

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA PÓS VACINAL: UM RELATO DE CASO.

POST VACINAL HEMOFAGOCYTIC SYNDROME: A CASE REPORT.

Camila Ferreira **LIMA**¹, Gilberto **PASCOLAT**², Paula Basso **DIAS**³, Vinicius Ceschin **MAESTRI**³,
Mateus Latrônico **BAENA**³, Janayne Francheska **MANÇANEIRA**².

Rev. Méd. Paraná/1576

Lima CF, Pascolat G, Dias PB, Maestri VC, Baena ML, Mançaneira JF. Síndrome hemofagocítica pós vacinal: um relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):93-97.

RESUMO - Introdução: síndrome hemofagocítica (HLH) é uma condição agressiva e potencialmente fatal que acomete principalmente crianças pequenas. Relato: menino, 2 meses, apresentou quadro catarral após realização de vacinas, evoluindo com anemia hemolítica e posterior coagulação intravascular disseminada, com necessidade de uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica. Realizado tratamento com pulsoterapia de dexametasona, evoluindo com melhora completa do quadro. Discussão: a HLH corresponde a um distúrbio na homeostase do sistema imune que atinge principalmente crianças. O tratamento deve ser feito através de corticoterapia e, em alguns casos, drogas imunomoduladoras, imunossupressoras ou transplante alogênico de células hematopoiéticas. Conclusão: a HLH é uma patologia pouco comum, e sua ocorrência após a administração de vacinas é pouco relatada. Apresenta sintomas que mimetizam infecções comuns e deve ser aventada sua hipótese em casos de febre sem sinais de localização. Em geral, a evolução da doença é rápida e cursa com alta morbimortalidade.

DESCRITORES - Síndrome Hemofagocítica, Linfo-Histiocitose Hemofagocítica, Reação pós-vacinal.

INTRODUÇÃO

Primeiramente descrita em 1952, a síndrome hemofagocítica, também conhecida como linfo histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma condição agressiva e potencialmente fatal de ativação excessiva do sistema imune. Acomete principalmente bebês e crianças pequenas, com ou sem condição familiar predisponente. Os sinais e sintomas mais comuns incluem febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, erupção cutânea, sintomas neurológicos, citopenias, ferritina sérica alta e alterações da função hepática e a maioria dos pacientes evolui com envolvimento e falência de vários órgãos. Pacientes não tratados têm sobrevida de meses, porém há boa resposta se houver terapia específica, a qual baseia-se no diagnóstico ou alta suspeita clínica. Devem ser iniciadas prontamente medicações para suprimir a inflamação.^{1,2,3}

HLH é classificado como primário ou familiar,

quando há uma mutação genética causadora da síndrome; ou secundário, se as alterações aparecem após um gatilho e desenvolvem HLH aguda (doença viral, doença auto-imune, linfoma). Estima-se que aproximadamente uma criança em cada 3.000 internada em um hospital pediátrico terciário tenha HLH. E acredita-se que até um quarto dos casos de HLH seja familiar. A fisiopatologia corresponde a uma inflamação excessiva e destruição de tecidos devido a ativação imune anormal, causado pela ausência de feedback negativo sobre macrófagos e linfócitos, causando níveis altamente elevados de citocinas.^{4,5,6}

O diagnóstico segue uma série de critérios clínicos e laboratoriais. O objetivo geral do tratamento é a supressão e controle da hiper-inflamação, através do transplante de células-tronco ou por meio de medicamentos corticosteroides, imunossupressores, imunomoduladores e citostáticos.¹

Esse relato visa trazer para conhecimento mé-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná.

1 - Residente de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná.

2 - Preceptores e Chefes do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná.

3 - Doutorandos do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná.

dico e acadêmico o caso de um paciente internado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie com o diagnóstico de síndrome hemofagocítica a fim de que tal patologia seja diagnosticada e tratada de forma mais rápida, haja vista que representa uma condição grave e potencialmente fatal.

RELATO DE CASO

Paciente I.N.M.T., 2 meses, sexo masculino, pesando 5540g foi admitido no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie por "tosse". Apresentava quadro de desconforto e esforço respiratório, tosse e coriza, com um dia de evolução. Início dos sintomas após administração das vacinas do 2º mês. Apresentou pico febril (39°C) e fez uso de nebulização com broncodilatador, sem melhora. Paciente previamente hígido, tinha um internamento nos primeiros 7 dias de vida em UTI neonatal por infecção neonatal precoce. Calendário de vacinas atualizado, sendo realizadas vacinas (pentavalente, pneumo-10, VIP e rotavírus) há 1 dia. Sem história familiar relevante. Não tinha contato com tabagistas ou demais poluentes. Ao exame admissional, encontrava-se em regular estado geral, taquipneico, em HOOD 40%, mantendo FC 160 / FR 56 / SAT 98%. Ao exame torácico, apresentava murmúrios vesiculares presentes bilateralmente, expansibilidade pulmonar e simétrica, sibilos esparsos, tiragem subcostal e discreta retração de fúrcula. Internado com diagnóstico de bronquiolite.

