

Hemofagositik lenfohistiyositoz tek merkez deneyimi

Hemophagocytic lymphohistiocytosis single-center experience

Ersin TÖRET, Yılmaz AY, Tuba HİLKAY KARAPINAR, Yeşim OYMAK, Muhammet BULUT, Canan VERGİN

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH) sitokin fırtınası sonucu gelişen kontrolsüz hemofagositozun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Ateş, splenomegali, hiperferritinemi ve sitopeni sendromun en iyi bilinen bulgularıdır. Ailesel (primer) tetikleyen alta yatan bir hastalığın olduğu akkiz (sekonder) HLH olmak üzere sınıflandırılır. Akkiz nedenler arasında enfeksiyonlar, maliniteler, otoimmün hastalıklar ve bazı metabolik hastalıklar sayılabilir. Tedavinin temelini immünsüpresyon ve apoptotik kemoterapi oluşturmaktadır. Ailesel HLH veya ailesel olmayan persistan HLH'de küratif tedavi seçeneği kök hücre naklidir.

Yöntem: Kliniğimizde tam alan ve tedavi edilen 46 HLH olgusunu tam kriterleri ve tedavi planları açısından retrospektif olarak irdeledik.

Bulgular: Tam kriteri olarak ateşin yanı sıra hiperferritinemi ve hemofagositozun en sık kaydedilen tam kriterleri olduklarını belirledik. Olguların %46'sı deksametazon, siklosporin A (CsA) ve etoposidden oluşan HLH-2004 tedavi kılavuzundaki üçlü tedaviye gereksinim duyduğunu saptadık.

Sonuç: Sonuç olarak, hektik-persistan ateşle başvuran çocuklarda HLH aramanın erken tanı ve tedavi için önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ateş, çocukluk çağı, hemofagositik lenfohistiyositoz, tedavi

ABSTRACT

Objective: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare disorder which develops as a result of cytokine storm syndrome due to uncontrolled hemophagocytosis. Fever, splenomegaly, hyperferritinemia and cytopenias are well-known clinical manifestations of the disease. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is classified as familial (primary/genetic) and secondary (acquired) where an underlying disease is present. Among acquired causes infections, malignancies, autoimmune disorders and some metabolic disorders may be enumerated. The basis of treatment for HLH is immunosuppression and apoptotic chemotherapy. The curative treatment alternative for familial or non-familial persistent HLH is stem cell transplantation.

Methods: We retrospectively analyzed 46 HLH cases diagnosed and treated in our clinic in terms of diagnostic criteria and treatment plans.

Results: We identified the most frequently recorded diagnostic criteria as fever, hemophagocytosis and hyperferritinemia. We found that 46% of the cases needed treatment consisting of dexamethasone, cyclosporine (CsA) and etoposide according to HLH-2004 treatment guideline.

Conclusion: As a result, we think that search for HLH in children who presented with hectic-persistent fever is important for the early diagnosis and treatment of HLH.

Keywords: Childhood, hemophagocytic lymphohistiocytosis, fever, treatment

Alındığı tarih: 30.11.2017

Kabul tarihi: 20.02.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ersin Töret,
Gaziosmanpaşa Mah. 209. Sok. No: 11, 10100 -
Altıteyül - Balıkesir - Türkiye
e-mail: drersintoret@hotmail.com

GİRİŞ

Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH) ilk kez 1952 yılında James Farquhar tarafından tanımlanan sitokin fırtınası sonucu gelişen kontrolsüz hemofagositozun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Ateş ve splenomegali kliniğini destekleyen hiperferritinemi,

hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ve sitopeni bulguları tanı için yol göstericidir⁽¹⁻³⁾.

Hemofagositik Lenfohistiyositoz; ailesel (primer/genetik) veya bilinen mutasyon saptanmadığı, tetikleyen alta yatan bir hastalığın olduğu akkiz (sekonder) HLH olmak üzere sınıflandırılır^(3,4). Ailesel HLH'ler çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılır

lar ve granül aracılıklı hücre ölümünde meydana gelen mutasyonlar sonucu hücrelerin apoptozu durur ve bu grup HLH'ler intrauterin hidrops fetalisle sonuçlanabileceği gibi, ileri yaşlarda da ortaya çıkabilirler. Ailesel HLH'ye neden olan hastalıklar ve genetik defektler Tablo 1'de görülmektedir (5,6).

Akkiz nedenler arasında enfeksiyonlar, maliyniteler, otoimmün ve bazı metabolik hastalıklar sayılabilir. Enfeksiyonlarda özellikle viral etkenler EBV, CMV, Parvovirüs B19; maliynitelerde ise akut lösemiler ön plana çıkmaktadır (3).

