

# Linfo-histiocitose hematofagocítica: relato de caso e revisão da literatura

## *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and literature review*

Lívia Miranda Fernandes<sup>1</sup>, Patrícia Gama<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP.

### RESUMO

A linfo-histiocitose hematofagocítica é uma síndrome pouco comum, caracterizada por descontrolada ativação e proliferação imunopatológica, levando a evidências clínicas e laboratoriais de inflamação extrema. Pode ser causada primariamente por mutações genéticas (linfo-histiocitose hematofagocítica familiar) ou secundariamente, por uma condição esporádica (linfo-histiocitose hematofagocítica adquirida), como infecções e malignidades. O objetivo deste trabalho foi chamar a atenção para a linfo-histiocitose hematofagocítica em sua forma secundária (adquirida), com discussão de relato de caso e breve revisão da literatura. Em razão da forma secundária da linfo-histiocitose hematofagocítica ser rara e letal, pouco difundida no meio médico-acadêmico, ter apresentação variável e possuir testes que exigem tempo necessário para o diagnóstico, ela constitui desafio para a realização do diagnóstico precoce e do pronto início da imunoterapia necessária à sobrevivência. O tratamento é complicado por curso clínico dinâmico, alto risco de morbidade e recorrência da doença. O prognóstico geralmente é muito ruim, com evolução potencialmente letal em curto período de tempo se não tratada.

**Descritores:** Linfo-histiocitose hematofagocítica/diagnóstico; Linfo-histiocitose hematofagocítica/quimioterapia; Ferritinas; Perforina; Etoposídeo; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is an uncommon syndrome, characterized by uncontrolled immunopathologic activation and proliferation, leading to clinical and laboratory evidence of severe inflammation. It can be primarily caused by genetic mutations (familial HLH), or secondarily, by a sporadic condition (acquired HLH), such as an infection or malignancy. The purpose of the study is to draw the attention to hemophagocytic Lymphohistiocytosis in its secondary (acquired) form, discussing a case report and briefly reviewing the literature. Because the secondary form of hemophagocytic lymphohistiocytosis is rare and lethal, and poorly widespread in the medical-academic area, with variable appearance, and requiring time-consuming diagnostic tests, it represents a challenge for getting an early diagnosis, and immediately starting immunochemotherapy necessary for survival. Treatment is complicated by the dynamic clinical course, high morbidity risk and recurrence. The prognosis is generally very poor, with potentially fatal outcomes in short time if not treated.

**Keywords:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis/diagnosis; Lymphohistiocytosis, hemophagocytic/drug therapy; Ferritins; Perforin; Etoposide; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

Linfo-histiocitose hematofagocítica (HLH, sigla do inglês *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) é uma rara e catastrófica síndrome de hiperativação imunopatológica, caracterizada por evidências clínicas e laboratoriais de inflamação extrema.<sup>(1)</sup>

Foi descrita pela primeira vez em 1939, por Scott e Robb-Smith e, novamente, em 1952, quando foi reconhecida como uma doença desregulatória imune hereditária da infância, chamada “reticulose hematofagocítica familiar”. Naquele ano, Farquhar e Claireaux relataram um caso de dois meninos irmãos com citopenias progressivas e fatais, hepatoesplenomegalia e febre, com autópsia apresentando hemofagocitose.<sup>(2,3)</sup> Risdal et al., descreveram esta patologia associada à infecção viral e, posteriormente, Hadchouel et al., o fez relacionando à doença reumática.<sup>(4,5)</sup>

A HLH é classificada como primária (ou familiar) e secundária (ou adquirida). A HLH primária se apresenta em crianças já nos primeiros anos de vida e é causada por mutações genéticas que afetam a função citotóxica das células de defesa,<sup>(6,7)</sup> com desaque para o gene da perforina, o qual se apresenta com expressão

1. Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 07/06/2016 – Data de aceite: 27/06/2016

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Lívia Miranda Fernandes  
Avenida Prefeito Faria Lima, 340 – Parque Itália  
CEP: 13036-902 – Campinas, SP, Brasil  
Tel.: (35) 99713-3886 – E-mail: liviamirandaferrandes@hotmail.com

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 47478015.7.0000.5453.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

reduzida em até 40% dos casos.<sup>(8)</sup> A incidência estimada é de 1,2 para cada 1 milhão de nascidos vivos, sem predileção por sexo.<sup>(9)</sup> O risco de recorrência é alto, e os pacientes não apresentam boas chances de sobreviver em longo prazo sem o transplante de células hematopoiéticas.

