

Reporte de Caso: Linfocitosis Hemofagocítica Adquirida

Case Report: Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Denis Espinal¹, Fernán Salinas², Lena Lanza¹

¹ Estudiante de VII año de Medicina FCM UNAH. Tegucigalpa, Honduras.

² Doctor en Medicina y Cirugía. FCM – UNAH. Tegucigalpa, Honduras.

Correspondencia a:

Fernán Salinas
Tegucigalpa M.D.C., Honduras. Col.
Rio grande Sur, Bloque F Casa 707.
(504) 22266293 / (504) 99023708

E-Mail:

fernán_salinas@hotmail.com

Recibido:

28 de Junio de 2016

Aceptado:

04 de Octubre de 2016

scientific.umsa.bo

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

Resumen

Presentamos el caso de una paciente joven con antecedentes de parto extrahospitalario e historia de ictericia la cual inicia en el sexto mes del embarazo y 3 días después del parto continúa agudamente con fiebre, dolor y distensión abdominal, malestar general, astenia, adinamia y pancitopenia con neutropenia febril severa. Estudios intensos para establecer la etiología de su enfermedad fallaron en dar resultado definitivo, como diagnóstico de exclusión se sospecha el síndrome hemofagocítico y tras más de un mes de internación, Fallece por Shock Séptico resistente a aminas con falla múltiple de órganos. Se realiza una discusión del diagnóstico diferencial del cuadro clínico de la paciente y una revisión bibliográfica del tema.

Palabras clave:

Neutropenia Febril, Pancitopenia, Síndrome Hemofagocítico

Abstract

We report the case of a young patient with a record of outpatient childbirth and history of Icteria which starts in the sixth month of pregnancy and 3 days after delivery begins acutely with fever, abdominal pain and bloating, malaise, fatigue, weakness and pancytopenia with severe febrile neutropenia. Intensive studies to establish the etiology of the disease failed to give final result, as the exclusion diagnosis is suspected of Sd. Haemophagocytic and after more than a month of internment, dies by Septic Shock amine resistant with multiple organ failure. A discussion of the differential diagnosis of the clinical picture of the patient and a review of the literature is made.

Keywords:

Febrile Neutropenia, Pancytopenia, Hemophagocytic Syndrome

INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (SH) fue descrito por primera vez en 1939, como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea¹. Se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células natural killer (NK) que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T. Las principales manifestaciones clínicas que acompañan al síndrome son: fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia. En 1952 se identificó como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica^{2,3}. Posteriormente, se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primaria) o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes (secundaria). La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año⁴, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 17 años de edad, originaria y residente de San Lorenzo Valle, admitida en el Hospital Escuela Universitario, con historia de ictericia leve en escleras y manos, síntomas iniciados 3 meses antes del trabajo de parto. Parto vaginal, extrahospitalario, atendido por partera, obteniendo producto masculino, que aparentemente goza de buen estado de salud. La paciente 3 días después del parto, inicia historia de fiebre subjetivamente alta, sin predominio de horario acompañada de escalofríos y diaforesis, la ictericia se vuelve generalizada, concomitantemente presenta dolor abdominal en cuadrante superior derecho, intensidad 8/10, sin irradiación y de tipo continuo, además refiere distensión abdominal, malestar general, astenia, adinamia, hiporexia que evoluciona a anorexia.

Por dicha sintomatología es ingresada en el hospital de San Lorenzo donde se le realizan exámenes y se descarta patología colestásica del embarazo, se decide referir al Hospital Materno Infantil servicio de ginecología por la sospecha clínica de Síndrome de HELLP. Es ingresada y valorada por el servicio de Ginecología y se interconsulta con el servicio de medicina interna, quien descar-

ta el diagnóstico de Síndrome de HELLP por faltar el antecedente de preeclampsia-eclampsia. Se solicitan estudios laboratoriales buscando enfermedades infecciosas y se descartan por su negatividad en los análisis laboratoriales Hepatitis A, B, C, VIH, Leptospirosis, Malaria, Dengue. Se decide trasladar a la sala de Medicina Interna B de mujeres para continuar la búsqueda de enfermedades Infecciosas, patologías quirúrgicas, neoplásicas y auto inmunitarias (Tabla 1).

Tabla 1. Hemograma control de la paciente durante su evolución.

Hemograma	16/4/15	19/4/15	27/4/15	4/5/15	8/5/15	15/5/15	Valor de referencia
HGB	11,7	10,5	11,2	9,3	7,0	8,1	(12 – 16) g/dL
HTC	34,9	31,9	34,3	26,5	20,0	25,3	(37 – 47) %
VCM	85,0	86,1	84,0	80,1	77,6	91,4	(81 – 99) fL
MCH	28,5	29,9	28,4	27,3	27,1	29,2	(27 – 31) Pg
PLT	104	172	144	32	111	186	(130 - 400) 10e3/μL
WBC	20,31	37,28	10,11	3,66	1,24	1,22	(5,2 – 12,4) 10e3/μL
%NEU	84,0	92,8	83,8	54,7	22,6	14,2	(40 - 74) %
%LYMPH	13,0	4,9	8,7	31,1	59,9	49,3	(19 - 48) %
#NEU	17,07	34,58	8,47	2,00	0,28	0,17	(1,9 – 8) 10e3/μL
#LYMPH	2,63	1,82	0,88	1,14	0,74	0,60	(0,9 – 5,2) 10e3/μL

Abreviaturas: HGB: Hemoglobina. HTC: Hematocrito. VCM: Volumen Corpuscular Medio. MCH: Hemoglobina Corpuscular Media. PLT: Plaquetas. WBC: Glóbulos Blancos. NEU: Neutrófilos. LYMPH: Linfocitos.

Se interconsulta con el servicio de Cirugía Pediátrica quien solicita estudios de imagen (ultrasonografía abdominal y tomografía axial computarizada abdominal) y ambos estudios revelan hepatomegalia homogénea, sin cambios fibroticos, ni masas hepáticas, ni dilatación de la vía biliar intra o extra hepática o presencia de cálculos en vesícula biliar. Además demuestra líquido pericólico, periesplénico y esplenomegalia leve. Por los mecionados hallazgos se decide investigar la presencia de Cirrosis biliar primaria vs Hepatitis Autoinmune y por consiguiente se programa una colangiografía magnética y realizar estudios inmunológicos.

Como los estudios solicitados no son realizados en la institución se inician trámites para realizarlos en el Hospital María de especialidades pediátricas, en la espera de la finalización de los trámites la paciente sufre deterioro en su estado general persiste febril, con aumento del perímetro abdominal, edema de miembros inferiores, persiste ictericia generalizada, acompañada de acolia y coluria, hepatomegalia palpable 4 cm bajo el reborde costal derecho, con signos de encefalopatía (asterixis +) sin focalización neurológica. Se realiza colangiografía magnética en Hospital María y se interconsulta con el servicio de Inmunología pediátrica en misma institución quienes valoran la posibilidad de un síndrome hemofagocítico se realizan exámenes para confirmar el diagnóstico. Se solicita estudio de ferritina sérica, aspirado de médula ósea, IgM e IgG para virus del Epstein-Barr, Citomegalovirus para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento. (5 o + criterios positivos definen la enfermedad). Se obtienen resultados positivos de Ferritina Sérica y el nivel de fibrinógeno no es posible cuantificar por la falta de reactivo. IgG positivos para Virus del Epstein-Barr y Citomegalovirus (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Niveles de Ferritina de la paciente

Examen/Fecha	15 - 5 - 15	Valor Normal
Ferritina	> 1500	28 – 397 ng/ml

El día siguiente a la sospecha diagnóstica de la enfermedad la paciente sufre un deterioro grave de su estado general con descenso de la presión arterial, taquicardia, taquipnea, fiebre y alteración en el estado de conciencia, por lo que se cataloga como shock séptico, se administran líquidos intravenosos y continua hipotensa, por lo cual se inician aminas vaso activas y se decide su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos donde es declarada fallecida 24 horas después del inicio del estado de choque.

