelets, leading to the clinical symptoms.

Case Report: This paper presents a 4- years old girl that was admitted to the hospital because of abdominal distention .Her vital signs were normal. Physical examinations by her physician were revealed hepatosplenomegaly. She had pancytopenia, high erythrocyte sedimentation rate but tests for liver and kidney-functions were normal in primary laboratory data. The results of tests for viral hepatitis A, B, and C were negative. An abdominal ultrasonographic study confirmed the presence of hepatosplenomegaly, but no ascites was detected. Examination of a stained bone marrow aspirate (BMA) revealed dyserythropoietic change. After 2 months, she presented with intermittent fever but three blood cultures yielded no growth at 48 hours. A liver biopsy was done and it showed a picture similar to chronic persistent hepatitis. Again, she has undergone bone marrow aspiration and showed the same findings with the past BMA (dyserythropoietic change) .She was candidate for bone marrow biopsy and explorative laparotomy. During explorative laparotomy, specimens from liver (again), spleen, pancreas, and abdominal lymph nodes was obtained. There was evidence of hemophagocytosis in the spleen, marrow, lymph nodes specimens and the results of complementary laboratories were consistent with a "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis".

Key Words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Pancytopenia, Hepatosplenomegaly, Lymphadenopathy, Skin rash

REFERENCES:

1. Lipton JM, Westra S, Haverty CE, et al. Newborn twins with thrombocytopenia, coagulation defects, and hepatosplenomegaly. N Engl J Med. 2004; 351(11):1120-30.

2. Lacz NL. Lymphohistiocytosis. e-medicine, 2004. Available at: <http://www.emedicine.com/pediatrics/oncology>. Access date: 05/03/2006
3. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 53(3): 209-23.
4. Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2): 435-44.
5. Henter JI. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), symptoms, signs and diagnosis of a rapidly fatal childhood disease. American Histiocyte Society. 1999-2005.
6. Fisman DN. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6(6): 601-8.
7. Nair PC, Wali Y, Zechariah M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) presenting on the 3rd day of life. *Indian J Pediatr*. 2001; 68(10): 995-7.
8. Larsen EC, Connolly SA, Rosenberg AE. A Nine-Year-Old Girl with Hepatosplenomegaly and Pain in the Thigh. *N Engl J Med*. 2003; 348(26): 2669-77.
9. Usmani GN, Westra SJ, Younes S. A 14-Month-Old Boy with Hepatomegaly, Perianal Lesions, and a Bony Lump on the Forehead. *N Engl J Med*. 2003; 348(17): 1692-701.
10. Durken M, Finckenstein FG, Janka GE. Bone marrow transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2001; 41(1-2): 89-95.
11. Henter JI, Samuelsson A, Ericson K, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and pathophysiological mechanisms. *Lakartidningen*. 2000; 97(12): 1405-8.