Já a HLH secundária ocorre no cenário de doenças infecciosas, malignas, reumatológicas ou condições metabólicas, as quais atuam como gatilho para a disfunção imunopatológica. Sua incidência se situa na faixa dos 16 aos 80 anos, com maior prevalência entre 44 e 53 anos. A relação entre sexo é de 2,2 homens para cada 1 mulher.<sup>(9)</sup> O risco de recorrência não é bem estabelecido. Quando surge em associação com uma patologia reumática, é denominada síndrome de ativação do macrófago (SAM).

A etiologia não está bem esclarecida. Porém, sabe-se que a HLH secundária ocorre por disfunção no mecanismo da citotoxicidade causada por algum gatilho, com ativação prolongada e excessiva de macrófagos, histiócitos e de células T CD8+, levando a um estado inflamatório extremo com intensa hemofagocitose na medula óssea e no sistema retículo-endotelial. Como conseqüências, têm-se manifestações clínicas que podem até resultar em falência múltipla de órgãos.

O diagnóstico, assim como na HLH primária, é feito através de um conjunto de sinais, sintomas e alterações laboratoriais. Constitui-se num desafio, pois os sintomas são muitas vezes inespecíficos e muitas características são sobrepostas com outras causas de doença grave, incluindo seps e neoplasia hematológica.

O primeiro protocolo internacional de tratamento da HLH foi organizado pela *International Histiocyte Society*, em 1994, com base em ensaios clínicos. Denominado Protocolo HLH-94, inclui esquema de quimioterapia com dexametasona, etoposídeo e metotrexato intratecal.

O prognóstico da HLH secundária em adultos sem tratamento é muito ruim, mas as estatísticas são limitadas pelo pequeno número de casos relatados. Série de casos de adultos tratados com variedade de esquemas reportou mortalidade em 30 dias de 20 a 44%, porém a mortalidade global foi de 50 a 75%.<sup>(3)</sup>

## RELATO DO CASO

M.C.S, sexo feminino, 66 anos, parda, viúva, lavradora, natural e moradora do sul do Estado de Minas Gerais, foi internada no Hospital Municipal Dr. Mário Gatti em outubro de 2014 para investigação de quadro de febre de origem indeterminada, associada à síndrome consumptiva. Era portadora de hipertensão arterial, diabetes tipo 2 não insulínica, síndrome depressiva e obesidade.

Há 1 mês apresentava picos febris esporádicos (37,5° a 40°C), inapetência, adinamia, sudorese noturna, dor abdominal difusa intermitente do tipo cólica, diarreia aquosa em moderada quantidade sem muco, pus ou sangue, presença de vômitos, além de perda ponderal de 10kg. Negou tosse, dor torácica, dispnéia e outros sintomas. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, descorada, desidratada, sem linfonomegalias palpáveis, sem alterações à oroscopia, eupneica, frequência cardíaca de 120bpm em ritmo regular, afebril (36,3°C) e com pressão ar-

terial de 100x60mmHg. O abdome apresentava-se globoso, flácido, hipertimpânico, com dor à palpação difusa e sem evidências de visceromegalias e de sinais de alerta. Toque retal sem sinais de sangramento. Hemograma revelou anemia normo-normo (hemoglobina de 7,3), 219.000 plaquetas e 5.920 leucócitos, com predomínio de 4.795 neutrófilos. Função renal e transaminases levemente alteradas. Coagulograma, glicemia, amilase e análise de urina I com valores normais.

Após avaliação inicial, iniciou-se antibioticoterapia empírica intravenosa com amoxicilina/clavulanato e suporte clínico. Em hemograma subsequente, observou-se queda progressiva da hemoglobina para 5,9g/dL, com plaquetas e leucócitos se mantendo dentro dos valores de referência. A ferritina sérica foi 2.935µg/mL (normal até 293µg/mL), enquanto a contagem de ferro sérico, transferrina e albumina foram baixos, e os de reticulócitos, dentro da normalidade. Foi realizada transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias, resultando em baixo rendimento transfusional, com hemoglobina passando de 5,9 para 7,1g/dL.