Son 30 yılda HLH tanı ve tedavisinde yaşanan gelişmeler sağ kalımı %10'lardan %70'lere kadar yükseltmiştir. Tedavinin temelini immünsüpresyon ve apoptotik kemoterapi oluşturmaktadır. Ailesel HLH veya ailesel olmayan persistan HLH'de küratif tedavi seçeneği kök hücre naklidir. Uygun kök hücre vericisi bulunana dek kılavuzun nakil önerdiği olgulara immünsüpresif tedaviye devam edilir (2,4).

Yayımlanan HLH serileri arttıkça hastalık hakkında bilgiler ve farkındalık artacaktır. Bu çalışmamızda, merkezimizde tanı alan ve tedavisi yapılan HLH olgularını irdelemeyi amaçladık.

Tablo 1. Ailesel (primer) Hemofagositik Lenfhistiyositoza neden olan hastalıklar ve genleri.

Hastalık	Gen (protein)
AHL1	Bilinmiyor
AHL2	PRF1 (perforin)
AHL3	UNC13D (Munc 13-4)
AHL4	STX11 (sintaksin11)
AHL5	STXBP2 (Munc 18-2)
Chediak Higashi Tip 1	LYST (Lyst)
Griscell Sendromu Tip 2	RAB27A (Rab27a)
Hermansky Pudlak Tip 2	AP3B1
X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip 1	SH2D1A (SAP)
X'e bağlı Lenfoproliferatif Hastalık Tip 2	BIRC4 (XIAP)

AHL: Ailesel hemofagositik lenfhistiyositoz

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde tanı konulan ve dosya oluşturulan 46 HLH'li olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından demografik özelliklerin yanı sıra tanı kriterleri, genetik mutasyon ve laboratuvar sonuçları ve tedavi verileri kaydedildi. Kullanılan tanı kriterleri Tablo 2'de gösterildi. Tanı

kriterleri arasında yer alan doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi ve çözülmüş CD25 (sCD25) düzeyi hiçbir hastada çalışılmadı. Çalışma için etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. Veriler SPSS 15.0 istatistik programında çalışıldı.

Tablo 2. Hemofagositik Lenfhistiyositoz 2004 kılavuzunda yer alan ve 2007'de revize edilen tanı kriterleri.

HLH tanısı için aşağıdaki 1 veya 2 nolu kriterlerden en az birinin sağlanması gerekir.

1. HLH tanısı genetik mutasyonla gösterilen akraba varlığı
2. Aşağıdaki 8 kriterden en az 5'inin saptanması
 - a. Ateş
 - b. Splenomegali
 - c. Sitopeni (en az aşağıdakilerden 2'si)
 - i. Hemoglobün < 9 g/dL (infantlarda <10 g/dL)
 - ii. Trombosit <100 x 10⁹/L
 - iii. Nötrofil <1000 x 10⁹/L
 - d. Hipertrigliseridemi veya hipofibrinojemi
 - i. Açlık trigliseridi ≥265 mg/dL (>300 mmol/L)
 - ii. Fibrinojen <150 mg/dL
 - e. Hemofagositoz (kemik iliği veya dalak veya lenf nodu)
 - f. Maliynite lehine kanıt yokluğu

Yeni Kriterler;

- g. Doğal öldürücü (NK) hücre aktivite düşüklüğü veya yokluğu
- h. Ferritin > 500 mg/dL
 - i. Çözünür CD25 (sCD25; IL-2 reseptör) ≥ 2400 U/mL

BULGULAR

Kliniğimizde HLH tanısı alan ve takip edilen 46 hastanın ortanca tanı yaşı 5 yaş (2 ay-17 yıl), erkek-kız oranı 1,3 olarak saptandı. Hastalardan 16'sında (%35) primer, 30'unda sekonder HLH (%65) düşünüldü. Altı hastada tanı zamanında tetkik edilebilen ve HLH'ye yol açtığı bilinen genetik mutasyon saptanırken, 10 olgu öykülerinde akraba evliliği olması nedeniyle taranabilen mutasyonlar saptanmamasına rağmen, primer HLH düşünüldü. Akraba evliliği öyküsü 16 (%35), akrabada HLH öyküsü ise 3 (%6) hastada belirlendi. Mutasyon saptanan hastaların 3'ünde PRF1, 2'sinde STX11 ve 1 olguda RAB27A olarak kaydedildi. Sekonder neden olarak enfeksiyonlar 22 (%73), maliynite 5 (%17) ve otoimmün hastalıklar 3 (%10) hastada saptandı. Etken saptanabilen enfeksiyona sekonder HLH'lerde 3 olguda EBV, 2 olguda CMV saptandı. Bir olguda ise doku layşman-yazisi ilişkili HLH belirlendi. Etken saptanmayan

