



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Laporan kasus: bayi usia 4 bulan dengan kecurigaan hemofagositik limfohistiositosis (HLH) di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah

Anak Agung Istri Rani Gacchanti^{1*}, Ida Ayu Putri Wirawati²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana – RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana – RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah

ABSTRACT

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a disease characterized by immune dysregulation. The incidence of this disease is approximately 1.2 cases per one million people each year. HLH is a life-threatening hyperinflammatory syndrome and can be divided into primary and secondary groups. Familial HLH (primary HLH) can be diagnosed under 1 year of age in 70-80% of cases. Patients with mutations in this gene resulting in complete loss of protein function, develop primary HLH in childhood. This study aims to report a case of an infant with suspicion of HLH at Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah General Hospital.

Case report: A 4-month-old male infant patient came to the health facility with a chief complaint of fever. The fever has been fluctuating since August 1, 2020 and in the last 24 hours the patient has had a fever that has fluctuated 3 times. Other complaints such as

cough, runny nose, shortness of breath, nosebleeds, bleeding gums, and red spots on the patient's body were denied by the patient's parents. On physical examination, schuffner III splenomegaly was found. Laboratory examination of hematology and femostasis faeces showed that there was a picture of hypocellular bone marrow with suspicion of metabolic disease, X-ray examination results showed suspected splenomegaly. The patient was diagnosed with observation of bicytopenia with splenomegaly et causa suspected HLH with differential diagnosis of Gaucher disease. The patient was finally given supportive therapy in the form of fluids, zinc peroral, and paracetamol if fever appeared.

Conclusion: This study reports a case of a 4-month-old male patient with suspicion of HLH. Examination showed that this patient met 5 of the 8 criteria based on the HLH-2004 guidelines.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, splenomegaly, infant, immune dysregulation.

Cite This Article: Gacchanti, A.A.I.R., Wirawati, I.A.P. 2023. Laporan kasus: bayi usia 4 bulan dengan kecurigaan hemofagositik limfohistiositosis (HLH) di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah. *Intisari Sains Medis* 14(2): 797-801. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1806.

ABSTRAK

Pendahuluan: Hemofagositik limfohistiositosis (HLH) adalah penyakit yang ditandai dengan disregulasi imun. Insiden dari penyakit ini sekitar 1,2 kasus per satu juta orang setiap tahunnya. HLH merupakan sindrom hiperinflamasi yang dapat membahayakan nyawa dan dapat dibagi menjadi kelompok primer dan sekunder. HLH familial (HLH primer) dapat didiagnosa pada usia dibawah 1 tahun pada 70-80% kasus. Pasien dengan mutasi pada gen ini yang mengakibatkan hilangnya fungsi protein secara total, berkembang menjadi HLH primer di masa anak-anak. Studi ini bertujuan untuk melaporkan sebuah kasus bayi dengan kecurigaan HLH di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah.

Laporan Kasus: Pasien bayi laki-laki berusia 4 bulan datang ke fasilitas kesehatan dengan keluhan utama demam. Demam naik turun sejak tanggal 1 Agustus 2020 dan dalam 24 jam terakhir pasien mengalami demam yang naik turun sebanyak 3 kali. Keluhan lain seperti batuk, pilek, sesak, mimisan, gusi berdarah, dan bintik merah pada tubuh pasien disangkal oleh orang tua pasien. Pada pemeriksaan fisik ditemukan splenomegali schuffner III. Pemeriksaan laboratorium hematologi dan faal femostasis menunjukkan bahwa terdapat gambaran sumsum tulang hiposeluler dengan kecurigaan penyakit metabolik, hasil pemeriksaan rontgen menunjukkan adanya suspek splenomegali.

*Korespondensi:

Anak Agung Istri Rani Gacchanti; Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana – RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah;
agungranii@gmail.com

Diterima: 17-05-2023
Disetujui: 23-07-2023
Diterbitkan: 29-08-2023

Pasien terdiagnosis dengan observasi bisitopenia dengan splenomegali *et causa* suspek HLH dengan diagnosis banding penyakit Gaucher. Pasien akhirnya diberikan terapi suportif berupa cairan, zinc peroral, dan parasetamol jika demam muncul.