Prosseguiu-se investigação complementar com os seguintes exames: radiografia de tórax, ultrassom de abdome total, endoscopia digestiva alta, ecocardiograma, colonoscopia, pesquisa de BAAR no escarro, tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome, e sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites B e C - todos sem alterações significativas.

Hemogramas posteriores mantendo queda da hemoglobina com necessidade transfusional e sem outras citopenias. Continuou-se investigação com cultura para micobactérias resultando negativa, além de mielograma e biópsia de medula óssea, cujos laudos foram sugestivos de mielodisplasia.

Após 2 semanas de aparente estabilização do quadro clínico e em seguimento ambulatorial, paciente foi novamente internada com queda do estado geral, febre (38,7°C), dor abdominal associada a diarreia sem muco, pus ou sangue, e perda ponderal de mais de 5kg. Ao exame físico, notou-se surgimento de hepatomegalia, com baço a 8cm do rebordo costal esquerdo e anasarca, com ausência de linfonomegalias. Exames laboratoriais acusaram desta vez pancitopenia (hemoglobina de 5,6g/dL, 55.000 plaquetas e 3.580 leucócitos, sendo 2.864 neutrófilos) e distúrbio hidroeletrólítico (hiponatremia e hipocalcemia), além de aumento de ferritina (12.292µg/mL), triglicérides (559mg/dL), fibrinogênio (604mg/dL), proteína C-reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS). Coagulograma e função renal normais. Triagens infecciosas mostraram urocultura positiva para *Escherichia coli* produtora de betalactamases de espectro ampliado (ESBL), sendo iniciada antibioticoterapia com cefepime e vancomicina intravenosas. Nova TC de abdome mostrou fígado e baço homogeneamente aumentados. TC de tórax e de crânio sem alterações significativas.

Após 4 dias da readmissão, paciente evoluiu com choque séptico de foco urinário, necessitando de drogas vasoativas, porém sem apresentar rebaixamento do nível de consciência e sem necessidade de intubação orotraqueal. Novamente foi ampliado o espectro antimicrobiano para imipenem. Apesar de todo suporte clínico, antibioticoterapia e transfusões subsequentes de concentrados de hemácias, a pancitopenia grave persistiu, com

hemoglobina mantendo-se em torno de 5g/dL e aumento progressivo da ferritina sérica, que chegou a 25.000µg/L.

Posteriormente à exaustiva discussão e revisão do caso junto da equipe de Hematologia do hospital, levantou-se a hipótese de síndrome hemofagocítica, sendo aplicado inquérito quanto aos achados necessários para tal diagnóstico, os quais foram amplamente preenchidos. Foi iniciado tratamento quimioterápico empírico, conforme o esquema HLH-94 para HLH, com etoposídeo e dexametasona. Triagem para colagenoses, doenças reumáticas e neoplasias, além de sorologias para citomegalovírus, vírus do herpes e vírus Epstein-Barr, foram solicitadas logo antes do início do tratamento da HLH, resultando positivas IgM e IgG para vírus Epstein-Barr e herpes simples. A partir do resultado dessas sorologias, foi iniciado aciclovir profilático por via oral.

Houve excelente evolução clínica, com melhora gradativa da pancitopenia, desaparecimento da febre, queda progressiva e acentuada da ferritina sérica e redução do tamanho do baço (apresentava-se dentro do rebordo costal esquerdo após a terceira dose do etoposídeo), além de normalização da bioquímica e subsequente resolução do quadro séptico. Porém, após a quarta dose do etoposídeo, paciente evoluiu com neutropenia febril, sem piora dos marcadores para HLH. Foi prorrogada a quimioterapia e foram feitos suporte clínico e antibioticoterapia novamente com imipenem. Com o retorno à quimioterapia, não houve novas repercussões clínicas.

A paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial e término do tratamento da HLH com a equipe de hematologia do referido hospital.

## DISCUSSÃO

A HLH secundária é mais frequentemente observada em adultos, sem história familiar ou causa genética conhecida. É desencadeada por um gatilho, o qual pode ser representado pela imunodeficiência ou por um distúrbio maligno, infeccioso, metabólico ou autoimune.