olgularda klinik ve izlem özelliklerinden yola çıkılarak enfeksiyonla tetiklenen sekonder HLH düşünüldü. Olguların tanı sırasındaki HLH kriterleri açısından özellikleri Tablo 3'te özetlendi. Ateş öyküsü ve diğer tanı kriterlerinin arandığı olgularda hiperferritinemi ve hemofagositoz 41 (%89) olguda olmak üzere en sık rastlanan tanı kriterleri olarak bulundu. Sitopeni kriterlerinden en sık trombositopeni 36 (%78) hastada saptandı. On hastada (%22) tanı sırasında izlenen konvulziyon bulgusu Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu olarak kaydedildi. Tedavi olarak deksametazon 9 (%20) hastada tek başına, 10 hastada (%22) yanına eklenen siklosporin A (CsA) ile birlikte, 19 olguda (%46) ise bu iki ilacın yanı sıra etoposid tedavisine de gereksinim duyuldu. Sekiz hastada HLH temel tedavisi olan bu 3 ilaç kullanılmadı. Bu 8 olgunun 4'ü intravenöz immünglobulin (IV Ig) ile klinikleri kontrol altına alınırken, 2 olgu tedavi başlanamadan kaybedildi. Yalnızca 2 olgu (%4) tanıdan sonra altta yatan enfeksiyonun hızlı tedavisi ile HLH için tedaviye gereksinim duymadı. Destekleyici tedavi olarak IV Ig 34 (%74) olguda uygulandı. Tedavi seçimi hastaların klinik özellikleri ve izlemlerine göre karar verilirken özellikle sekonder HLH'de tetikleyen durumun tedavisine öncelik verildiğini gördük. Üç olgu ailesel (2 STX11 ve 1 RAB27A) ve üç olgu sekonder olmak üzere altı (%13) olguya kök hücre nakli uygulandı. Kök hücre nakli uygulanan sekonder olguların ikisi EBV ilişkili diğer olgu enfeksiyon sekonder kabul edilen ancak etken saptanmayan per-

siste hastalıktı. Kayıtlarına ulaşılabilen olgulardan 12'sinin (%26) HLH veya altta yatan nedenle ilişkili olarak kaybedildiği saptandı.

TARTIŞMA

Hemofagositik Lenfositik Lenfositik bir immün disregulasyon bozukluğu olarak görünse de yaşamı tehdit eden ve hatta ölümcül seyredebilen bir tablodur (3,5). İnsidans ülke gelişmişlik düzeyi, akraba evliliği sıklığı ve coğrafik özelliklere göre farklılık göstermektedir. İsveç'te milyonda 1,2 hasta olarak saptanırken (7), ülkemizde Gürgey ve ark. (8) binde 7,5 olgu olarak raporlamışlardır.

Ülkemizde akraba evliliğinin halen yeğleniyor olması ve gelişmekte olan bir ülke olmamız dolayısıyla enfeksiyonların küçük yaşlarda sık gözlenmesi HLH insidansını artıran en önemli faktörler olarak tartışılabilir.

Ülkemizden Gürgey ve ark. (8) raporunda ailesel HLH hastaların %68'ini (13/19) oluşturmaktadır. Başka bir çalışmada ise, %54'ünü (28/54) ailesel HLH oluşturmakta ve bunların %64'ünde (18/28) ailesel HLH'ye neden olan bir genetik mutasyon saptanmıştır (9). Çalışmamızda, ailesel HLH olguların %35'ini (16/46) oluşturmakta ve ancak %38'inde (6/16) ailesel HLH'ye neden olan bir mutasyon saptanabilmiştir. Ülkemiz ve diğer akraba evliliğinin sık yaşandığı toplumlarda ailesel HLH sendromları resepsif olarak aktarılmalarına rağmen, sıklıkları artmaktadır. İlk kez 1999 yılında saptanan PRF1 gen mutasyonu Kaya ve ark. (9) ve olgularımızda en çok saptanan mutasyon oldu (10).

İnfeksiyonların ailesel HLH'yi tetiklemenin yanı sıra akkiz HLH'ye de yol açtığı bilinmektedir. İnfeksiyöz etkenler çoğunlukla bir virüs, özellikle EBV olabilir (11,12). Çalışmamızda da enfeksiyona sekonder olgularımızdan 3'ünde geçirilmekte olan EBV belirlendi. Bir olgumuzda da doku layşmanyazisi ilişkili HLH saptadık. Kaya ve ark. (9) çok merkezli çalışmalarında, enfeksiyona sekonder HLH'lerin %25'ini (6/24) EBV, %12'sini (3/24) doku layşmanyazisi ilişkili saptanmışlardır.

Maliyente ilişkili HLH; kanserin ilk bulgusu olabileceği gibi kanser tedavisiyle oluşan immünsüpres-

Tablo 3. Ailesel ve akkiz Hemofagositik Lenfositik Lenfositik olguların tanı özellikleri.

	Ailesel HLH, n (%)	Akkiz HLH, n (%)
Hasta sayısı	16 (35)	30 (65)
Tanı yaşı	3.2 yaş (1 ay-11 yıl)	6.4 yaş (1 ay-17 yaş)
Tanı kriterleri		
Ateş	16 (100)	30 (100)
Splenomegali	13 (83)	16 (52)
Anemi	11 (67)	23 (75)
Trombositopeni	13 (83)	23 (76)
Nötropeni	3 (17)	20 (68)
Hipofibrinojenemi	5 (33)	17 (57)
Hipertrigliseridemi	16 (100)	14 (45)
Ferritin >500 mg/dL	16 (100)	25 (82)
Hemofagositoz	14 (87)	27 (90)

yonun bir sonucu olarak gelişebilir. Kanser hücrelerinden salgılanan sitokinlerin HLH'yi tetiklediği düşünülmektedir. Maliynite ilişkili HLH çocukluk yaş grubunda özellikle B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) sırasında yaygın olarak görülür (6,13). Celkan ve ark. (14) çok merkezli çalışmalarında maliynite ilişkili HLH'li 29 olgunun 18'inin (%62) ALL olduğunu belirtmişlerdir. Maliynite ilişkili HLH saptadığımız 5 olgunun 3'ünün ALL tanısı ile kemoterapi alırken, HLH geliştirdikleri belirledik.

Günlük yineleyen ve persistan ateş erken bir bulgu olması dolayısıyla her yaş grubu hasta için önemlidir ve özellikle çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının tanı koyması için her zaman bir başlangıç noktası oluşturur (2,11). Ferritin düzeyinin 500 mg/dl üzerinde olması tanı kriteri olarak kabul görünürken, aynı zamanda tanıda 2000 mg/dl üzerindeki değerlerin kötü prognozu işaret ettiği gösterilmiştir (4,9,15). Tüm olgularımızda yüksek ateşle birlikte saptadığımız en sık bulgu değişik oranlarda bulunan ferritin yüksekliği oldu. Kötü prognostik faktör olduğu daha önce saptanan trombositopeni olgularımızda en sık rastladığımız sitopeni oldu (9,16). Kaybedilen 12 olgudan 11'inde tanı sırasında trombositopeni saptandı.

HLH'de SSS tutulumu da izlenebilir. Çocukluk çağındaki HLH'li olgularda %75'e varan tanı sırasında SSS bulgusu saptanabilir. Tutulum bulguları ataksi, nöbet, hemipleji, ensefalopati ve menenjit gibi aşikar olabileceği gibi baş ağrısı, huzursuzluk ve görme bulanıklığı gibi kuşkulu da olabilir.

SSS tutulumu beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve nöroradyolojik görüntülemeyle değerlendirilebilir. Anormal BOS bulguları olarak pleositoz ve protein artışı ön plandadır. Görüntülemeye odaksal veya yaygın parankim tutulumu ve damar çevrelerinde spesifik olmayan infiltrasyonlar görülebilir. Kemoterapi ve/veya KHN tedavisi sonrası bu bulgularda düzelme saptanabiliyor olsa da kalıcı nörolojik sekeller olduğu da gösterilmiştir (17,18).

Literatürdeki olgu sayısı çok bir çalışmada, en sık bildirilmiş SSS bulguları nöbet ve meningismustur (17). Olgularımızda nöbet geçirme en sık görülen SSS tutulum bulgusu oldu. Çocukluk yaş grubunda çoğu SSS bulgusunun (baş ağrısı, görme bulanıklığı gibi)

dile getirilmesinin zor olması, bu bulguların kayıtlara geçmesini azaltmış olabilir.