Simpulan: Studi ini melaporkan satu kasus pasien laki-laki berusia 4 bulan dengan kecurigaan HLH. Pemeriksaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pasien ini memenuhi 5 dari 8 kriteria berdasarkan pedoman HLH-2004.

Kata kunci: Hemofagositik limfohistiositosis, splenomegali, bayi, disregulasi imun.

Sitasi Artikel ini: Gacchanti, A.A.I.R., Wirawati, I.A.P. 2023. Laporan kasus: bayi usia 4 bulan dengan kecurigaan hemofagositik limfohistiositosis (HLH) di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah. *Intisari Sains Medis* 14(2): 776-784. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1806.

PENDAHULUAN

Hemofagositik limfohistiositosis (HLH) adalah penyakit yang ditandai dengan disregulasi imun.¹ Insiden dari penyakit ini sekitar 1,2 kasus per satu juta orang setiap tahunnya.² HLH merupakan sindrom hiperinflamasi yang dapat membahayakan nyawa dan dapat dibagi menjadi kelompok primer dan sekunder. HLH primer terdiri dari gangguan monogenik yang terutama mempengaruhi sitotoksitas yang dimediasi perforin dari limfosit T sitotoksik dan sel *natural killer*. HLH sekunder terjadi akibat komplikasi dari berbagai keadaan seperti infeksi, keganasan, penyakit autoimun, dan transplantasi tulang belakang. Baik pada HLH primer dan sekunder, penyakit ini ditandai oleh keadaan hipersitokinemia yang tidak terkontrol sebagai hasil dari myelosupresi dan kerusakan dari endotel vaskuler.³

HLH familial (HLH primer) dapat didiagnosis pada usia dibawah 1 tahun pada 70-80% kasus. Terdapat 5 jenis HLH familial yang telah diidentifikasi. HLH familial tipe 1 disebabkan kelainan genetik pada lokus 9q21 pada kromosom 9, meskipun gen penyebab spesifiknya belum dapat diidentifikasi. Familial HLH tipe 2 merupakan hasil dari mutasi gen di PRF1, yang memberikan kode untuk protein perforin. Protein ini biasanya terkandung dalam butiran dan hasil sitolitik dalam pembentukan pori di membran sel target, memfasilitasi masuknya protein sitolitik lain dan mempromosikan lisis osmotik sel. Familial HLH tipe 3 hasil dari mutasi di UNC13D, yang mengkode protein Munc-13-4. Protein ini biasanya terlibat dalam regulasi pematangan granula sitolitik dan eksositosis. HLH tipe 4 familial dihasilkan

dari mutasi pada STX11, yang mengkode sintaksis 11, protein yang bertanggung jawab untuk transportasi normal dan eksositosis butiran sitolitik. Familial HLH tipe 5 hasil dari mutasi di STXBP2, yang memberikan kode protein pengikat sintaksis 2; protein ini biasanya mengikat sintaksis 11 dan mempromosikan membran fusi dan pelepasan butiran sitolitik. Pasien dengan mutasi pada gen-gen tersebut, akan mengakibatkan hilangnya fungsi protein secara total yang akan menyebabkan perkembangan penyakit menjadi HLH primer di masa anak-anak.^{4,5} Studi ini bertujuan untuk melaporkan sebuah kasus bayi dengan kecurigaan HLH di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah.

LAPORAN KASUS

Seorang bayi laki-laki berusia 4 bulan datang ke triage anak RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah pada tanggal 14 Agustus 2020 dengan keluhan utama demam. Demam dikatakan orang tua pasien naik turun sejak dua minggu yang lalu. Dalam 24 jam terakhir, demam dikatakan naik tiga kali dengan suhu puncak demam 37,7°C, 38°C, dan 37,7°C. Keluhan penyerta seperti batuk, pilek, sesak, mimisan, gusi berdarah, dan bintik merah pada tubuh pasien disangkal oleh orang tua pasien. Orang tua pasien mengatakan bahwa pasien tidak pernah mengalami gejala seperti ini sebelumnya. Riwayat penyakit sistemik yang lain pada pasien juga disangkal oleh orang tua pasien. Pasien merupakan anak ke-3 dari tiga bersaudara, yang mana kakak pertama pasien meninggal karena demam dan pansitopenia di usia 10 bulan, sedangkan kakak kedua pasien saat ini dalam keadaan