No entanto, deve-se ressaltar que os critérios diagnósticos supramencionados não refletem todas as características clínicas ou laboratoriais típicas de doentes com HLH. Os pacientes afetados não apresentam todos os critérios em fase inicial da doença, inclusive hemofagocitose na biópsia de medula óssea, sendo este achado menos importante, tornando o diagnóstico difícil.<sup>(10)</sup> Essa afirmação corrobora o que foi observado na primeira internação da paciente, que apresentou evidências clínicas e laboratoriais inespecíficas que levantaram suspeita inicial de doenças infecciosas e linfoproliferativas crônicas. Isso pois houve apenas anemia, sem outras citopenias, e ausência de esplenomegalia, o que levou à interpretação inicial do quadro como anemia de doença crônica. O mielograma e a biópsia de medula óssea, realizados para descartar ou confirmar a possibilidade de neoplasia hematológica, evidenciaram síndrome mielodisplásica, sem causa definida até aquele momento.

No quadro 1 têm-se exemplos de condições associadas tanto à HLH primária quanto à secundária.

Conforme determinadas pela *International Histiocyte Society* em 2004, as diretrizes para o diagnóstico da doença incluem

o teste molecular consistente com a HLH ou cinco dos oito seguintes critérios: febre, esplenomegalia, citopenias afetando duas ou mais linhagens (hemoglobina, plaquetas ou neutrófilos), hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia, hemofagocitose (observada na medula óssea, baço ou linfonodo), hiperferritinemia, ausência ou baixa função das células NK, e CD25 solúvel (sCD25) aumentado (Quadro 2).

No retorno da paciente ao hospital, após breve alta, foi possível observar a exuberância de sinais clínicos e laboratoriais. Em especial, notou-se o aspecto refratário da anemia, caracterizando péssimo rendimento transfusional, associado à hiperferritinemia em grau acentuado. A evolução para pancitopenia e esplenomegalia permitiu ampliar as suspeitas para várias doenças, inclusive para as mais raras.

Após discussão e revisão pormenorizadas dos exames laboratoriais e de imagens, chegou-se à conclusão de que a paciente adquirira HLH. Ao serem empregados os critérios definidores da HLH, conforme as diretrizes de 2004 da *International Histiocyte Society*, os achados apresentados pela paciente e condizentes com a definição da doença foram os seguintes: documentação de febre intermitente e prolongada (38,3 a 40°C), esplenomegalia (maior eixo do baço: 20cm), pancitopenia (hemoglobina com menor valor de 4,9g/dL, mesmo com transfusões sanguíneas subsequentes, acompanhada de plaquetopenia e neutropenia),

### Quadro 1. Condições associadas à linfo-histiocitose hematofagocítica

<p><b>Genética:</b> PRF1, Munc13.4, STX11, STXBP2</p> <p><b>Associada com outras síndromes:</b> síndromes de Chediak-Higashi I, Griscelli II, Hermansky-Pudlak II, e XLP 2 e 11</p> <p style="text-align: center;"><b>Infecções</b></p> <p><b>a) Vírus:</b> Vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples, vírus varicela-zóster, herpes vírus humano tipos 6 e 8, parvovírus B19, adenovírus, vírus das hepatites A, B e C, e vírus da imunodeficiência humana</p> <p><b>b) Bactérias:</b> <i>Salmonella</i> spp., <i>Leptospira</i> e <i>Rickettsias</i></p> <p><b>c) Protozoários:</b> <i>Plasmodium</i> e <i>Leishmania</i></p> <p><b>d) Micobactérias:</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose disseminada)</p> <p><b>e) Fungos:</b> aspergilose invasiva e infecção por <i>Penicillium marneffe</i></p> <p><b>Síndromes metabólicas:</b> intolerância congênita à proteína lisina, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich e síndrome de Omenn</p> <p><b>Malignidades:</b> linfoma não Hodgkin (células T, B e NK) e leucemia aguda</p> <p><b>Medicamentos:</b> anti-inflamatórios não hormonais (incluindo a aspirina), anticonvulsivantes (fenitoína e lamotrigina), metotrexato, sais de ouro, sulfasalazina, quimioterápicos imunossupressores</p> <p><b>Desordens reumatológicas:</b> doença de Still do adulto, artrite reumatoide juvenil e lúpus eritematoso sistêmico</p> <p><b>Outras condições:</b> transplante e transfusão recente de hemoderivados</p>
---

PRF1: poro formador de proteína 1; Munc: gene descoordenado da proteína de mamífero; STX11: sintaxina 11; STXBP2: proteína de ligação da sintaxina 2; XLP: síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (síndrome de Duncan); NK: células *natural-killer*. Adaptada pela autora: Ronchi Júnior et al.;<sup>(11)</sup> Rajagopala e Singh.<sup>(12)</sup>

hipertrigliceridemia (559mg/dL) e hiperferritinemia (maior valor: 25.000µg/dL). Todos estes achados fecharam cinco dos oito critérios para HLH, conforme as diretrizes. Embora não fosse condição essencial para tal diagnóstico, foi realizada uma revisão da lâmina do mielograma da primeira internação, sendo notados alguns macrófagos fagocitando células hematopoiéticas (Figura 1). Estes achados, somados aos cinco critérios supra-mencionados, fortaleceram diagnóstico de HLH.

Cabe ressaltar que outros achados comuns, observados em muitos estudos e que não constam entre os principais critérios diagnósticos propostos pela *International Histiocyte Society*, são: hepatite, coagulopatia, hiponatremia, edema, prurido, hipoalbuminemia, elevação da desidrogenase Láctica (LDH), da PCR, do D-dímero e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento de proteínas e células do líquido cefalorraquidiano, além de sintomas neurológicos que variam de défices focais a estado mental alterado.<sup>(1)</sup>

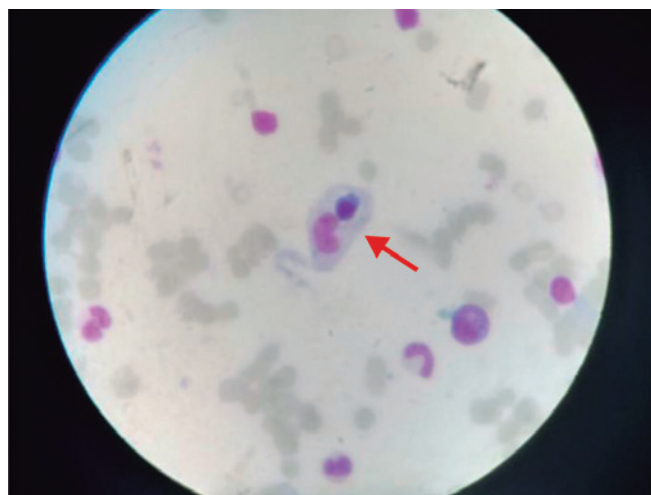
Estudos recentes demonstraram que os gatilhos mais encontrados foram malignidades, seguidas de infecção e desordens autoimunes. Dentre os agentes infecciosos, os mais comuns são os vírus, em especial o Epstein-Barr, seguido do citomegalovírus. Em concordância a esses estudos, observou-se que o resultado das sorologias IgM e IgG para o vírus Epstein-Barr foi positivo na paciente, permitindo-se acreditar que uma suposta infecção pelo vírus seja o gatilho para a instalação da HLH.

O tratamento da HLH tem como base o Protocolo HLH-94, que inclui duas fases: a terapia de indução de 8 semanas com dexametasona, etoposídeo e metotrexato intratecal (esse último, se envolvimento do sistema nervoso central), e a terapia de manutenção, que se destina como uma ponte para o transplante. O principal objetivo da fase de indução é suprimir o processo inflamatório, inibindo a atividade de histiócitos, linfócitos e a

expressão de citocinas (Figura 2). Ao fim de 8 semanas, os pacientes são desmamados da indução ou transferidos para a fase de manutenção.

Posteriormente à terapia de indução de 8 semanas, para os pacientes que não apresentam intercorrências durante desmame dessa fase, que recuperam a função imunológica normal, e que não possuem defeitos genéticos identificados e associados à HLH, recomendam-se interrupção do tratamento e monitorização de possíveis recidivas. Do contrário, passam para a terapia de manutenção. Conforme o protocolo HLH-94, a manutenção consiste de pulsos de 150mg/m<sup>2</sup>/dia de etoposídeo a cada 2 semanas, alternando com pulsos de dexametasona a 10mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias também a cada 2 semanas, até chegar ao tratamento definitivo, que é o transplante de medula óssea (TMO).