Realizados exames laboratoriais de entrada, com PCR: 16,5; Hb: 9,1; VG: 26,2; leucócitos: 5000; metamielócitos: 1%; bastões: 10%; segmentados: 70%; eosinófilos: 1%; linfócitos: 14%; monócitos: 4%; desvio nuclear à esquerda / plaquetas 131.000. Parcial de urina inócua. No dia seguinte foram realizados exames de imagem que mostraram: Raio X de tórax com sinais de hiperinsuflação, sem consolidações. Nos dias seguintes, o paciente evoluiu com aumento da PCR, sendo o maior valor de 26,4 mg/L no terceiro dia de internamento. O valor de hemoglobina que era de 9,1 no primeiro dia, passou para 8,3 no dia seguinte e chegou ao menor valor de 6,1 no terceiro dia. O valor das plaquetas, por sua vez, de 131.000 no dia do internamento, passou para 85.000 no dia seguinte e posteriormente 55.000 no terceiro dia.

Com três dias de evolução o paciente mantinha taquipneia e esforço respiratório, evoluiu com distensão abdominal e diarreia. Apresentava também febre e irritabilidade e evoluiu com gemência. Foi prescrito bôlus, iniciada terapia antibiótica (ceftriaxona 100mg/kg/dia e ampicilina 200mg/kg/dia) e plano básico de suporte volêmico (NHD). Solicitada coleta de LCR, com piora do estado geral do paciente após coleta. Apresentou FC 190, FR: 95, saturação 91% em ar ambiente com esforço respiratório importante presente, moteamento generalizado da pele, tempo de enchimento capilar lentificado.

Após estabilização clínica, solicitada transfusão de papas de hemácias 15ml/kg e concentrado de plaque-

tas. No decorrer da noite, paciente voltou a apresentar taquicardia, moteamento e balanço torácico. Optado pela realização de intubação orotraqueal. Após procedimento, foi aspirada moderada quantidade de secreção sanguinolenta em cânula. Mantido em ventilação mecânica com NHD total e sedação contínua.

No quarto dia de internamento, paciente mantinha-se em estado grave, monitorizado. Nesse dia, realizada nova transfusão sanguínea (10ml/kg), mantida dobutamina (10 mcg/mg/min). No dia seguinte, ainda estava em estado grave, porém estável, continuando a apresentar moteamento generalizado, preenchendo critérios diagnósticos para síndrome hemofagocítica. Mantendo febre, hepato e esplenomegalia, alteração em sistema nervoso central, sangramento em cavidade oral, bicitopenia e hipertrigliceridemia (<170mg/dl). Iniciado pulsoterapia com dexametasona (0,3mg/kg/dia).

Após 2 dias de corticoterapia, paciente apresentou melhora expressiva do quadro clínico, sendo possível a realização da extubação e manutenção da oxigenação em HOOD a 40%, paciente encontrava-se ativo e reativo, afebril, aceitando bem a dieta. Hemograma realizado em dia 23/06 apresentando hemoglobina de 14,4 mg/dL, com melhora dos padrões leucocitários. Plaquetas com valor de 283.000/mm³. Paciente recebeu alta hospitalar no décimo dia de internamento.

DISCUSSÃO

A HLH é uma síndrome de ativação imune excessiva que afeta mais frequentemente crianças até os 18 meses de idade, como o paciente relatado nesse caso. Ela pode ocorrer como um distúrbio familiar ou esporádico e pode ser desencadeada por uma variedade de eventos que perturbam a homeostase do sistema imune⁴, como por exemplo a resposta imunológica a aplicação de vacinas. Os pacientes com HLH podem ter um único episódio da doença ou episódios recidivantes, ocorrendo recidivas com mais frequência em pacientes com HLH familiar. O gatilho instigante para um episódio agudo é frequentemente uma infecção. O gatilho infeccioso mais comum é a infecção viral causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV).⁷ Defeitos genéticos desempenham um papel importante na infância. A informação genética pode ser útil para determinar a probabilidade de recorrência, a necessidade de transplante de células hematopoiéticas e o risco de HLH nos membros da família.⁸ Nesse caso, não havia histórico familiar nem foi investigada a herança genética da criança.