sehat dan tidak memiliki keluhan yang sama dengan pasien saat ini. Sebelum dibawa ke rumah sakit, ibu pasien telah memberikan obat berupa parasetamol kepada pasien setiap 4 jam sekali selama pasien demam. Pemberian obat-obatan lainnya disangkal oleh orang tua pasien. Hingga saat ini, pasien telah mendapatkan imunisasi BCG, imunisasi polio sebanyak 2 kali, imunisasi Hepatitis-B sebanyak 3 kali, dan imunisasi DPT sebanyak 1 kali. Sedangkan untuk imunisasi campak dan imunisasi lainnya belum diberikan. Menurut data yang diberikan oleh orang tua pasien, pasien lahir dengan cara persalinan *sectio caesarea* pada tanggal 24 April 2020 dengan berat badan lahir 3100 gram, panjang badan 48 cm, dan segera menangis setelah pasien lahir (*vigorous baby*). Untuk riwayat tumbuh kembang pasien, orang tua pasien mengatakan bahwa pasien sudah bisa menegakkan kepala di usia 3 bulan, namun hingga saat ini pasien belum bisa membalikkan badan, duduk, merangkak, berdiri, ataupun berbicara.

Hasil pemeriksaan fisik pasien menunjukkan keadaan umum pasien baik, kesadaran *compos mentis*, denyut nadi dan laju nafas dalam batas normal, suhu tubuh terukur 37,0°C. Hasil pemeriksaan kepala, mata, telinga, hidung, tenggorokan, thoraks, dan hepar pasien tidak ditemukan adanya kelainan. Sementara hasil pemeriksaan fisik limpa didapatkan adanya pembesaran dengan skala *Schuffner* III. Akral ditemukan hangat tanpa ada edema.

Pasien juga dilakukan pemeriksaan penunjang untuk mengetahui penyebab dari demam yang dialaminya. Hasil dari pemeriksaan laboratorium hematologi

dan faal hemostasis menunjukkan adanya leukopenia dan trombositopenia serta nilai fibrinogen yang menurun seperti terlihat pada **Tabel 1**. Pasien juga dilakukan analisis gambaran sumsum tulang pada tanggal 1 September 2020 dan didapatkan kesimpulan adanya gambaran sumsum tulang hiposeluler dengan kecurigaan penyakit metabolik (**Gambar 1**). Hasil pemeriksaan kimia klinik darah pasien menunjukkan bahwa terdapat ketidakseimbangan pada berbagai parameter seperti yang terlihat pada **Tabel 2**. Pasien ini juga dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid dengan hasil yang normal pada parameter kadar *free* T4 dan TSH (**Tabel 3**). Selain pemeriksaan laboratorium, pasien juga dilakukan foto rontgen abdomen pada tanggal 13 September 2020 dan didapatkan kesan adanya suspek splenomegali (**Gambar 2**).

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang telah dilakukan sejak pasien pertama kali masuk ke triage anak RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah hingga dalam ruang rawat inap, pasien didiagnosis dengan observasi bisitopenia dengan splenomegali *et causa* suspek HLH dengan diagnosis banding penyakit Gaucher. Pasien kemudian diberikan penatalaksanaan berupa pemenuhan kebutuhan cairan sebanyak 500 ml/hari (ASI *on demand*), suplementasi zinc 10 mg setiap 24 jam peroral, dan pemberian parasetamol 60 mg setiap 4 jam jika suhu >38°C.