A resposta ao tratamento é determinada por evidências de resolução clínica e laboratorial, incluindo melhora da esplenomegalia



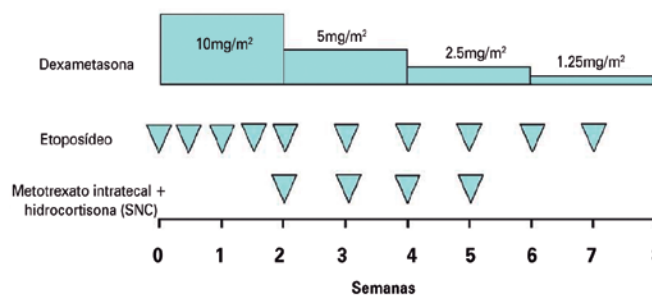
**Figura 1.** Hemofagocitose no mielograma. Macrófago fagocitando células hematopoiéticas (seta vermelha), observado na lâmina do mielograma, visto por microscópio Nikon Eclipse E200 (100x/1,25) do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, corado pelo método Leishman.

**Quadro 2.** Critérios diagnósticos propostos pela *International Histiocyte Society* em 2004.

**O diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica requer um teste molecular consistente com a doença ou 5 dos 8 dos seguintes critérios:**

1. Febre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias afetando mais que 2 linhagens:
  - a. Hemoglobina <9g/dL
  - b. Plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L
  - c. Neutrófilos <1,0x10<sup>9</sup>/L
4. Hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia:
  - a. Triglicérides ≥265mg/dL
  - b. Fibrinogênio ≤150mg/dL
5. Hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodo
6. Baixa ou ausência de atividade das células NK
7. Ferritina ≥500µg/dL
8. CD25 solúvel ≥2.400U/mL

NK: *natural killers*. Fonte: Jordan et al.<sup>(13)</sup>



SNC: Sistema Nervoso Central. Adaptado de: Jordan et al.<sup>(13)</sup>.

**Figura 2.** Terapia de indução para linfo-histiocitose hemofagocítica. Protocolo HLH-94.



megalia, linfadenopatias, função hepática, dosagens de ferritina, sCD25 e fibrinogênio, além do desaparecimento da febre.<sup>(3)</sup>

Durante o tratamento da paciente, observou-se melhora significativa dos marcadores diagnósticos da HLH, em especial da ferritina, como também da diminuição importante do baço após a terceira dose do etoposídeo. Porém, após quarta dose do quimioterápico, a paciente apresentou neutropenia febril, complicação frequente e comum da terapia, não sendo notada piora dos marcadores laboratoriais da HLH. Com a reintrodução do etoposídeo posteriormente à resolução daquele quadro, a paciente evoluiu de forma excelente e favorável. Recebeu alta hospitalar e seguimento ambulatorial com equipe de hematologia do hospital para término do tratamento.

A HLH em adultos é uma doença rara e pouco diagnosticada, cujas associações mais importantes e que devem ser investigadas são os vírus e as neoplasias hematológicas malignas. Diagnosticar HLH é o primeiro passo crítico em direção a uma terapia bem-sucedida, mas é um desafio por causa da ocorrência rara, apresentação variável e achados inespecíficos desse transcurso. O prognóstico geralmente é muito ruim, com elevada morbidade e evolução potencialmente letal em curto espaço de tempo se não tratada. No entanto, torna-se fundamental o reconhecimento da doença, em especial nos adultos, para que se possam realizar o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento a tempo.

## REFERÊNCIAS

1. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, Webb D, Janka G; Histocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100(7):2367-73.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952;27(136):519-25.
3. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015;125(19):2908-14.
4. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44(3):993-1002.
5. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis; possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106(4):561-6.
6. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163(5):1253-9.
7. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(6):512-6.
8. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):587-90.
9. López LM, Calleja JGP, Cherit GD. Artículo de revisión: fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitosis hemofagocítica). *Med Int Mex*. 2005;21(1):75-81.
10. Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;127-31.
11. Ronchi Júnior I, Pietrovicz J, Nocera VB, Vasconcelos CN, Fouani MM, Lopes GL. Síndrome hemofagocítica: relato de caso. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(5):382-8.
12. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Med Acad*. 2012;41(2):161-74.
13. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-52.