A HLH se apresenta como uma doença febril com envolvimento de múltiplos órgãos. Assim, os sinais e sintomas iniciais podem imitar infecções comuns, febre de origem desconhecida, hepatite ou encefalite. Com poucas exceções, as características clínicas são semelhantes, independentemente de um defeito genético subjacente ter sido identificado. As características clínicas e laboratoriais mais prevalentes são febre, em até 95% dos casos, bicitopenias (92%), esplenomegalia,

hemofagocitose, aumento do nível sérico da ferritina, hipertrigliceridemia ou diminuição nos níveis de fibrinogênio (89%), elevação de CD25, em 97% dos casos e diminuição da atividade celular das NK (71%).^{6,9} Nosso paciente apresentou, durante evolução do quadro, pelo menos 5 dos principais achados.

Conforme observou Jordan *et al.*, em sua pesquisa em 2011, a maioria dos pacientes, inclusive o relatado nesse caso, evolui para um estado grave, com envolvimento de vários órgãos, citopenias, anormalidades da função hepática e sintomas neurológicos. Deve-se priorizar a avaliação rápida do envolvimento de órgãos, incluindo testes para insuficiência da medula óssea, anormalidades hepáticas, envolvimento neurológico e ativação imune, com o objetivo de iniciar o tratamento o mais rápido possível, uma vez que o diagnóstico (ou uma alta probabilidade) seja estabelecido. A avaliação deve se concentrar na identificação de erupções cutâneas, sangramento, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e anormalidades neurológicas. Exames laboratoriais que auxiliam na avaliação da HLH geralmente são realizados como parte da investigação de uma doença febril que envolve múltiplos órgãos. Outros, como ferritina sérica, triglicerídeos e estudos imunológicos de rastreamento, devem ser feitos imediatamente.¹⁰ Durante os primeiros 4 dias de evolução do quadro, todos os exames disponíveis pelo serviço foram solicitados.

BERGSTEN *et al.*, recentemente sugeriram que, em suspeitas da síndrome, deve-se coletar em todos os pacientes hemograma completo com diferencial, estudos de coagulação, ferritina sérica, testes de função hepática (ALT, AST, GGT, bilirrubina total, albumina e lactato desidrogenase) e triglicerídeos séricos.⁶ Níveis de ferritina acima de 10.000ng/ml aparentam ser específicos para HLH, porém não são muito sensíveis.¹¹ Com base nos sintomas ou no grau de suspeita da presença de HLH, deve-se realizar os seguintes estudos: Culturas de sangue, medula óssea, urina, líquido cefalorraquidiano; sorologias para o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus e outros vírus suspeitos; avaliação da medula óssea; eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma. A punção lombar com líquido cefalorraquidiano deve ser realizada para todos os pacientes, incluindo culturas e testes de vírus conforme indicado por achados clínicos e epidemiologia. O LCR é anormal em mais da metade dos pacientes com HLH, com achados de pleocitose celular, raramente hemofagocitose e proteína elevada. Ressonância magnética cerebral, com e sem contraste, para avaliar a possibilidade de infiltrações parameningeais, derrames subdurais, necrose e outras anormalidades; Tomografia computadorizada do pescoço, tórax, abdômen e pelve para avaliar a malignidade oculta; ultrassonografia abdominal, se o exame físico para esplenomegalia for inconclusivo.⁹

Idealmente, o diagnóstico de HLH é baseado no preenchimento dos critérios publicados utilizados no estudo HLH-2004. Um diagnóstico presuntivo depende da presença de elementos específicos, dos resultados

de exames laboratoriais e de uma visão diferenciada do estado clínico geral. O diagnóstico é confirmado a partir da presença de cinco dos oito achados: febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; esplenomegalia; citopenia sanguínea periférica, com pelo menos dois dos seguintes itens: hemoglobina < 9 g/dL, plaquetas < 100.000 ou contagem absoluta de neutrófilos < 1000 ; hipertrigliceridemia (em jejum > 265 mg/dL) e/ou hipofibrinogenemia (fibrinogênio < 150 mg/dL); hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodo ou fígado; atividade celular NK baixa ou ausente; ferritina > 500 ng/mL (> 3000 ng/mL); CD25 solúvel elevado. No presente estudo, foram encontrados 6/8 critérios, sendo que dois deles não foram obtidos. Ainda assim, importante salientar que os critérios foram baseados em ensaios clínicos e é improvável que englobe todos os casos de HLH. Logo, considerando também a alta mortalidade na ausência de tratamento, existe a indicação de iniciar a terapêutica em casos de alta suspeição.^{4, 3, 10}