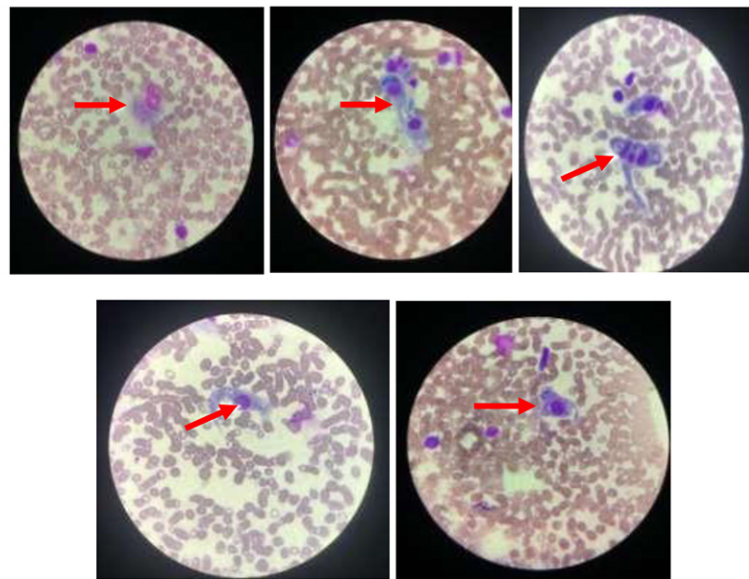
DISKUSI

Hemophagocytic lymphohistiocytosis atau disebut juga HLH merupakan sebuah sindroma klinis akibat dari adanya stimulasi imun berlebihan dan hiperinflamasi jaringan yang tidak efektif dan berhubungan dengan hipersitokinemia.⁴ Besarnya inflamasi patologis, dapat berpotensi membahayakan nyawa karena kerusakan banyak organ yang dimediasi sistem imun, sehingga dapat dibedakan dengan penyakit inflamasi lainnya. Secara klinis, HLH sulit untuk dideteksi karena tidak ada manifestasi klinis yang khas serta nilai laboratorium yang tidak spesifik. Gejala klinis yang mungkin dapat muncul seperti demam lebih dari 7 hari dengan puncak

Tabel 1. Hasil pemeriksaan hematologi dan faal hemostasis

Parameter	15/08/2020	19/08/2020	23/08/2020	Nilai Rujukan
WBC (10 ³ /μL)	2,76		1,12	6,0-14,0
% Neu	22,29		10,91	18,30-47,10
%Lym	60,26		57,93	30,0-64,30
%Mono	16,03		30,22	0,0-7,10
%Eos	0,04		0,19	0,0-5,0
%Baso	1,40		0,75	0,0-7,0
RBC(10 ⁶ /μL)	7,49		6,29	4,10-5,3
HGB (g/dL)	20,77		16,08	12,0-16,0
HCT (%)	58,50		48,53	36,0-49,0
MCV (fL)	78,87		77,16	78,0-102,0
MCH (pg)	25,50		25,56	25,0-35,0
MCHC (g/dL)	32,70		33,13	31-36
RDW (%)	14,81		15,53	11,6-18,7
PLT (10 ³ /μL)	37,42		45,60	140-440
MPV (fL)	6,80		8,14	6,80-10,0
Fibrinogen (mg/dL)		104,00		140-450

Catatan: warna merah menunjukkan hasil yang meningkat; warna biru menunjukkan hasil yang menurun



Gambar 1. Gambaran sumsum tulang pasien. Anak panah merah menunjukkan gambaran makrofag yang menyerupai gambaran hemofagositosis dan *gaucher cell* (+)

≥38,5°C, organomegali (limfadenopati, hepatomegali, splenomegali) yang terkait pansitopenia (berespek terhadap ≥2 sel darah perifer), kerusakan hati, koagulopati, hipertrigliseridemia, sitopenia, disfungsi neurologis, kelainan dermatologi, dan peningkatan reaktan fase akut (kadar ferritin serum) yang sangat mencolok.^{5,6}

Pada pasien ini ditemukan adanya riwayat demam yang berkepanjangan sejak 2 minggu yang lalu. Demam dikatakan

naik-turun dalam 24 jam. Ibu pasien sudah memberikan parasetamol ketika demam muncul dan demam mulai turun, tetapi demam akan muncul selang beberapa jam kemudian. Pasien tidak memiliki riwayat demam seperti ini sebelumnya. Saat dilakukan pemeriksaan fisik, ditemukan pembesaran limfa pada pasien dengan *Schuffner* III. Pembesaran limpa biasanya terjadi karena infiltrasi organ oleh limfosit teraktifasi dan makrofag (histiosit).