Ailesel veya ailesel olmayan HLH'de tedavi hedefi iki basamaklıdır. İlk basamakta meydana gelen aşırı inflamatuvar sürecin baskılanması ve kontrol altına alınması hedeflenirken özellikle ailesel olgularda ikinci basamakta bozuk olan immün sistemi hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile iyileştirmek hedeflenir. Ailesel olmayanlarda tetikleyen hastalığın tedavisi ve destek tedavi (immün düzenleyici olarak IV Ig gibi), immünsüpresif tedavi ve kemoterapiye olan gereksinimi azaltır ve ilaç ilişkili toksisiteyi en aza indirir (4,19,20). Ayrıca ailesel HLH düşünülmeden, EBV enfeksiyonu ve bazı bakteriyel enfeksiyonlar gibi HLH kliniğiyle örtüşen durumlarda olduğu gibi altta yatan etiyoloji belirlemeden veya maliynite dışlanmadan CsA kullanılması önerilmez. Ayrıca otoimmün hastalıklarda gözlenen Makrofaj Aktivasyon sendromunun (MAS) steroid kullanım dozu ve süresi de farklılık gösterir (21-23).

Olgularımızdan 21'i (%45) deksametazon, CsA ve etopositten oluşan temel HLH protokolündeki 3 ilacı da kullanmışlardı. Temel ilaçlarla ilişkili gelişen her hangi bir toksisite kaydına rastlanmadı.

Kaybedilen 12 (%26) olgunun 4'ünün kaybı altta yatan maliynite ilişkilendirilirken, diğer olguların 4'ü ailesel HLH olmak üzere HLH ilişkili mortalite olarak belirlendi. Kaybedilen diğer olgular ise tanıdan sonra kısa süre içinde kaybedilmeleri nedeniyle yeterli bilgiye ulaşamadık. HLH tanısı konulamadan veya dosya oluşturulamadan kaybedilen olgular olabileceği için sağ kalımın hesaplanmasını doğru bulmadık.

Son söz olarak, nadir görülen ancak hızlı tanı ve tedavi gerektiren HLH'de, yayımlanacak seriler ve olgu sunumları hastalık hakkındaki bilgilerimizi artırmanın yanı sıra farkındalığı da artıracaktır. Ailesel (primer) HLH intrauterin yaşamdan itibaren karşımıza çıkabilecek bir tablo olması dolayısıyla, hektik-persistan ateşli olgularda her zaman HLH kriterlerini aramak ve izlemde takip etmek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519-25.
<https://doi.org/10.1136/adc.27.136.519>
2. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.178>
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;127-31.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.127>
4. Henter JI, 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):124-31.
<https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
5. Arceci RJ. Histiocytosis Syndromes. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* 6th ed. London: Academic Press; 2016. pp. 407-428.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801368-7.00020-X>
6. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69-86.
<https://doi.org/10.2147/JBM.S46255>
7. Henter JI, Elinder G, Soder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:428-435.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x>
8. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(5):367-71.
<https://doi.org/10.1080/08880010390203891>
9. Kaya Z, Bay A, Albayrak M, Kocak U, Yenicesu I, Gursel T. Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(6):165-73.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000449>
10. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999;286(5446):1957-9.
<https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1957>
11. Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):895-902.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.007>
12. Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, et al. Inborn Errors Working Party of the EBMT. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica.* 2015;100(7):978-88.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2014.121608>
13. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica.* 2015;100(8):997-1004.
14. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Ozyürek E, Unal S, Uçar C, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr.* 2009;51(3):207-13.
15. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care.* 2012;16(2):R52.
<https://doi.org/10.1186/cc11256>
16. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):313-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02501.x>
17. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gardner H, et al. Histiocyte Society. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008;140(3):327-35.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x>
18. Rego I, Severino M, Micalizzi C, Faraci M, Pende D, Dufour C, Aricò M, Rossi A. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(5):810-4.
<https://doi.org/10.1002/pbc.23405>
19. Degar B. Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):903-13.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.008>
20. Nair V, Das S, Sharma A, Sharma S, Sharma P, Ray S, et al. A clinicopathological analysis of 26 patients with infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of bone marrow phagocytosis for the early initiation of immunomodulatory treatment. *Postgrad Med J.* 2013;89(1050):185-92.
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-130955>
21. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):54-58.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000302>
22. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.023>
23. Alkoht A, Hanafi I, Khalil B. Macrophage activation syndrome: A report of two cases and a literature review. *Case Rep Rheumatol.* 2017;2017:5304180.
<https://doi.org/10.1155/2017/5304180>