Podem haver dificuldade de diferenciar HLH da sepse ou da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Ambos os grupos de pacientes, podem ser os mais graves na UTI. Muitas vezes há indícios de que a gravidade da inflamação pode ser maior do que o esperado para doenças críticas e uma investigação mais aprofundada para uma possível HLH precisa ser considerada. Esses pacientes apresentam febre persistente com citopenias significativas, especialmente trombocitopenia, e requerem múltiplas transfusões. Hipofibrinogenemia pode ser útil para distinguir HLH de sepse, embora a coagulação intravascular disseminada (CIVD) seja comum às duas. Hepatoesplenomegalia comumente observada na HLH, mas não na sepse, pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Se presente, a hemofagocitose no tecido e na medula óssea pode ser sugestiva de HLH, contudo a hemofagocitose também pode ser encontrada em pacientes criticamente enfermos sem outras características de HLH.¹¹

O objetivo da terapia é suprimir a inflamação com risco de vida destruindo as células imunes. Nenhuma droga foi aprovada para HLH, porém, conforme elucidada na pesquisa de Marsh *et al.*, em 2013, a terapia consiste em uma série de tratamentos semanais com dexametasona e etoposídeo. Metotrexato e hidrocortisona são administrados àqueles com doença do sistema nervoso central (SNC). Pacientes que não estão melhorando continuam com a terapia como uma ponte para o transplante alogênico de células hematopoiéticas (HCT). O HCT será necessário naqueles com mutação genética, doença do SNC ou recidiva da doença.¹² Locatelli *et al.*, em 2020, utilizou empalumabe (anticorpo monoclonal anti-interferon- γ IgG1) para o tratamento de HLH e o associou como uma opção de tratamento para doenças de difícil controle e baixo nível de efeitos tóxicos. Felizmente, nosso caso não se enquadra nos critérios de necessidade de transplante, nem de uso de empalumabe, pois além de haver boa resposta ao tratamento, não foi observada recidiva desde então.¹³

Em 2004, um novo protocolo terapêutico foi iniciado. As principais modificações são relacionadas ao uso precoce da ciclosporina e a adição da hidrocortisona ao metotrexato. Quando o HLH é desencadeado por uma infecção aguda ou por exemplo, doenças reumatológicas, o tratamento do gatilho é apropriado, pois pode remover o estímulo para a ativação imune. Pacientes menos agudos e estáveis podem ser capazes de tolerar o tratamento apenas da condição desencadeante sem terapia específica. Não há consenso quanto à terapêutica inicial ideal bem como a sua duração. O presente caso, por ter sido diagnosticado e tratado precocemente, foi abordado exclusivamente com corticoterapia, com excelentes resultados. A terapia proposta no protocolo HLH-94 consiste em 8 semanas de indução com etoposídeo e dexametasona.^{10, 14}

A doença associada ao EBV comumente responde ao tratamento padrão e rituximab pode ser um bom adjuvante terapêutico, uma vez que pode diminuir a carga viral.¹¹

Muitas infecções podem desencadear HLH. A pesquisa de vírus comuns associados ao HLH por reação em cadeia da polimerase deve ser feita, pois a infecção simultânea, é a principal preocupação. Infecções atípicas que podem causar citopenias, elevações de marcadores inflamatórios e outras características da HLH incluem leishmaniose visceral, micobactérias atípicas, tuberculose, histoplasmose, *Ehrlichia*, *Bartonella*, espécies de *Brucella*, adenovírus e herpes simplex disseminados. Na maioria dos casos, essas infecções devem ser consideradas como quadro falseador da HLH, pois o tratamento direto da infecção é preferível a supressão imunológica dirigida para HLH.¹¹

A indicação da realização de HCT existe nas seguintes condições: mutações no gene HLH homocigoto ou heterocigótico composto, falta de resposta à terapia inicial, envolvimento do SNC e malignidade hematológica. Em relação ao prognóstico, sem terapia, a mortalidade é alta. Como exemplo, aqueles com uma mutação herdada em um gene HLH têm uma sobrevivência de aproximadamente dois meses sem tratamento.

Já pacientes tratados com o protocolo HLH-94 tiveram uma sobrevivência média de 54% em 6 anos.¹⁵ Aqueles com envolvimento neurológico e menores de 6 meses tiveram uma sobrevivência mais baixa; os com doença familiar, a maioria submetidos ao HCT, tiveram um prognóstico semelhante aos sem doença familiar. Sequelas de longo prazo da doença e/ou tratamento incluíram efeitos neurológicos tardios que variaram de retardo mental grave a dificuldades de aprendizado e paresia nervosa; e outros danos a órgãos, como insuficiência renal, bronquiolite obstrutiva e retardo de crescimento.¹⁶ Nosso caso ocorreu há 4 meses. Existe o acompanhamento ambulatorial com o paciente e, até a presente data, não foi observada nenhuma das sequelas supracitadas.

Observa-se que a maioria dos pacientes que recuem o fazem dentro de um ano da doença aguda inicial. A recidiva é mais provável naqueles com mutações no gene HLH em comparação com aqueles sem mutações.⁸ O risco de recaída deve ser minimizado, reduzindo a exposição a condições de disparo, se possível. Isso inclui manter o controle das condições reumatológicas e malignidades hematológicas subjacentes e prevenir infecções e outras alterações da homeostase imune.⁷ Como foram relatadas recorrências após a vacinação, deve-se evitar a vacinação nos primeiros seis meses após o tratamento e, em seguida, administrar as vacinas uma por vez, em vez de combinar várias vacinas durante a mesma visita.^{10, 17}

A síndrome hemofagocítica reacional é uma patologia pouco comum, associada principalmente ao EBV. Sua ocorrência após a administração de vacinas é pouco relatada. A HLH está relacionada a algum tipo de alteração na resposta imune e deve sempre ser considerada ao investigar pacientes com febre de origem indeterminada que apresentam bicitopenias e envolvimento de outros órgãos. Em geral, a evolução da doença é rápida e cursa com alta morbimortalidade. Desta forma, é essencial o diagnóstico precoce a implementação do tratamento para boa evolução.

Lima CF, Pascolat G, Dias PB, Maestri VC, Baena ML, Mançaneira JF. Post vacinal hemofagocytic syndrome: a case report. *Rev. Méd. Paraná*, Curitiba, 2020;78(2):93-97.

ABSTRACT - Introduction: Hemophagocytic syndrome (HLH) is an aggressive and potentially fatal condition that affects mainly young children. Report: A 2-month-old boy presented with catarrhal symptoms after vaccinations, evolving with hemolytic anemia and later disseminated intravascular coagulation, requiring the use of vasoactive drugs and mechanical ventilation. Treatment with dexamethasone pulse therapy was performed, progressing with complete improvement of the condition. Discussion: HLH is a disorder in the homeostasis of the immune system that affects mainly children. Treatment should be done through corticotherapy and, in some cases, immunomodulatory, immunosuppressive drugs or allogeneic hematopoietic cell transplantation. Conclusion: HLH is an uncommon pathology, and its occurrence after vaccine administration is rarely reported. It presents symptoms that simulates common infections and its hypothesis should be considered in cases of fever without signs of localization. In general, the evolution of the disease is fast and progresses with high morbidity and mortality.

KEYWORDS - Hemophagocytic syndrome, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Post-vaccination reaction.

REFERÊNCIAS

1. MCCLAIN, K.L.; ECKSTEIN, O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 2, 2019.)
2. FARQUHAR, J. W.; CLAIREAUX, A. E. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27:519.
3. FILIPOVICH, A.; MCCLAIN, K.; GROM, A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:S82.
4. ARICÒ, M.; DANESINO, C.; PENDE, D.; MORETTA, L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114:761
5. ARICÒ, M.; JANKA, G.; FISCHER, A., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10:197.
6. BERGSTEN, E.; HORNE, A.; ARICÒ, M., et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130:2728.
7. JANKA, G. E.; SCHNEIDER, E. M. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004; 124:4
8. HENTER, J.I.; ARICÒ, M.; EGELER, R. M., et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:342
9. MCCLAIN, K.L.; ECKSTEIN, O. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 2, 2019.)
10. JORDAN, M. B.; ALLEN, C. E.; WEITZMAN, S., et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118:4041
11. JORDAN, M. B.; ALLEN, C. E.; GREENBERG, J., et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019 (june); 66:e27929.
12. MARSH, R. A.; ALLEN, C. E.; MCCLAIN, K. L., et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:101.
13. LOCATELLI, F.; JORDAN, M.B.; ALLEN, F., et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020; 382:1811-22
14. RISMA, K.; JORDAN, M. B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:9.
15. HU, Y.; XU, J.; WANG, L., et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13512.
16. IMASHUKU, S.; HIBI, S.; TABATA, Y., et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:577.
17. REINER, A. P.; SPIVAK, J. L. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:369.