Pada pemeriksaan laboratorium pasien dengan HLH akan ditemukan peningkatan serum ferritin sebagai penanda yang signifikan, khususnya saat kadar ferritin sangat meningkat (>10.000 ng/mL pada anak-anak dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 96%).⁷ Selain itu juga terdapat peningkatan kadar trigliserida puasa ≥ 265 mg/dL (hipertrigliseridemia), transaminitis, hiperbilirubinemia, dan peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH), bersamaan dengan menurunnya kadar fibrinogen. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam darah seperti IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, *macrophage colony-stimulating factor*, IFN- γ , dan TNF- α . Peningkatan kadar reseptor plasma IL-2 (CD25), ligan sCD95, dan sCD163, juga dilaporkan pada penelitian lainnya. Penurunan nilai atau bahkan hilangnya aktifitas sel *natural killer* merupakan kelainan laboratorium lainnya yang dapat membantu menegakkan diagnosis HLH.⁸

Hasil laboratorium hematologi pada pasien ini ditemukan penurunan kadar leukosit dan trombosit. Dari pemeriksaan kimia klinik pasien ini didapatkan kadar ferritin yang sangat meningkat yaitu 13.700 ng/mL, hipertrigliseridemia yaitu 625 mg/dL, peningkatan kadar LDH yaitu 960 U/L, serta penurunan nilai fibrinogen yaitu 104 mg/dL. Keadaan ini meningkatkan kecurigaan pasien dengan diagnosa HLH. Meskipun pada pasien ini belum pernah dilakukan pemeriksaan sitokin serta pemeriksaan aktifitas sel NK, tetapi hal tersebut tidak dapat menyingkirkan diagnosa HLH pada pasien ini.

Angka insiden keterlibatan sumsum tulang oleh hemofagositosis pada HLH sebesar 25-100%. Pada saat awal tahapan penyakit, tidak terdapat keterlibatan sumsum tulang oleh hemofagositosis. Tetapi pada tahap HLH selanjutnya keterlibatan sumsum tulang mungkin akan terlihat.¹ Biopsi sumsum tulang dan jaringan lain (seperti kelenjar getah bening) dapat digunakan untuk mengidentifikasi hemofagositosis. Pada umumnya, sumsum tulang menunjukkan limfositosis reaktif, histiosit yang sedikit meningkat, dan ditandai maturasi myeloid. Pada hapusan aspirasi sumsum tulang dapat dilihat adanya pembesaran histiosit hingga terkesan menelan sel darah merah, granulosit, limfosit, dan sel plasma.⁸

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kimia klinik

Parameter	15/08/2020	19/08/2020	29/08/2020	Nilai Rujukan
Kalium serum (mmol/L)	5,11		4,50	3,50-5,10
Natrium serum (mmol/L)	131		130	136-145
SGPT (U/L)		9,20	5,00	11-50
SGOT (U/L)		24,8	12,6	11-33
BUN (mg/dL)		14,50	13,40	8-23
Kreatinin serum (mg/dL)		0,22	0,21	0,7-1,2
Ferritin (ng/mL)		13.700,00		12-327
Trigliserida (mg/dL)		625		<150
Procalcitonin (ng/mL)	0,74		0,58	< 0,15
CRP kuantitatif (mg/L)			76,49	0,00-5,00
LDH (U/L)			960	240-480
Glukosa Darah Sewaktu (mg/dL)	88		103	60-70

Catatan: warna merah menunjukkan hasil yang meningkat; warna biru menunjukkan hasil yang menurun

Tabel 3. Hasil pemeriksaan imunoserologi

Parameter	08/09/2020	Nilai Rujukan
Free T4 (ng/dL)	0,98	0,93-1,70
TSHs (μ IU/mL)	0,86	0,27-4,20

Gambaran sumsum tulang pada pasien ini tampak hiposeluler dengan aktifitas erytroid dan aktifitas myeloid menurun. Sedangkan aktifitas myeloid tampak normal sekitar 1-2 per lapang pandang. Selain itu juga tampak aktifitas makrofag yang menyerupai gambaran hemofagositosis dan gaucher cell. Aspirasi sumsum tulang mungkin dapat menunjukkan aktifitas hemofagositosis, mungkin juga tidak pada HLH. Tapi jika sumsum tulang tidak terlibat, tetap tidak dapat juga menyingkirkan diagnosa HLH.¹ Pada pasien ini kecurigaan HLH makin tinggi sebab ditemukan adanya aktifitas makrofag yang menyerupai hemofagositosis yang sedang menelan sel darah merah.