Los resultados de anatomía patológica concuerdan en que la causa de muerte fue shock séptico con falla múltiple de órganos y coagulación intravascular diseminada. Se toman muestras de médula ósea y se evidencia macrófagos hemofagocitando (Figura 1).

Tabla 3. Pruebas Inmunológicas de la paciente durante su evolución.

Examen / Fecha	4 - 5 - 15	15 - 5 - 15	Valor Normal
C3	88.8	----	(75 – 135) mg/dl
C4	39.54	----	(9 – 36) mg/dl
Factor Reumatoide	Negativo	----	
ANA	0.358	----	(<0.9) U/ml
Ds DNA	-----	0.189	(<0.9) U/ml
smD1	-----	0.142	(<0.9) U/ml
Scl 70	-----	0.375	(<0.9) U/ml
SSA RO	-----	0.166	(<0.9) U/ml
SBLA IgG	-----	0.048	(<0.9) U/ml
snRNP	-----	0.284	(<0.9) U/ml
JO1	-----	0.521	(<0.9) U/ml
RA33	-----	0.000	(<25) U/ml
HISTONAS	-----	0.4074	(<0.9) U/ml
IgM CMV	-----	0.065	(<0.9) IU/ml
IgG CMV	-----	8.40	(>1) IU/ml
IgM EBV	-----	0.114	(<0.9) U/ml
IgG EBV	-----	14.7	(>1) IU/ml
IgA	-----	64.9	(70 – 320) mg/dl
IgE	-----	247	(hasta 87) IU/ml
IgG	-----	699.0	(730 – 1550) mg/dl
IgM	-----	44.9	(68 – 260) mg/dl

Abreviaturas: ANA: Anticuerpos Antinucleares. Ds-DNA: Anticuerpos Anti-ADN. SmD1: Ribonucleoproteína D1 nuclear pequeña. Scl 70: Anticuerpos contra antígeno Scl 70 de la Topoisomerasa 1. SSA RO: Anticuerpos Anti-SSA/RO. SBLA IgG: Inmunoglobulina Anti SBLA. SnRNP: Anticuerpo anti esplecosoma. JO1: Anticuerpos anti JO1. RA33: Anticuerpo anti RA-33. IgM CMV: Inmunoglobulina M contra Citomegalovirus. IgG CMV: Inmunoglobulina G contra Citomegalovirus. IgM EBV: Inmunoglobulina M contra Virus Epstein- Barr. IgG EBV: Inmunoglobulina G contra Virus Epstein- Barr. IgA: Inmunoglobulina A. IgE: Inmunoglobulina E. IgG: Inmunoglobulina G. IgM: Inmunoglobulina M

DISCUSIÓN

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un tipo de síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades autoinmunes. Es una complicación que se presenta en la artritis reumática juvenil idiopática, aunque también puede estar presente en otras enfermedades como lupus eritema-

toso sistémico (LES). Las principales manifestaciones incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada (CID)¹⁶. Las citopenias son un hallazgo tardío, ya que la mayoría de estos pacientes se presentan con neutrofilia y trombocitosis asociado a su enfermedad de base.

El síndrome hemofagocítico adquirido o secundario, se asocia a causas infecciosas, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes (llamado síndrome de activación de macrófagos) y algunas enfermedades metabólicas⁸. El virus de Epstein-Barr (VEB) es la infección más frecuentemente asociada, sin embargo también puede ser desencadenado por otros virus.

El diagnóstico del SH se establece por la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 (presentes en los casos de SHF), o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente^{22,23}, propuestos por la Histiocyte Society (**Figura 2**). Por lo anterior podríamos señalar que se trata de un Síndrome Hemofagocítico secundario a infección por el virus del Epstein-Barr y de Citomegalovirus al cumplirse 6 criterios de 9 (con 5 positivos se hace el diagnóstico).

1. Fiebre
2. Hepatoesplenomegalia
3. Pancitopenia
4. Hipertrigliceridemia
5. Ferritina sérica elevada
6. Evidencia de hemofagocitosis en médula ósea

La fiebre y esplenomegalia están presentes en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran en la mitad de los casos. El síndrome hemofagocítico se puede presentar de diversas formas: como fiebre de origen desconocido, hepatitis, falla hepática aguda, sepsis, enfermedad de Kawasaki y anomalías neurológicas. En nuestro caso dicha presentación se desarrolló como una afección biliar inmunitaria. No todos los criterios de SH se encuentran presentes inicialmente, por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología²⁴.

El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:

- Diagnóstico molecular consistente con SH
- Criterios diagnósticos para SH (5 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica):
 - Hemoglobina < 9 mg/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/l)
 - Plaquetas < 100,000/l
 - Neutrófilos < 1,000 l
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl
 - Fibrinógeno < 1.5 g/l
 - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
 - No evidencia de malignidad
 - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
 - Ferritina > 500 µg/l
 - CD 25 soluble > 2,400 U/ml

Figura 1. Criterios Diagnósticos del Síndrome Hemofagocítico propuestos por la Histiocyte Society.

Un tercio de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo, parálisis nervios craneales, ataxia, disminución del estado de conciencia, etc.), y en el 50% de los pacientes el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal, por lo que se debe realizar una punción lumbar (PL) de forma rutinaria. La neuropatía periférica difusa, secundaria a destrucción de la mielina por macrófagos, puede presentarse en el 69-70% de los casos²⁷. También es importante encontrar los factores desencadenantes (infecciosos) para instituir el tratamiento antibiótico o antiviral específico. En el caso expuesto se presentó IgG positivos para Virus del Epstein-Barr y Citomegalovirus. La presentación del caso avalla la relevancia de las manifestaciones clínicas para su oportuna identificación y manejo de esta patología. Siguiendo los parámetros propuestos por la Histiocyte Society la paciente presentó una Linfohistiocitosis Hemofagocítica, y se catalogó como adquirida, tomando en cuenta la previa infección por el Virus del Epstein-Barr.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Efraín Bú-Figueroa. Jefe del Departamento de Infectología y Jefe de la Sala B de mujeres de Medicina Interna del Hospital Escuela Universitario por su asesoría en materia clínica así como en la metodología del presente artículo. También al Dr. Adoni Duarte, Residente de primer año del postgrado de Anatomía Patológica.

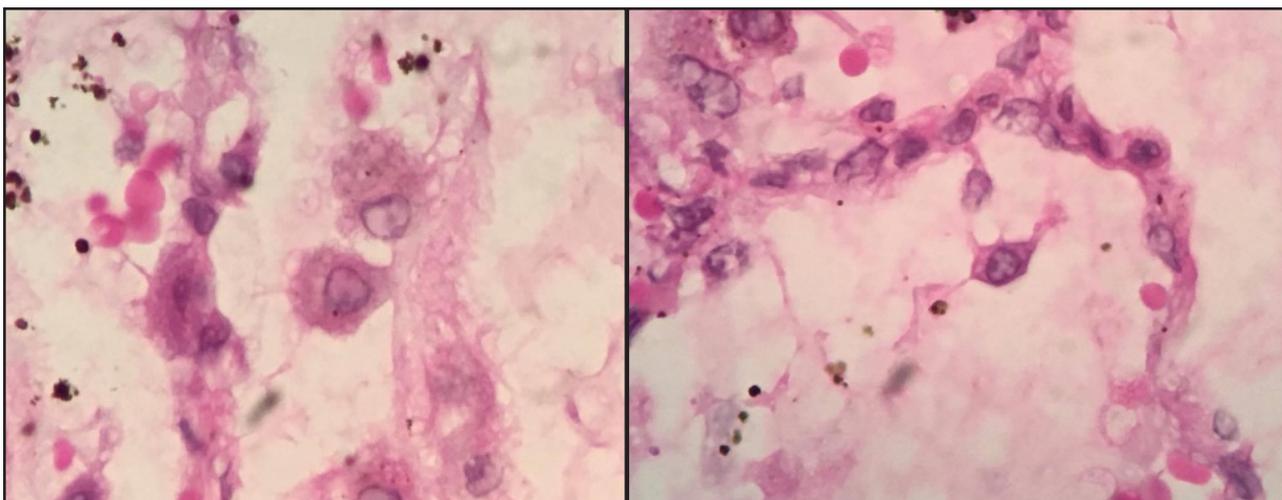


Figura 2. Hemofagocitosis en médula ósea. Muestra de Médula Ósea Post-Mortem de la paciente teñida con Hematoxilina y Eosina. Se observan macrófagos activados fagocitando otros elementos celulares de la serie blanca en la médula ósea, esto se considera criterio diagnóstico mayor en el Síndrome Hemofagocítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939; 2:194-8.
- ² Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952; 27:519-25.
- ³ Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999; 286:1957-9.
- ⁴ Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80:428-35.
- ⁵ Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003; 115:461-73.
- ⁶ Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005; 14:827-34.
- ⁷ Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica*. 2001; 86:499-503.
- ⁸ Janka GE, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12:435-44.
- ⁹ Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European J Pediatrics*. 1983; 140:221-30.
- ¹⁰ Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6:601-8.
- ¹¹ Falini B, Pileri S, De Solas I, et al. Peripheral T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood*. 1990; 75(2):434-4.
- ¹² Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R. Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(12):938-40.
- ¹³ Petterson TE, Bosco AA, Cohn RJ. Aggressive natural killer cell leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(3):654-7.
- ¹⁴ Myers TJ, Kessimian N, Schwartz S. Mediastinal germ cell tumor associated with the hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med*. 1988; 109(6):504-5.
- ¹⁵ Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children. *Haematologica*. 2008; 93(2):291-4.
- ¹⁶ Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):421-6.
- ¹⁷ Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):965-71.
- ¹⁸ Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):655-64.
- ¹⁹ Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89:4100-3.
- ²⁰ Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Reviews*. 2004;3:69-75.
- ²¹ Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *The Scient World J*. 2011;11:697-708.
- ²² Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology*. 1991;18:29-33.
- ²³ Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
- ²⁴ Jordan M, Allen C, Weitzman S, et al. How I treat Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041-52.
- ²⁵ Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):306-12.
- ²⁶ Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1208-12.
- ²⁷ Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5): 621-5.
- ²⁸ Ouachee-Chardin M, Elie C, De Saint BG, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*. 2006;117(4):e743-50.
- ²⁹ Hentzen T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2006;81(1):59-61.
- ³⁰ Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the antiCD25 antibody daclizumab in an adult patient with Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2008;83(9):747-9.
- ³¹ Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):415-20.
- ³² Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D. Alpha-CD25 antibody treatment in a child with Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):141-2.
- ³³ Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):101-9.
- ³⁴ Horne A, Janka G, Maarten ER, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2005;129(5):622-30.
- ³⁵ Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16 Suppl:82-9.
- ³⁶ Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2006;107(3):1233-6.
- ³⁷ Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced intensity conditioning significantly improves survival of patients with Hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(26):5824-31.
- ³⁸ Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome. Clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109: 727-34.
- ³⁹ Fardet L, Lambotte O, Martinez V, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010;24:1299-306.
- ⁴⁰ Gotoh M, Matsuda J, Gohchi K, Sanaka T, Kawasugi K. Successful recovery from human immunodeficiency virus (HIV)-associated haemophagocytic syndrome treated with highly active anti-retroviral therapy in a patient with HIV infection. *Br J Haematol*. 2001;112:1090.
- ⁴¹ Roupael N, Talati N, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:814-22.