Kriteria diagnostik untuk HLH ditetapkan pada tahun 1991 dan terus diperbaiki hingga tahun 1997 dan diperbarui lagi pada tahun 2004. Kriteria diagnostik ini telah diadopsi secara luas secara klinis dan mewakili pedoman terkini untuk HLH.⁸ Untuk mendiagnosis HLH bisa juga dengan menentukan



Gambar 2. Foto rontgen abdomen pasien

adanya HLH secara genetik atau terdapat setidaknya 5 dari 8 parameter klinis atau laboratorium yaitu (1) demam $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, (2) splenomegali, (3) sitopenia pada 2 atau lebih sel darah tepi (kadar hemoglobin <90 g/L [<100 g/L untuk bayi usia <4 minggu], platelet <100.000/mm³, neutrofil

<1.000/mm³), (4) hipertriglisieridemia dan/atau hipofibrinogenemia (triglisierida puasa \geq 265 mg/dL, fibrinogen \leq 1,5 g/L), (5) ferritin \geq 500 mg/L, (6) sCD25 \geq 2.400 U/mL, (7) penurunan atau tidak terdapat aktifitas sel NK, dan (8) ditemukannya hemofagositosis pada spesimen biopsi sumsum tulang, limfa, atau kelenjar getah bening.⁷

Semua gejala klinis dan hasil laboratorium berhubungan dengan patofisiologi dari HLH. Demam merupakan hasil dari tingginya nilai interleukin (IL). Splenomegali merupakan hasil langsung dari infiltrasi limfosit dan makrofag. Sitopenia dapat dijelaskan oleh tingginya konsentrasi dari tumor necrosis factor (TNF)- α dan interferon (IFN)- γ sama seperti hemofagositosis. Tingginya nilai triglisieridemia merupakan hasil sekunder dari penurunan aktifitas lipoprotein lipase yang diinisiasi oleh peningkatan nilai TNF- α . Ferritin terakumulasi selama proses antiinflamasi saat makrofag mencari heme melalui reseptor CD163. Konsentrasi reseptor IL-2 yang tinggi diproduksi oleh limfosit aktif.^{9,10}

SIMPULAN

Studi ini melaporkan satu kasus pasien laki-laki berusia 4 bulan dengan kecurigaan HLH. Pemeriksaan fisik ditemukan splenomegali *schuffner* III. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan triglisierida, ferritin, serta penurunan sel darah putih, platelet, dan fibrinogen. Hasil aspirasi sumsum

tulang menunjukkan adanya aktifitas makrofag yang menyerupai gambaran hemofagositosis dan *gaucher cell*. Untuk menyingkirkan diagnosa penyakit Gaucher diperlukan pemeriksaan enzim β -glucosidase. Pemeriksaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pasien ini telah memenuhi 5 dari 8 kriteria berdasarkan pedoman HLH-2004.

ETIKA DALAM PUBLIKASI

Orang tua dari pasien telah menandatangani *informed consent* tertulis dan setuju dalam penerbitan artikel ini.

PENDANAAN

Tidak ada.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan artikel laporan kasus ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan substantif atau konflik kepentingan finansial yang mempengaruhi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siddaiahgari SR, Agarwal S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Review. *J Blood Disord Transfus*. 2016;7(4).
2. Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes. *Hematology*. 2011;2011(1):178–83.

3. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics International*. 2016;58(9):817–25.
4. Ünal S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: an update to diagnosis and management. *Acta Med*. 2014;45(1):29–34.
5. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2018;13(1):27–49.
6. Machaczka M, Sydor W, Rucinska M, Szostek M, Musia J. Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome. In: *Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*. InTech; 2011.
7. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(2):124.e1-124.e8.
8. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21(4):301–12.
9. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;69.
10. Henter J-I. Pronounced hyperferritinemia: Expanding the field of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1127–9.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution