



Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hội chứng thực bào máu

Tác giả: Kenneth L McClain, MD, PhD, Olive Eckstein, MD

Translator: Võ Thành Nhân-ĐH Y Dược Huế

Biên tập chuyên ngành: Peter Newburger, MD

Review: BSNT.Phan Danh

Phó biên tập: Alan G Rosmarin, MD

Tất cả các chủ đề đều được cập nhật khi có bằng chứng mới và [quá trình thẩm định](#) của chúng tôi hoàn tất.

Tổng quan tài liệu hiện tại đến: tháng 8 năm 2021. | Chủ đề này được cập nhật lần cuối vào: ngày 19 tháng 4 năm 2021.

GIỚI THIỆU

Hội chứng thực bào máu (HLH) là một hội chứng nguy hiểm và đe dọa tính mạng do hoạt hóa miễn dịch quá mức. Nó thường ảnh hưởng đến trẻ nhỏ từ sơ sinh đến 18 tháng tuổi, nhưng bệnh cũng được ghi nhận ở trẻ em và người lớn ở mọi lứa tuổi. HLH có thể xuất hiện trong một gia đình hoặc xuất hiện lẻ tẻ và nó có thể được hoạt hóa bởi nhiều biến cố làm rối loạn hệ miễn dịch cân bằng nội môi. Nhiễm trùng là yếu tố khởi phát phổ biến ở cả những bệnh nhân có khuynh hướng di truyền hay xuất hiện lẻ tẻ.

Điều trị kịp thời là rất quan trọng, nhưng rào cản lớn nhất đối với việc điều trị thành công thường là sự chậm trễ trong chẩn đoán do sự hiếm gặp của hội chứng này, biểu hiện lâm sàng thay đổi và kém đặc hiệu của các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng.

Các đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán HLH cùng một rối loạn có liên quan, hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) sẽ được thảo luận ở đây. Việc quản lý bệnh nhân mắc các rối loạn này sẽ được thảo luận riêng. (Xem ["Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis"](#).)

THUẬT NGỮ

Cách tiếp cận của chúng tôi để mô tả HLH phù hợp với các khuyến cáo từ Hiệp hội bệnh mô bào Bắc Mỹ (NACHO) [1]. Chúng tôi ưu tiên **không** sử dụng các thuật ngữ "HLH nguyên phát" và "HLH thứ phát", đã được

áp dụng trong nỗ lực phân biệt giữa nguyên nhân di truyền cơ bản với kích hoạt miễn dịch bệnh lý. Những thuật ngữ này đã gây ra nhiều nhầm lẫn vì cả HLH nguyên phát và thứ phát đều có thể được kích hoạt bởi nhiễm trùng hoặc các biến cố gây kích hoạt miễn dịch khác, và đột biến gen có thể được tìm thấy ở mọi người ở mọi lứa tuổi và với mọi tiền sử gia đình.

Chúng tôi sử dụng các thuật ngữ sau:

- Hội chứng thực bào máu - Tình trạng kích hoạt miễn dịch bệnh lý thường liên quan đến các khiếm khuyết di truyền gây độc tế bào của tế bào lympho. Biểu hiện lâm sàng được mô tả dưới đây. (Xem phần '[Biểu hiện lâm sàng](#)' và '[Các bất thường trên cận lâm sàng và X-Quang](#)' bên dưới)
- Bệnh thực bào máu - Hội chứng thực bào máu trong đó sự hoạt hóa miễn dịch đặc biệt là vấn đề cốt lõi; Bệnh thực bào máu có thể liên quan đến nguyên nhân di truyền và/hoặc môi trường, được mô tả dưới đây. (Xem phần '[Di truyền học](#)' và '[Các bệnh liên quan](#)' bên dưới.)
- Bệnh giả thực bào máu - Các rối loạn giống hội chứng thực bào máu nhưng do các tình trạng khác gây ra. (Xem phần '[Chẩn đoán phân biệt](#)' bên dưới.)
- Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) đề cập đến một dạng HLH xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên hoặc các bệnh thấp khớp khác. Một số tác giả gọi đây là "hội chứng thực bào máu phản ứng." (Xem '[Thấp khớp/Hội chứng hoạt hóa đại thực bào](#)' bên dưới.)

SINH LÝ BỆNH

Bất thường hệ miễn dịch - HLH là một hội chứng viêm và phá hủy mô quá mức do kích hoạt hệ miễn dịch bất thường. Trạng thái tăng viêm/rối loạn điều hòa hệ miễn dịch được cho là do không có sự điều hòa về bình thường của các đại thực bào và tế bào lympho đã được hoạt hóa [2].

Các loại tế bào liên quan đến cơ chế bệnh sinh của HLH bao gồm:

- **Đại thực bào** - Đại thực bào là những tế bào trình diện kháng nguyên chuyên biệt có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân đang lưu hành; chúng trình diện các kháng nguyên lạ đối với tế bào lympho. Trong HLH, các đại thực bào được hoạt hóa và tiết ra quá nhiều cytokine, cuối cùng gây ra tổn thương mô nghiêm trọng có thể dẫn đến suy cơ quan. (Xem "[An overview of the innate immune system](#)", phần '[Monocytes and macrophages](#)'.)
- **Tế bào diệt tự nhiên và tế bào lympho độc** - Tế bào diệt tự nhiên (NK) chiếm 10 đến 15% tế bào lympho. Tế bào NK loại bỏ các tế bào chủ bị tổn thương, "stress" hoặc nhiễm trùng, như đại thực bào, thường để phản ứng với nhiễm virus hoặc các bệnh lý ác tính, bằng cách không hạn chế các phân tử MHC. (Xem "[An overview of the innate immune system](#)", phần '[Natural killer \(NK\) cells](#)'.)

Tế bào lympho độc (CTL) là các tế bào lympho T hoạt hóa có chức năng ly giải các tế bào tự thân như đại thực bào mang kháng nguyên ngoại lai liên kết với các protein tương thích mô lớp I. Hầu hết các CTL biểu lộ CD8. (Xem "[The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines](#)", phần '[CD8+ T cell activation](#)'.)

Trong HLH, tế bào NK và/hoặc CTL không loại bỏ được các đại thực bào đã hoạt hóa. Sự thiếu điều hòa ngược bình thường này dẫn đến sự hoạt hóa quá mức tế bào T CD8+ và đại thực bào với nồng độ interferon gamma và các cytokine khác tăng cao, dẫn đến bệnh lý HLH [2-8]. (Xem ['Hồ sơ miễn dịch'](#) và ['Bão Cytokine'](#) bên dưới.)

Các bất thường của tế bào lympho khác bao gồm thay đổi số lượng tế bào lympho dưới nhóm CD4 và CD8 [9]. Trong một nhóm bệnh nhân người lớn, những người có số lượng CD8 tăng và tỷ lệ CD4/CD8 giảm có thời gian sống lâu nhất. Giảm số lượng CD3 cho thấy một kết quả xấu. (Xem ["Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis"](#), phần ['Prognosis'](#).)

Sự loại bỏ bình thường các đại thực bào đã hoạt hóa bởi tế bào NK và CTL xảy ra thông qua độc tế bào phụ thuộc vào perforin. Tế bào NK và CTL ly giải tế bào đích trong một loạt các bước bao gồm hình thành synapse miễn dịch; tạo một lỗ trong màng tế bào của đại thực bào; và đưa các hạt ly giải tế bào vào đại thực bào. Các hạt chứa nhiều loại protease như granzyme B có thể bắt đầu quá trình chết của tế bào, thường là thông qua quá trình apoptosis. Hầu hết các khiếm khuyết di truyền trên các protein mã hóa ở bệnh nhân bị HLH có tính gia đình liên quan đến quá trình này. (Xem ["The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines"](#) và ["NK cell deficiency syndromes: Clinical manifestations and diagnosis"](#), phần ['Cơ chế tiêu diệt'](#) và ['Di truyền học'](#) bên dưới.)

Sự hoạt hóa thụ thể giống Toll (TLR) của hệ miễn dịch có thể là một nguyên nhân khác của HLH [10]. TLR là các thụ thể không đặc hiệu với kháng nguyên trên bề mặt tế bào NK được kích hoạt bởi các thành phần của vi khuẩn, nấm, virus hoặc mycoplasma. Những con chuột bình thường bị kích thích bởi TLR9 lặp đi lặp lại sẽ phát bệnh tương tự như hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) [11]. Các gen liên quan đến tín hiệu của TLR/thụ thể interleukin 1 (IL-1R) được điều tiết ở những bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên và MAS [12].

Thực bào máu - Ngoài khả năng trình diện kháng nguyên và sản xuất cytokine, các đại thực bào cũng có thể thực bào các tế bào chủ. Hemophagocytosis đề cập đến sự hấp thụ (nghĩa đen là "ăn") các tế bào máu của vật chủ bởi các đại thực bào. Thực bào máu được đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu (hoặc các mảnh của các tế bào này) trong tế bào chất của đại thực bào ([hình 1](#) và [hình 2](#)). Thực bào máu có thể được quan sát thấy trong sinh thiết các mô miễn dịch (hạch bạch huyết, lá lách, gan) hoặc chọc hút/sinh thiết tủy xương. Mặc dù nó có thể là một dấu hiệu của sự hoạt hóa quá mức của đại thực bào và hỗ trợ cho chẩn đoán HLH, nhưng thực bào máu đơn thuần không phải là yếu tố đặc trưng của bệnh và cũng không yêu cầu trong chẩn đoán HLH. (Xem phần ['Đánh giá tủy xương'](#) và ['Chẩn đoán'](#) bên dưới.)

Bão cytokine - Sự hoạt hóa dai dẳng của đại thực bào, tế bào NK và CTL ở bệnh nhân HLH dẫn đến sản xuất quá nhiều cytokine (bão cytokine) bởi tất cả các loại tế bào này, và được cho là nguyên nhân gây ra suy đa cơ quan và tỷ lệ tử vong cao của hội chứng này [2,13,14].

Các cytokine được tìm thấy ở nồng độ cực cao trong huyết tương của bệnh nhân HLH bao gồm interferon gamma (IFN gamma), chemokine CXCL9 (được điều tiết bởi IFN gamma) [15]; yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF alpha); interleukin (IL) như IL-6, IL-10, IL-12; và thụ thể IL-2 hòa tan (CD25) [16-18]. Mức IL-16 tăng cao có thể quan trọng đối với phản ứng TH1 thu nhận các đại thực bào và các tế bào khác liên quan đến HLH [19]. Trong một nghiên cứu về người lớn có HLH thứ phát, nồng độ IL-18 và protein liên kết của nó tăng cao rõ rệt đã

được ghi nhận [20]. Một số cytokine này có thể đo được trong huyết tương và rất hữu ích trong việc phân biệt HLH với các tình trạng khác. Một nghiên cứu về IFN gamma, IL-6 và IL-18 ở bệnh nhân JIA hệ thống (sJIA) so với HLH cho thấy mức độ IFN gamma và các protein cảm ứng gamma IFN trong HLH cao hơn so với sJIA, nhưng tỷ lệ IL-18/IFN gamma cao hơn trong sJIA [21]. (Xem phần '[Xét nghiệm đặc hiệu](#)' bên dưới.)

Một nghiên cứu mở rộng về vai trò của IL-18 trong MAS và các bệnh lý thấp khớp khác đã làm sáng tỏ sự khác biệt về sinh lý bệnh của HLH và MAS [22]. Nồng độ IL-18 không bị liên hợp (tự do) > 24.000 pg/mL có thể phân biệt MAS với HLH có tính gia đình với độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 94%. Nhiều bệnh nhân bị MAS có nồng độ IL-18 > 100.000 pg/mL, giúp phân biệt MAS với các tình trạng tự viêm khác. Một thí nghiệm trên chuột của MAS cho thấy IL-18 chủ yếu được tạo ra bởi biểu mô ruột, cung cấp một môi trường sinh học lý tưởng cho viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh và MAS do viêm tăng động NLRC4 [23].

Các yếu tố khởi phát - Bệnh nhân HLH có thể có một đợt bệnh duy nhất hoặc nhiều đợt tái phát, với các đợt tái phát xảy ra thường xuyên nhất ở những bệnh nhân HLH có tính gia đình. Yếu tố thúc đẩy gây ra đợt cấp thường là nhiễm trùng hoặc thay đổi cân bằng nội môi miễn dịch. Hai loại yếu tố thúc đẩy bao gồm những yếu tố gây kích hoạt hệ miễn dịch và những yếu tố dẫn đến suy giảm miễn dịch.

Kích hoạt hệ miễn dịch do nhiễm trùng là nguyên nhân phổ biến cả ở những bệnh nhân có khuynh hướng di truyền và trong những trường hợp lẻ tẻ không xác định được nguyên nhân di truyền. Tác nhân phổ biến nhất là nhiễm virus, đặc biệt là virus Epstein-Barr (EBV) [2]. Nhiễm EBV nguyên phát có thể kích hoạt HLH ở những người có khiếm khuyết về độc tính tế bào phụ thuộc perforin, cũng như ở những người không có khuynh hướng này; bệnh nhân tăng sinh lympho bào liên kết X (XLP) có nguy cơ đặc biệt cao [24]. Nhiều sinh vật lây nhiễm khác cũng có liên quan. Bệnh Kawasaki, một bệnh viêm mạch máu phổ biến ở trẻ, cũng có thể kích hoạt HLH và thường có thể bị chẩn đoán nhầm lúc ban đầu. Các chất ức chế chốt kiểm miễn dịch, [nivolumab](#) và [ipilimumab](#), có thể liên quan đến sự tiến triển của HLH, nhưng tỷ lệ mắc bệnh vẫn chưa được xác định [25]. (Xem '[Hội chứng suy giảm miễn dịch](#)', '[Nhiễm trùng](#)' bên dưới và "[Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis](#)".)

Sự giải phóng cytokine quá mức ở những bệnh nhân mắc bệnh u hạt mạn tính (CGD) cũng có thể dẫn đến HLH. Tại một cơ sở đã ghi nhận, 3 trong số 17 bệnh nhân CGD phát triển HLH [26]. Nguyên nhân phổ biến của các tác nhân gây suy giảm miễn dịch bao gồm hội chứng di truyền, bệnh ác tính, rối loạn thấp khớp hoặc nhiễm HIV. (Xem phần '[Di truyền học](#)', '[Bệnh lý ác tính](#)', '[Rối loạn thấp khớp/Hội chứng hoạt hóa đại thực bào](#)' và '[Suy giảm miễn dịch](#)' bên dưới.)

Sự tồn tại đồng thời của rối loạn điều hòa hệ miễn dịch với tình trạng viêm không kiểm soát giúp phân biệt HLH với các hội chứng hoạt hóa hệ miễn dịch, suy giảm miễn dịch và trạng thái viêm khác [24].

DI TRUYỀN HỌC

Các khiếm khuyết di truyền đóng một vai trò quan trọng trong HLH ở trẻ và em ngày càng được tìm thấy ở người lớn [8,27-31]. Thông tin di truyền có thể hữu ích trong việc xác định khả năng tái phát, nhu cầu ghép tế bào tạo máu và nguy cơ mắc bệnh HLH ở các thành viên trong gia đình. (Xem phần '[Chẩn đoán](#)' bên dưới và "[Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis](#)".)

Hầu hết các gen "liên quan đến HLH" ban đầu mã hóa các thành phần của bộ máy để gây độc tế bào phụ thuộc perforin ([hình 1](#)) [32] (xem '[Sinh lý bệnh](#)' ở trên). Các gen này là kiểu gen lặn trên NST thường (tức là phải thừa hưởng một đột biến ở cả hai allele của gen để biểu hiện bệnh) và nhiều trường hợp liên quan đến hôn nhân cận huyết; tuy nhiên, đột biến dị hợp tử HLH đôi khi được tìm thấy ở một cá thể (điển hình là người lớn) có HLH kèm một tình trạng liên quan khác [33]. (Xem '[Các bệnh liên quan](#)' bên dưới.)

Ngoài đột biến đồng hợp tử ở một gen HLH đơn lẻ, các cá thể có HLH có thể là dị hợp tử kép (nghĩa là chúng có thể có một đột biến khác nhau ở mỗi allele của cùng một gen) hoặc chúng có thể biểu hiện sự di truyền (tức là chúng có thể có các đột biến riêng biệt trong hai gen khác nhau). Một tổng quan trên 2701 bệnh nhân được giới thiệu đến xét nghiệm di truyền cho thấy rằng 225 (8%) là đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép đối với các đột biến, và 28 (1%) là di truyền đơn gen [31]. Một nghiên cứu khác cũng báo cáo những phát hiện tương tự, với đột biến đơn allele của các gen HLH gia đình đã được tìm thấy ở 43 trong số 281 bệnh nhân được phân loại là mắc bệnh "lẻ tẻ", cho thấy rằng rối loạn này không phải là một dạng lặn đơn giản [34].

Trong một nghiên cứu sử dụng giải trình tự toàn bộ exome, các biến thể dị hợp tử trong *LYST*, *MUNC13-4* và *STXBP2* được phát hiện ở 5 trong số 14 bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA) có hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS), nhưng chỉ ở 4 trong số 29 bệnh nhân với JIA không có MAS [35]. Một số cặp gen lặn khác và thể dị hợp tử được tìm thấy.

Khả năng xác định một đột biến gen cao nhất ở những bệnh nhân nhỏ tuổi. Trong một tổng quan trên 476 trẻ em ở Bắc Mỹ, một đột biến gen đã được xác định ở 45% những trẻ dưới 1 tháng tuổi [24]. Ở những trẻ trong độ tuổi từ 2 tháng đến 1 tuổi, 1 đến 2 tuổi và hơn hai tuổi, tần suất xác định đột biến gen lần lượt là 39, 20 và 6%. Trong một nghiên cứu khác trên 175 người trưởng thành (độ tuổi từ 18 đến 75), 14% có đột biến gen; những nguyên nhân này có xu hướng gây ra các khuyết tật một phần trong chức năng của protein hơn là làm mất hoàn toàn protein; sự mất chức năng một phần này có thể giải thích tuổi khởi phát HLH muộn hơn ở một số người lớn [36]. (Xem '[Các đặc điểm ở người lớn](#)' bên dưới.)

Trong một nghiên cứu trên 101 bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn HLH-2004 để chẩn đoán HLH, chỉ có 19% có đột biến biallelic trong 6 gen chính liên quan đến HLH [37]. Các biến thể dị hợp tử ở những bệnh nhân có khả năng mắc hai đột biến gen liên quan đến HLH không khác biệt về mặt thống kê so với dân số chung, cho thấy những trường hợp "digenic" này không phải là nguyên nhân gây bệnh. Trong số 47 bệnh nhân được cho là không có đột biến gen liên quan đến HLH, 28 (58%) có các khiếm khuyết di truyền gây bệnh tiềm ẩn. Những khiếm khuyết này nằm trong các gen liên quan đến bệnh suy giảm miễn dịch nguyên phát hoặc các gen liên quan đến tăng sinh hoặc kích hoạt miễn dịch được điều chỉnh như *NLRC4* và *NLRP12* cũng như các biến thể biallelic trong *NLRP4*, *NLRC3* và *NLRP13*.

Đột biến tại các locus FHL - Một số đột biến gen HLH vạch ra con đường đến các locus mã hóa các yếu tố của con đường hình thành và giải phóng hạt gây độc tế bào, và được đánh dấu là các locus hội chứng thực bào máu có tính gia đình (FHL). (Xem '[Thuật ngữ](#)' ở trên.)

- **PRF1/Perforin** - FHL2 là kết quả từ các đột biến của PRF1, mã hóa perforin. Perforin được phân phối trong các hạt phân bào và tạo thành các lỗ trong màng tế bào của tế bào đích. Các đột biến ở các gen khác ảnh hưởng đến sự biểu hiện perforin cũng đã được báo cáo [28,38-40].
- **UNC13D/Munc13-4** - FHL3 là kết quả từ các đột biến của UNC13D, mã hóa Munc13-4 [29,41]. Protein thuộc họ Unc (không phối hợp) điều tiết sự trưởng thành của hạt phân giải tế bào.

- **STX11/Syntaxin 11** - FHL4 là kết quả từ các đột biến của STX11, mã hóa Syntaxin 11. Syntaxin kiểm soát quá trình xuất bào hạt. Một số đột biến về cú pháp đã được báo cáo trong một nhóm các gia đình người Kurd có HLH [30,42].
- **STXBP2/Munc18-2** - FHL5 là kết quả từ các đột biến của STXBP2, mã hóa Munc18-2 (còn được gọi là protein liên kết Syntaxin 2) [33,43]. Protein này liên kết với Syntaxin 11 và thúc đẩy việc giải phóng các hạt gây độc tế bào.
- **RHOG/RhoG** - Các đột biến hình nhẵn của RHOG, mã hóa RhoG, một protein tương tác vật lý với Munc13-4, gây ra các khiếm khuyết về độc tính tế bào của tế bào lympho bằng cách làm suy giảm hình thái tế bào và hình thành synapse miễn dịch [44].
- **CDC42/Cdc42** - Các đột biến dị hợp tử của CDC42, mã hóa Cdc42 (1 loại Rho GTPase), dẫn đến các khiếm khuyết trong tăng sinh tế bào lympho, di cư và hình thành cấu trúc dựa trên actin [45,46].

Các khiếm khuyết gen gây ra thể FHL1 vẫn chưa được xác minh.

- **Hội chứng suy giảm miễn dịch** - Một số đột biến gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch bẩm sinh cũng có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ mắc bệnh HLH. Chúng bao gồm những điều sau:
- **Hội chứng Griscelli (GS)** - GS type 2 là do đột biến của RAB27A, mã hóa protein liên kết GTP [47]. GS2 được đặc trưng bởi giảm sắc tố, suy giảm miễn dịch, giảm tiểu cầu và/hoặc các khuyết tật thần kinh. (Xem "[Syndromic immunodeficiencies](#)", phần '[Griscelli syndrome](#)'.)
- **Hội chứng Chediak-Higashi (CHS)** - CHS là do đột biến của CHS1/LYST, mã hóa protein điều hòa vận chuyển lysosome [48]. CHS được đặc trưng bởi bệnh bạch tạng một phần, khiếm khuyết bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính và các bất thường về thần kinh. (Xem "[Chediak-Higashi syndrome](#)".)
- **Bệnh tăng sinh lympho bào liên kết X** - tăng sinh lympho bào liên kết X type 1 (XLP1) là do đột biến ở protein vùng SH2 1A (SH2D1A), còn được gọi là phân tử kích hoạt tín hiệu tế bào lympho (SLAM)-protein liên kết (SAP), mã hóa chất hoạt hóa của tế bào NK và T [49]. XLP2 là do đột biến trong chất ức chế liên kết X của quá trình apoptosis (XIAP), còn được gọi là protein lặp IAP của trực khuẩn 4 (BIRC4); protein được mã hóa bảo vệ tế bào khỏi quá trình apoptosis [50]. XLP (còn gọi là bệnh Duncan) được đặc trưng bởi một phản ứng bất thường đối với nhiễm virus Epstein-Barr (EBV). (Xem "[X-linked lymphoproliferative disease](#)", phần '[Genetics](#)'.)
- **Bệnh XMEN** – Bệnh suy giảm miễn dịch liên kết X với thiếu magie, nhiễm EBV và tân sinh (XMEN) là một hội chứng suy giảm miễn dịch khác với các khối u ác tính liên quan đến EBV và hiếm gặp là HLH [51]. Đột biến mất chức năng trong gen mã hóa chất vận chuyển magiê 1 (MAGT1) dẫn đến giảm bạch cầu lympho CD4, nhiễm EBV mãn tính mức độ cao, mức độ bình thường của tế bào NK-T và phản ứng miễn dịch được điều chỉnh với EBV. (Xem "[Malignancy in primary immunodeficiency](#)", phần '[XMEN disease](#)'.)
- **Thiếu hụt interleukin-2-kinase tế bào T cảm ứng (ITK)** - Bệnh nhân bị thiếu hụt ITK, giống như những người bị thiếu hụt XLP và XMEN, không thể kiểm soát nhiễm EBV. Họ mắc nhiều loại bệnh tăng sinh lympho, u hạt lymphomatoid, HLH, và rối loạn gammaglobulin máu.

- **Thiếu hụt CD27 (TNFRSF7)** - Các đột biến nhỏ làm giảm biểu hiện của CD27 có liên quan đến hội chứng nhiễm EBV nặng liên quan đến HLH, u lympho Hodgkin, viêm màng bồ đào và nhiễm trùng tái phát [52].
- **Hội chứng Hermansky-Pudlak (HPS)** - HPS là một rối loạn hiếm gặp, đặc trưng bởi bệnh bạch tạng và thiếu hụt nguồn dự trữ tiểu cầu [53,54]. Một số đột biến gen có trách nhiệm đã được xác định: *HPS1*, *AP3B1* (*HPS2*), *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1* (*HPS7*), *BLOC1S3* (*HPS8*) và *BLOC1S6* (*PLDN*). (Xem "[Hermansky-Pudlak syndrome](#)".)
- **Không dung nạp protein chứa Lysine** - Không dung nạp protein chứa Lysine (LPI; MIM 222700) là tình trạng thiếu hụt aminoacid niêu gây ra do sự vận chuyển axit amin cation bị lỗi trong tế bào biểu mô của ruột và thận. *SLC7A7* (còn được gọi là γ -LAT1), gen bị đột biến ở LPI, mã hóa tiểu đơn vị nhẹ của chất vận chuyển axit amin cation. Bệnh nhân LPI thường có các biến chứng nặng như bệnh phổi, bất thường huyết học và rối loạn đáp ứng miễn dịch [55].
- **Bệnh u hạt mạn tính (CGD)** - CGD là một tình trạng không đồng nhất về mặt di truyền liên quan đến nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm tái phát, đe dọa tính mạng. (Xem "[Chronic granulomatous disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis](#)".)

Tương quan kiểu gen - kiểu hình - Những bệnh nhân mang đột biến gen HLH có xu hướng biểu hiện ở tuổi trẻ hơn những bệnh nhân không có đột biến. Gen bị ảnh hưởng, loại và vị trí đột biến cụ thể có thể ảnh hưởng đến tuổi xuất hiện và các đặc điểm lâm sàng, nhưng vẫn còn tranh cãi về sự ảnh hưởng của đột biến mất một phần chức năng gen đối với sự phát triển của HLH [36,37]. Các nghiên cứu thông tin đánh giá mối tương quan kiểu gen-kiểu hình với HLH bao gồm:

- Bệnh nhân có đột biến null *PRF1* thường xuất hiện trong năm đầu tiên của cuộc đời, trong khi những bệnh nhân có đột biến sai lệch và mức độ biểu hiện perforin thay đổi có tuổi biểu hiện thay đổi hơn, ngay cả khi trưởng thành [56-63].
- Trong một loạt 76 bệnh nhân có HLH, những người có đột biến *PRF1* có nguy cơ khởi phát bệnh sớm (tức là <6 tháng) cao hơn đáng kể so với những người có đột biến *STX11* (tỷ lệ chênh lệch điều chỉnh 8,2; 95% CI 1,2-56) [64].
- Trong một nghiên cứu khác, đột biến *PRF1* phổ biến nhất ở người da đen châu Phi (50delT-*PRF1*) được phát hiện có liên quan đến tuổi khởi phát bệnh sớm hơn so với đột biến *PRF1* khác được báo cáo (tuổi trung bình khi chẩn đoán, ba tháng đối với 50delT-*PRF1* so với 36 tháng đối với những người khác) [59,65].
- Ở một loạt bệnh nhân bị di truyền hai gen (di truyền đột biến ở hai locus FHL riêng biệt), đột biến *PRF1* kết hợp với đột biến ảnh hưởng đến quá trình degranulation (ví dụ: *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*) dự đoán bệnh khởi phát ở tuổi hai tuổi trở lên, trong khi hai đột biến ảnh hưởng đến sự degranulation dự đoán bệnh khởi phát khi <2 tuổi [31].
- Bệnh nhân trưởng thành có đột biến mất một phần chức năng gen *PRF1*, *MUNC13-4*, và *STXBP2* thường có quá trình sống ít khổ sở hơn bệnh nhân trẻ tuổi [36].
- Những cá nhân mang đột biến *STXBP2* / *Munc18-2* (FHL-5) có quá trình tạo hồng cầu bị lỗi với hình thái tế bào khác thường và giảm biểu hiện CD235a dẫn đến tan máu [66].

DỊCH TỄ HỌC

HLH chủ yếu là một hội chứng gặp ở trẻ em. Trẻ nữ nhi thường bị ảnh hưởng nhất, với tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở những trẻ <3 tháng [67]. Tỷ lệ nam nữ gần 1: 1 [67]. Ở người lớn, khuynh hướng nam có thể nhiều hơn [68].

Người ta ước tính rằng khoảng 1 trong số 3000 trẻ em nhập viện trẻ em chăm sóc cấp ba sẽ có HLH, tương ứng với vài trường hợp mỗi trung tâm mỗi năm [24]. Các đánh giá trước đó cho biết tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn nhiều, có khả năng phản ánh chẩn đoán chưa đầy đủ về tình trạng bệnh. Ví dụ, trong những năm 1970 báo cáo tỷ lệ mắc bệnh là 1,2 trẻ em trên một triệu trẻ mỗi năm, chẩn đoán HLH chỉ được thực hiện trước khi tử vong ở 11 trong số 32 bệnh nhân [67]. Một đánh giá về các trường hợp HLH từ các bệnh viện nhi lớn nhất ở Texas cho thấy tỷ lệ mắc bệnh là 1 trên 100.000 trẻ em [69].

Mặc dù HLH chủ yếu là một bệnh trẻ em, nó được chẩn đoán trên bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, kể cả người lớn từ 70 tuổi [56,57,70]. Một tổng quan 2197 trường hợp người lớn trên toàn thế giới cho thấy rằng khoảng một nửa số bệnh nhân được báo cáo đến từ Nhật Bản [68]. Một cuộc điều tra toàn quốc ở Nhật Bản từ năm 2001 đến năm 2005 đã xác định được 799 bệnh nhân HLH; trong số 470 người có đủ dữ liệu để phân tích, 192 (41%) lớn hơn 14 tuổi [71]. Ngoài ra, dường như có khuynh hướng dân tộc đối với sự phát triển của HLH liên quan đến bệnh lý ác tính, với một nghiên cứu lớn cho thấy nguy cơ mắc bệnh ác tính ở bệnh nhân Nhật Bản và Đông Á cao hơn nhiều so với bệnh nhân phương Tây [72].

Có đến 1/4 các trường hợp HLH được cho là có tính chất gia đình. Tần suất của các đột biến HLH cụ thể được đánh giá trong một nhóm thuần tập đa sắc tộc gồm 76 bệnh nhân có HLH gia đình có nguồn gốc từ 65 gia đình không liên quan [64]. Trong nhóm thuần tập này, các đột biến về *STX11*, *PRF1* và *UNC13D* lần lượt được tìm thấy ở 20, 18 và 10% số người bị ảnh hưởng.

Một tổng quan trên 224 bệnh nhân Bắc Mỹ có đột biến HLH cho thấy sự phân bố của các đột biến theo dân tộc cụ thể như sau [24]:

- Người da trắng có nhiều khả năng bị đột biến ở *UNC13D* (47%), *STXBP2* (22%) và *PRF1* (20%)
- Người gốc Tây Ban Nha có nhiều khả năng bị đột biến ở *PRF1* (71%) và *UNC13D* (17%)
- Người da đen có nhiều khả năng bị đột biến *PRF1* nhất (98%)
- Người Ả Rập có nhiều khả năng bị đột biến ở *PRF1* (36%), *UNC13D* (27%) và *STXBP2* (18%)

Các nghiên cứu khác về các nhóm dân tộc cụ thể đã phát hiện ra sự phân bố sau:

- Những người gốc Thổ Nhĩ Kỳ có tỷ lệ đột biến gen *PRF1*, *UNC13D* hoặc *STX11* cao [73]
- Người Ả Rập Xê Út, Các Tiểu vương quốc Ả Rập Thống nhất và Thổ Nhĩ Kỳ có tỷ lệ đột biến *STXBP2* cao [58,74,75]
- Người Nhật Bản có tỷ lệ đột biến *PRF1* cao [76]

Nguyên nhân di truyền của HLH đã được thảo luận ở trên. (Xem '[Di truyền học](#)' ở trên.)

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Biểu hiện ban đầu - HLH thường biểu hiện như một bệnh sốt cấp hoặc bán cấp tính liên quan đến nhiều cơ quan. Các triệu chứng cơ năng và thực thể ban đầu của HLH có thể giống các bệnh nhiễm trùng thông thường, sốt không rõ nguyên nhân, viêm gan hoặc viêm não. Trong một vài trường hợp ngoại lệ, các đặc điểm lâm sàng đều giống nhau bất kể khiếm khuyết di truyền. Một số bệnh nhân có biểu hiện "nói lắp" mạn tính, với các cơn sốt tái phát không rõ nguyên nhân và chỉ biểu hiện một tập hợp con của các tiêu chuẩn chẩn đoán cổ điển [77]. (Xem '[Tương quan kiểu gen-kiểu hình](#)' ở trên.)

Nghiên cứu HLH-2004, bao gồm 369 bệnh nhân, đã báo cáo những phát hiện lâm sàng sau [78]:

- Sốt – 95%
- Lách to – 89%
- Giảm hai dòng tế bào máu – 92%
- Tăng triglycerid máu hoặc giảm fibrin máu – 90%
- Thục bào máu – 82%
- Ferritin > 500 mcg/L – 94%
- Hoạt động tế bào NK ít/không có – 71%
- Định lượng CD25 hòa tan tăng – 97%

Ngoài các triệu chứng cơ năng và thực thể điển hình, một số đột biến gen HLH có các đặc điểm lâm sàng riêng biệt. Ví dụ, một tổng quan trên 37 bệnh nhân có đột biến STXBP2 đã báo cáo tình trạng giảm globulin miễn dịch trong máu, tiêu chảy nặng, chảy máu và mất thính giác lần lượt ở 59, 38, 22 và 16% [58]. Sự khiếm khuyết trong huy động hạt của bạch cầu trung tính cũng đã được xác định ở những bệnh nhân này [79]. Điều này dẫn đến việc tiêu diệt vi khuẩn không đầy đủ, đặc biệt là vi khuẩn gram âm, và được cho có liên quan đến tiêu chảy mạn tính ở nhóm bệnh nhân HLH này.

Một số phát hiện lâm sàng ít được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng từ các dân tộc khác nhau. Điều này được minh họa trong một loạt trường hợp gồm 20 trẻ sơ sinh từ Nhật Bản, trong đó tỷ lệ sốt ở 8 trẻ sinh non là rất thấp (12%); tăng triglycerid máu và giảm bạch cầu cũng không phổ biến; và các đột biến mang tính gia đình không được phát hiện ở hầu hết các bệnh nhân (65%) [80].

Các bất thường trên cận lâm sàng và X-quang

Giảm tế bào máu - Giảm bạch cầu, đặc biệt là thiếu máu và giảm tiểu cầu, gặp ở >80% bệnh nhân đến khám [69,78,81,82]. Số lượng tiểu cầu điển hình nằm trong khoảng từ 3000 đến 292,000 (trung bình 69,000) /microL, và nồng độ hemoglobin từ 3,0 đến 13,6 (trung bình 7,2) g/dL [69].

Giảm tế bào máu có thể xảy ra muộn hơn trong quá trình bệnh ở những bệnh nhân có hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS; tức là HLH trong bối cảnh rối loạn thấp khớp), đặc biệt là những người bị viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA), vì bệnh nhân JIA thường có công thức máu tăng trước khi đang phát triển MAS.

Nồng độ ferritin huyết thanh - Nồng độ ferritin huyết thanh rất cao thường gặp trong HLH, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, đặc biệt ở trẻ em. Trong nghiên cứu HLH-94, mức ferritin lớn hơn 500, 5000 và 10.000 ng/mL lần lượt được thấy ở 93, 42 và 25%; mức ferritin trung bình là 2950 ng/mL [81]. Ferritin huyết thanh trong phạm vi này được thấy trong một số rất ít các rối loạn viêm khác ở trẻ em, và khi nó xảy ra trong các hội chứng

khác, nó thường trong bệnh cảnh của hội chứng quá tải sắt (VD: ở bệnh nhân được truyền máu nhiều lần). Điều này được minh họa trên một nhóm 330 trẻ em có nồng độ ferritin huyết thanh cao (nhóm chứng 320 trẻ và 10 bệnh nhân HLH), trong đó mức ferritin > 10.000 ng/mL có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 96% đối với HLH, với sự chồng lấp rất ít với sepsis, nhiễm trùng và suy gan [83]. Khi nhóm chứng được phân tích lại với một nhóm so sánh gồm 120 bệnh nhân bị HLH, mức ferritin ≥ 2000 mcg/L có độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 68% để chẩn đoán HLH [84]. Không có sự khác biệt khi các trường hợp HLH nguyên phát và thứ phát được phân tích riêng biệt.

Ở người lớn và trẻ sơ sinh, các nguyên nhân tiềm ẩn khác của mức ferritin cực cao cũng cần được đánh giá. Ví dụ, nồng độ ferritin trên 10.000 ng/mL có thể được thấy trong bệnh ứ đọng sắc tố sắt ở trẻ sơ sinh hoặc suy gan tối cấp; tuy nhiên, sự hiện diện của giảm tế bào máu và sốt, cũng như tăng cao thụ thể IL-2 hòa tan alpha (sIL-2R) và sCD163 ở bệnh nhân HLH có thể giúp loại trừ những chẩn đoán này [85]. (Xem phần '[Các cân nhắc chẩn đoán khác](#)' và '[Chẩn đoán phân biệt](#)' bên dưới.)

Trong khi mức ferritin rất cao có ích trong việc gợi ý khả năng mắc bệnh HLH, thì một mức ferritin thấp (ví dụ: ferritin <500 ng/mL) không loại trừ khả năng bị HLH. Chỉ số ferritin bình thường đôi khi có thể được ghi nhận trong các hội chứng HLH di truyền, ngay cả khi bùng phát bệnh và hoạt động của bệnh ở một số bệnh nhân có thể tương quan chặt chẽ hơn với sIL-2R hoặc sCD25 tăng cao hơn so với ferritin.

Các đại thực bào là nguồn cung cấp ferritin chính, có thể giải thích cho mối liên hệ giữa HLH và nồng độ ferritin cao [86]. Một loại protein chịu trách nhiệm điều hòa cân bằng nội môi của sắt, yếu tố biệt hóa tăng trưởng 15, được điều hòa mạnh mẽ ở bệnh nhân HLH và chịu trách nhiệm làm tăng ferritin huyết thanh bằng cách tăng cường sự lưu chuyển sắt qua trung gian ferroportin [87].

Các bất thường về chức năng gan và đông máu - Gần như tất cả bệnh nhân HLH sẽ bị viêm gan, biểu hiện bằng xét nghiệm chức năng gan tăng cao (LFTs), bao gồm men gan (AST, ALT, GGT), lactate dehydrogenase (LDH) và bilirubin. Tăng triglycerid và các chỉ số đông máu bất thường (đặc biệt là tăng D-dimer) do rối loạn chức năng gan và đông máu nội mạch lan tỏa cũng thường thấy. Mức độ bất thường từ nhẹ đến suy gan; phù thai đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh [88].

- Mức men gan lớn hơn ba lần giới hạn trên đã được báo cáo ở 50 đến 90% bệnh nhân có HLH [69,82,88]; LDH tăng trong 85% [82]. Mức bilirubin từ 3 đến 25 mg/dL được ghi nhận trong hơn 80%. GGT là một chỉ số rất nhạy cần phải theo dõi vì sự thâm nhiễm đường mật bởi các tế bào lympho và đại thực bào [24].
- Tăng triglycerid máu có thể do gan bị ảnh hưởng nghiêm trọng, nhưng có thể không tăng cho đến khi gan bị ảnh hưởng một thời gian. Trong một tổng quan về những bệnh nhân có HLH liên quan đến nhiều yếu tố kích hoạt khác nhau, 68% có triglycerid tăng cao khi được chẩn đoán hoặc trong quá trình bệnh [89].
- Các bất thường về đông máu do suy giảm chức năng tổng hợp của gan và/hoặc đông máu nội mạch lan tỏa rất phổ biến [90].
- Sinh thiết gan, nếu được thực hiện, có khả năng cho thấy thâm nhiễm tế bào lympho ở bệnh nhân HLH. Khi khám nghiệm tử thi, gan của những bệnh nhân đã chết vì HLH cho thấy viêm gan dai dẳng mạn tính với thâm nhiễm tế bào lympho ở xung quanh [91].

Các phát hiện về thần kinh - Các bất thường về thần kinh đã được quan sát thấy ở 1/3 số bệnh nhân có HLH, rất nhiều loại bao gồm co giật, thay đổi ý thức (bao gồm cả những thay đổi nghiêm trọng phù hợp với viêm não) và thất điều [2,24,92]. Những phát hiện này có thể chỉ phôi bệnh cảnh lâm sàng hoặc phát triển trước khi xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng khác [93,94]. Ví dụ, hai bệnh nhân có HLH gia đình do đột biến PRF1 có HLH riêng biệt của hệ thần kinh trung ương; một bệnh nhân bị viêm não nặng, trong khi bệnh nhân còn lại bị bệnh thần kinh ngoại vi do hủy myelin gây ra bởi sự xâm nhập lan tỏa của đại thực bào vào bao thần kinh [95,96].

Bệnh nhân có HLH có nguy cơ phát triển hội chứng bệnh não sau có thể đảo ngược (PRES), có biểu hiện như nhức đầu, thay đổi ý thức, rối loạn thị giác và/hoặc co giật. Khi thăm khám, bệnh nhân có thể bị xuất huyết võng mạc và phù dây thần kinh thị giác. PRES có liên quan đến những phát hiện đặc trưng trên hình ảnh cộng hưởng từ não (MRI), bao gồm phù não do mạch máu chủ yếu ở bán cầu não sau. (Xem "Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome".)

MRI não ở những bệnh nhân có HLH cũng có thể cho thấy các vùng giảm đậm độ hoặc hoại tử [97]. Khoảng 50% bệnh nhân có bất thường về dịch não tủy, có thể làm tăng nguy cơ tử vong và di chứng thần kinh [98]. Trong một loạt 10 người lớn mắc bệnh HLH, 7 người bị suy giảm thần kinh, bao gồm bệnh não và co giật. Các bất thường về hạch nền được tìm thấy ở bốn bệnh nhân [99]. (Xem phần 'Đánh giá ban đầu' bên dưới và "[Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis](#)", phần '[Prognosis](#)'.)

Các phát hiện khác - HLH có thể ảnh hưởng đến các hệ cơ quan khác, bao gồm hệ hô hấp, tim và da.

- Các bất thường về hô hấp có thể dẫn đến nhu cầu khẩn cấp cần thở máy và tử vong do hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS). Chức năng hô hấp suy giảm có thể do HLH xấu đi (gây ra hội chứng giống ARDS) hoặc do nhiễm trùng. Sự liên quan đến phổi được báo cáo ở 42% trong số 775 người lớn mắc bệnh HLH [68].
- Hạ huyết áp nặng có thể phải dùng một hoặc nhiều thuốc vận mạch.
- Rối loạn chức năng thận xảy ra ở nhiều bệnh nhân và có thể có biểu hiện hạ natri máu, có thể do hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp (SIADH). Nhiều bệnh nhân bị suy thận và phải lọc máu. Sự liên quan đến thận được báo cáo ở 16% trong số 775 người lớn mắc bệnh HLH [68].
- Các biểu hiện trên da có thể khá đa dạng. Chúng bao gồm phát ban toàn thân, ban đỏ, phù nề, chấm xuất huyết và ban xuất huyết. Phát ban trên da được báo cáo ở 25% trong số 775 người lớn mắc bệnh HLH [68].
- Chảy máu cũng là một biểu hiện phổ biến của HLH. Nó có thể do giảm yếu tố đông máu do suy gan, giảm tiểu cầu do suy tủy xương, hoặc khiếm khuyết chức năng tiểu cầu liên quan đến khiếm khuyết di truyền cơ bản trong quá trình xử lý hạt tiểu cầu. (Xem '[Di truyền học](#)' ở trên.)
- Bệnh nhân mắc các hội chứng suy giảm miễn dịch cũng có thể có các phát hiện đặc hiệu cho hội chứng (VD: bệnh bạch tạng). (Xem '[Hội chứng suy giảm miễn dịch](#)' ở trên.)
- Một số có các đặc điểm lâm sàng của bệnh Kawasaki, bao gồm viêm kết mạc, môi đỏ và nổi hạch cổ. (Xem "[Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis](#)", phần '[Clinical manifestations](#)'.)

Các bệnh lý liên quan - Nhiễm trùng, bệnh lý ác tính, thấp khớp và hội chứng suy giảm miễn dịch thường gặp ở bệnh nhân HLH, đặc biệt là người lớn. (Xem ['Các đặc điểm ở người lớn'](#) bên dưới.)

Điều quan trọng là phải xác định những tình trạng này vì điều trị hiệu quả có thể cải thiện lâm sàng và cho phép bệnh nhân tránh được liệu pháp độc hại hơn (VD: ghép tế bào tạo máu). Tuy nhiên, việc đánh giá các hội chứng liên quan này không nên làm trì hoãn các xét nghiệm chẩn đoán hoặc bắt đầu điều trị đặc hiệu HLH ở những người bị bệnh nặng.

Nhiễm trùng - HLH thường liên quan đến nhiễm virus, bao gồm virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), parvovirus, virus herpes simplex, virus varicella-zoster, virus sởi, HHV-8, virus cúm H1N1, parechovirus, và HIV, đơn độc hoặc kết hợp [68,100-108]. Một hội chứng giống HLH đã được báo cáo có liên quan đến SARS-CoV-2 (coronavirus mới gây ra COVID-19) [109,110]. Sự phát triển của HLH ngay sau khi bắt đầu trị liệu chống retrovirus (ART) để điều trị nhiễm HIV cũng đã được báo cáo [111]. Bệnh nhân bị bệnh thấp khớp được điều trị bằng các chất chống TNF và tiến triển HLH có thể bị nhiễm mycobacterium tuberculosis, CMV, EBV, Histoplasma capsulatum và các vi khuẩn khác [112].

Mặc dù ít phổ biến hơn, nhưng HLH cũng có thể xảy ra trong trường hợp nhiễm trùng do vi khuẩn (ví dụ, Brucella, vi khuẩn gram âm, bệnh lao), ký sinh trùng (VD: bệnh Leishmaniasis, sốt rét) và nấm [68,108,113,114].

Bệnh ác tính - HLH đã được báo cáo có liên quan đến các khối u ác tính, phổ biến nhất là ung thư hạch bạch huyết (bao gồm tế bào B, T và NK) và bạch cầu cấp, nhưng cũng có các khối u đặc [24,108,115-127]. Hiếm khi, chẩn đoán HLH có thể đến trước xác định bệnh lý ác tính [128]. Một tổng quan về HLH liên quan đến bệnh lý ác tính từ một tổ chức cho thấy tỷ lệ mắc HLH là 18% ở bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và tỷ lệ mắc bệnh là 4% ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho [129].

Nhiều bệnh nhân mắc bệnh ác tính phát triển HLH thứ phát dường như có một tác nhân gây nhiễm trùng cấp tính. Một tổng quan hồi cứu 22 bệnh nhân có bệnh lý ác tính huyết học và HLH thứ phát tại một trung tâm đã báo cáo virus BK ở 54%, HHV-6 ở 33%, EBV là 28%, CMV là 24%, adenovirus là 17% và parvovirus-type B là 17% [129]. Khi nó được kết hợp với một bệnh lý ác tính, HLH thường đe dọa tính mạng ngay lập tức nhiều hơn so với chính bệnh ác tính đó. (Xem ["Causes of anemia in patients with cancer"](#), ["Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma"](#) và ["Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type"](#).)

Tiên lượng nhìn chung là khá xấu đối với bất kỳ trường hợp HLH nào liên quan đến bệnh lý ác tính, bất kể độ tuổi của bệnh nhân, sẽ được thảo luận riêng. (Xem ["Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis"](#), phần ['Tiên lượng'](#).)

Rối loạn thấp khớp/Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) - HLH có thể xảy ra trong bệnh cảnh rối loạn thấp khớp. Mối liên quan phổ biến nhất là ở trẻ em bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống (SJIA, trước đây được gọi là bệnh Still, JIA khởi phát hệ thống, hoặc viêm khớp thiếu niên khởi phát hệ thống). Thuật ngữ hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) được sử dụng khi hội chứng thực bào máu tiến triển ở trẻ mắc JIA và các bệnh lý thấp khớp khác. MAS nên được coi là HLH trong bệnh cảnh rối loạn thấp khớp hơn là một hội chứng riêng biệt. Một vài hướng dẫn để chẩn đoán MAS đã được đưa ra [130]. (Xem ["Systemic juvenile](#)

[idiopathic arthritis: Course, prognosis, and complications](#)", phần ['Macrophage activation syndrome'](#) và ["Kawasaki disease: Complications"](#), phần ['Macrophage activation syndrome'](#).)

HLH có thể tiến triển bất cứ lúc nào trong quá trình rối loạn thấp khớp (VD: khi biểu hiện, trong khi điều trị, kết hợp với nhiễm trùng cùng lúc). Ở những bệnh nhân bị sJIA được điều trị bằng [tocilizumab](#), 23 trong số 394 đã tiến triển MAS được xác nhận hoặc có khả năng xảy ra [\[131\]](#). Khi MAS xảy ra như một biểu hiện của bệnh lupus và viêm khớp dạng thấp toàn thân ở trẻ vị thành niên hoặc người lớn, việc chẩn đoán cả hai tình trạng này có thể khó khăn. Các bệnh tự miễn khác liên quan đến HLH bao gồm viêm da cơ, bệnh xơ cứng bì hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp, hội chứng kháng phospholipid, hội chứng Sjögren, viêm cột sống dính khớp, viêm mạch, và bệnh sarcoidosis [\[90\]](#). Một số bệnh nhân MAS cũng được phát hiện có dị hợp tử đối với các đột biến trong gen HLH (VD: PRF1, UNC13D) [\[35\]](#). (Xem ['Di truyền học'](#) ở trên.)

Suy giảm miễn dịch - HLH đã được tìm thấy ở những bệnh nhân bị rối loạn suy giảm miễn dịch di truyền, bao gồm cả những bệnh do đột biến có liên quan đến HLH cũng như những bệnh khác [\[26,47-49,132-135\]](#). (Xem ['Hội chứng suy giảm miễn dịch'](#) ở trên.)

Các suy giảm miễn dịch mắc phải cũng có liên quan đến HLH, bao gồm HIV/AIDS, ghép tế bào tạo máu, hoặc ghép thận hoặc gan [\[108,136,137\]](#). Đôi khi HLH xảy ra trong bối cảnh nhiễm trùng đồng thời hoặc hội chứng tăng sinh bạch huyết [\[138-140\]](#). Trong một nghiên cứu nhỏ, sự tiến triển của HLH ở bệnh nhân ghép thận dường như có liên quan đến sự kết hợp giữa cắt lách và sử dụng globulin kháng thymocyte [\[141\]](#).

Đặc điểm ở người lớn - HLH xuất hiện ở tuổi trưởng thành ngày càng được nhận ra [\[68,142-146\]](#). Người lớn có thể có các đặc điểm lâm sàng của HLH tương tự như trẻ em. Ví dụ, một nhóm 775 người lớn mắc bệnh HLH đã báo cáo tỷ lệ sốt tương tự (96%), lách to (69%) và gan to (67%) [\[68\]](#).

Tuy nhiên, các tiêu chuẩn chẩn đoán mới cho người lớn mắc bệnh HLH cho thấy có một số khác biệt so với các tiêu chuẩn được sử dụng ở bệnh nhi. Một phân tích Delphi (một phương pháp để tìm kiếm sự đồng thuận bằng cách sử dụng bảng câu hỏi ẩn danh lặp đi lặp lại) từ một hội đồng chuyên gia đã xác định các đặc điểm lâm sàng sau đây là quan trọng ở người lớn [\[147\]](#):

- Bệnh tiềm ẩn
- Sốt
- Tạng lớn
- Giảm tế bào máu
- Tăng ferritin
- Tăng LDH
- Có thực bào máu trên mẫu tủy xương chọc hút

Một tổng quan năm 2015 đề cập rằng HLH ở người lớn có nhiều khả năng liên quan đến bệnh lý ác tính huyết học và nồng độ ferritin tăng cao ít đặc hiệu hơn ở người lớn do tỷ lệ mắc các tình trạng viêm khác cao hơn [\[142\]](#).

Tần suất của các tình trạng nền như khối u ác tính huyết học, nhiễm trùng và tình trạng thấp khớp ở người lớn có HLH đã được minh họa trong một loạt trường hợp khác nhau:

- Trong một loạt 162 người lớn mắc bệnh HLH, các khối u ác tính huyết học (đặc biệt là u lympho không Hodgkin) là nguyên nhân phổ biến nhất, gặp ở 92 (57%) [148]. Ngoài ra, 40 bệnh nhân (25%) bị nhiễm trùng do vi khuẩn, virus, ký sinh trùng hoặc nấm; 6 bệnh nhân (4%) có cả bệnh ác tính huyết học và nhiễm trùng. Phân tích bổ sung của nhóm thuần tập này đã xác định được nguồn gốc ức chế miễn dịch ở 73 bệnh nhân (45%) [149]. Đối với 61 bệnh nhân, nguồn gốc của ức chế miễn dịch là nhiễm HIV; phần còn lại là do một loại thuốc ức chế miễn dịch.
- Một số nghiên cứu đơn trung tâm tập trung vào HLH ở người lớn đã ghi nhận nhiễm trùng ở 23 đến 41% bệnh nhân và bệnh thấp khớp/bệnh tự miễn ở 8 đến 20% [150-152]. Trong một nhóm 30 bệnh nhân được xét nghiệm EBV DNA, 10 bệnh nhân được phát hiện là dương tính [153]. Người lớn có HLH liên quan đến EBV có nồng độ ferritin, LDH, AST và ALT cao hơn so với những người không bị nhiễm EBV [154].
- Các báo cáo về các bệnh tự miễn và bệnh thấp cùng tồn tại ở người lớn bao gồm lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh Still, viêm đa nút, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh sarcoidosis phổi, bệnh xơ cứng bì rải rác hệ thống và hội chứng Sjögren [90,108,141,155-160].

Sự giảm độ đặc hiệu của nồng độ ferritin cực cao ở người lớn được minh họa trên một nhóm 113 người lớn có mức ferritin huyết thanh >50.000 ng/mL (tuổi trung bình 58) [161]. Trong số này, chỉ có 19 bệnh nhân (17%) cuối cùng được chẩn đoán mắc bệnh HLH; 9 trong số 19 bệnh nhân này có HLH thứ phát do bệnh lý ác tính và 6 trong số 19 bệnh nhân có HLH thứ cấp do nhiễm trùng. Các chẩn đoán phổ biến hơn HLH bao gồm suy thận (65%), tổn thương tế bào gan (54%), nhiễm trùng (46%), và bệnh lý ác tính huyết học (32%). Các chẩn đoán khác liên quan đến nồng độ ferritin cực cao ở người lớn được thảo luận riêng. (Xem phần '[Chẩn đoán phân biệt](#)' bên dưới.)

Tuổi khởi phát muộn hơn ở một số người lớn có thể được giải thích là do sự hiện diện của một đột biến mà chức năng protein còn lại một phần, có thể bù đắp trong bệnh cảnh một số tác nhân kích hoạt miễn dịch. (Xem '[Di truyền học](#)' ở trên.)

KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ VÀ CHẨN ĐOÁN

Đánh giá ban đầu - Hầu hết bệnh nhân HLH đều bị bệnh cấp tính với sự tham gia của nhiều cơ quan, giảm tế bào máu, bất thường chức năng gan và các triệu chứng thần kinh. Bệnh nhân có thể sẽ phải nhập viện kéo dài hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi mà không có chẩn đoán rõ ràng trước khi khả năng chẩn đoán HLH tăng lên. Cần ưu tiên đánh giá nhanh sự liên quan của các cơ quan bao gồm xét nghiệm các dấu hiệu của suy tủy xương, bất thường về gan, liên quan đến thần kinh và kích hoạt miễn dịch, với mục tiêu bắt đầu điều trị càng nhanh càng tốt sau khi chẩn đoán (hoặc khả năng xảy ra cao) bệnh HLH. Phương pháp chẩn đoán tương tự ở trẻ nhỏ, trẻ em và người lớn [24].

Bệnh nhân nghi ngờ có HLH (hoặc gia đình của họ) nên được hỏi về huyết thống cha mẹ, rối loạn bệnh lý trong gia đình, tiền sử nhiễm trùng, sốt tái phát, và các khiếm khuyết về miễn dịch từ trước (VD: nhiễm HIV, rối loạn thấp khớp, thuốc ức chế miễn dịch). (Xem '[Di truyền học](#)' ở trên và '[Các bệnh lý liên quan](#)' ở trên.)

Khám sức khỏe cần tập trung vào việc xác định phát ban, chảy máu, nổi hạch, gan lách to và các bất thường về thần kinh. Kiểm tra kỹ lưỡng các dấu hiệu liên quan đến các cơ quan khác (VD: tim, hô hấp) cũng là cần thiết.

Nhiều xét nghiệm ban đầu hữu ích trong việc đánh giá HLH sẽ được thực hiện như một phần của việc đánh giá bệnh sốt không rõ nguyên nhân liên quan đến đa cơ quan. Các xét nghiệm khác, bao gồm ferritin huyết thanh, triglycerides, và các nghiên cứu sàng lọc miễn dịch, nên được thực hiện ngay lập tức.

Chúng tôi đề nghị các xét nghiệm sau ở tất cả bệnh nhân:

- Công thức máu toàn bộ với công thức bạch cầu
- Xét nghiệm đông máu, bao gồm PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer
- Kiểm tra chức năng gan, bao gồm ALT, AST, GGT, bilirubin toàn phần, albumin và lactate dehydrogenase (LDH)
- Triglyceride huyết thanh (lúc đói)
- Ferritin huyết thanh
- Thụ thể IL-2 hòa tan alpha (sCD25 hoặc sIL-2R), IL-18 và CXCL9

Việc xác định các dấu hiệu nhiễm trùng và tổn thương cơ quan cụ thể rất hữu ích trong việc chẩn đoán HLH, cũng như quản lý các biến chứng cụ thể ở các cơ quan. Dựa trên các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến cơ quan cụ thể và/hoặc mức độ nghi ngờ về sự hiện diện của HLH, chúng tôi thực hiện các khảo sát sau đây ở tất cả bệnh nhân:

- Cấy máu, tủy xương, nước tiểu, dịch não tủy và các chất dịch cơ thể có khả năng bị nhiễm trùng; và kiểm tra hiệu giá virus và phản ứng chuỗi polymerase (PCR) để tìm virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), adenovirus và các virus nghi ngờ khác. Điều quan trọng là phải theo dõi mức độ của bất kỳ loại vi rút nào được xác định trong quá trình điều trị bằng liệu pháp chống vi rút thích hợp.
- Đánh giá tủy xương. (Xem phần ['Đánh giá tủy xương'](#) bên dưới.)
- Điện tâm đồ, chụp X quang ngực và siêu âm tim.
- Chọc dò thắt lưng với phân tích dịch não tủy (CSF) nên được thực hiện cho tất cả bệnh nhân, bao gồm cả nuôi cấy và xét nghiệm virus (VD: bằng PCR), theo chỉ định của các phát hiện lâm sàng và dịch tễ học. Dịch não tủy là bất thường ở hơn một nửa số bệnh nhân có HLH, với phát hiện tăng tế bào bạch cầu, hiếm khi tăng thực bào máu, và tăng protein. (Xem phần ["Viral encephalitis in adults"](#) và ["Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis"](#).)
- Chụp cộng hưởng từ não (MRI), có và không có thuốc cản quang (trừ khi chống chỉ định dùng thuốc cản quang). Hình ảnh của hệ thần kinh trung ương có thể cho thấy thâm nhiễm màng cứng, tràn dịch dưới màng cứng, hoại tử và các bất thường khác.
- Chụp cắt lớp vi tính (CT) cổ, ngực, bụng và xương chậu hoặc chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để đánh giá khối u ác tính ẩn.
- Siêu âm bụng nếu khám lâm sàng cho thấy lách to không kết luận được.

Chúng tôi thực hiện đánh giá miễn dịch nhanh ở những người có nghi ngờ lâm sàng cao về HLH. (Xem ['Hồ sơ miễn dịch'](#) bên dưới.)

Đánh giá tủy xương - Tất cả bệnh nhân nên được chọc hút tủy xương và sinh thiết để đánh giá nguyên nhân gây ra giảm tế bào máu và/hoặc phát hiện thực bào máu. Các mẫu tủy xương cũng nên được nuôi cấy, và kiểm tra các vi sinh vật lây nhiễm và bằng chứng của bệnh lý ác tính. Số tế bào của tủy xương có thể cao, thấp hoặc bình thường trong HLH [24]. Thực bào máu khi đánh giá tủy xương được báo cáo trong 25 đến 100% các trường hợp HLH [148].

Thực bào máu không phải là đặc trưng của HLH. Một tổng quan trên 78 lần chọc hút tủy xương cho thấy thực bào máu xuất hiện 40 ca có liên quan đến chẩn đoán HLH và 38 ca không có chẩn đoán liên quan đến HLH; tuy nhiên quá trình thực bào của các tế bào có một nhân hoặc nhiều nhân tương quan chặt chẽ với chẩn đoán HLH [162]. Một số bệnh nhân có thể chỉ xuất hiện hiện tượng thực bào máu trong quá trình bệnh, ngay cả khi họ đang cải thiện về mặt lâm sàng [24]. Một tổng quan về bệnh nhân người lớn có biểu hiện thực bào máu trong chọc hút tủy xương cho thấy 170 người (64%) bị ung thư hạch, đặc biệt là u lympho tế bào T/NK và B. Trong số 182 bệnh nhân có đủ dữ liệu lâm sàng để chẩn đoán HLH theo tiêu chuẩn HLH-2004, chỉ 77 người (29%) đáp ứng 5 trong 8 tiêu chí (xem phần '[Tiêu chuẩn chẩn đoán](#)' bên dưới). Ở những người mắc bệnh lý ác tính, thời gian sống thêm trung bình là 9 tháng, so với 71,8 tháng ở những người mắc các rối loạn không ác tính [163].

Sự thâm nhiễm vào tủy xương bởi các đại thực bào được hoạt hóa phù hợp với HLH. Các đại thực bào trong HLH không có bất thường cấu trúc tế bào liên quan đến các mô bào ác tính, và chúng khác biệt rõ ràng với các tế bào Langerhans nhuộm CD1a của bệnh mô bào Langerhans (trước đây gọi là histiocytosis-X). Sẽ rất hữu ích nếu nhuộm tủy xương để tìm thụ thể scavenger hemoglobin-haptoglobin CD163 để làm nổi bật các đại thực bào (cả thực bào máu và không phải thực bào máu). (Xem '[Chẩn đoán](#)' bên dưới.)

Các test chuyên biệt

Hồ sơ miễn dịch - Các nghiên cứu về miễn dịch và cytokine thích hợp cho những người nghi ngờ có HLH dựa trên kết quả đánh giá ban đầu. (Xem phần '[Đánh giá ban đầu](#)' ở trên.)

Chúng tôi thường thực hiện các xét nghiệm miễn dịch sau:

- Thụ thể IL-2 hòa tan alpha (sCD25 hoặc sIL-2R)
- Kiểm tra chức năng/degranulation NK (VD: bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy để tìm biểu hiện bề mặt của CD107alpha, còn được gọi là LAMP-1 [protein màng liên kết lysosome 1])
- Đo tế bào dòng chảy để biểu hiện bề mặt tế bào của các protein perforin và granzyme B
- Đo tế bào dòng chảy để biểu hiện bề mặt tế bào của các protein SAP và XIAP ở nam giới
- Mức độ hòa tan của thụ thể xác định hemoglobin-haptoglobin (sCD163)
- Xét nghiệm miễn dịch cho CXCL9 huyết tương
- Nồng độ immunoglobulin (VD: IgG, IgA, IgM)
- Các dưới nhóm tế bào lympho (trên nền suy giảm miễn dịch đôi khi có thể gặp)

6 xét nghiệm đầu tiên chỉ có ở các trung tâm chuyên biệt [164].

Các phát hiện phù hợp với HLH bao gồm sIL-2R tăng cao; giảm chức năng NK hoặc biểu hiện bề mặt tế bào của CD107alpha; tăng cao sCD163; và giảm perforin, SAP hoặc XIAP [5,165-170]. Mức độ immunoglobulin có thể thay đổi [5]. Các dưới nhóm tế bào lympho máu ngoại vi thường hiển thị số lượng tế bào T bình thường và tỷ

lệ hỗ trợ/ức chế, và có thể cho thấy số lượng tế bào B hoặc tế bào NK giảm [5,171]. Sự gia tăng của granzyme B đã được tìm thấy và được cho là một phần của dấu hiệu miễn dịch của sự hoạt hóa tế bào lympho [172].

Trong tất cả các nghiên cứu miễn dịch học, chúng tôi nhận thấy sIL-2R có tương quan chặt chẽ nhất với hoạt động của bệnh [24]. Tỷ lệ sIL-2R so với ferritin huyết tương có thể hữu ích ở bệnh nhân ung thư hạch bạch huyết. Một tổng quan về các bệnh nhân có HLH liên quan đến ung thư hạch bạch huyết so với các trường hợp không liên quan đến ung thư hạch bạch huyết cho thấy rằng bệnh nhân có HLH liên quan đến ung thư hạch bạch huyết có tỷ lệ sIL-2R trên ferritin cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân còn lại (tỷ lệ 8,56 so với 0,66) [173].

Các mức độ của sIL-2R sẽ có sau 1 đến 2 ngày, trong khi các test khác mất nhiều thời gian hơn. Vì vậy, không nên trì hoãn trị liệu trong khi chờ đợi kết quả của xét nghiệm miễn dịch này.

Xét nghiệm độc tính tế bào NK là không phổ biến, tốn nhiều công sức và tác dụng hạn chế trong các trường hợp tế bào NK tuần hoàn thấp. Tế bào dòng chảy đối với perforin và CD107alpha giảm/không có tế bào NK nhạy hơn và có độ đặc hiệu tương đương trong việc sàng lọc bệnh nhân tìm HLH, và có thể là phương pháp thay thế được chấp nhận [174].

HLH liên quan đến ung thư hạch bạch huyết có thể khó phân biệt với các biểu hiện lâm sàng của nhiễm trùng huyết. Một nghiên cứu ở 15 người lớn có HLH liên quan đến ung thư hạch bạch huyết cho thấy tiềm năng sử dụng các xét nghiệm cytokine CXCL9 và CXCL10; nồng độ tăng cao có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đối với HLH liên quan đến ung thư hạch bạch huyết so với nhiễm trùng huyết [175].

Xét nghiệm di truyền - Xét nghiệm di truyền (tức là xác định đột biến gen HLH) được chỉ định ở tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán HLH và ở những người có khả năng cao HLH dựa trên đánh giá ban đầu.

Đối với những bệnh nhân có người thân mắc hội chứng này mang tính gia đình đã biết, xét nghiệm di truyền chọn lọc có thể được sử dụng để xác nhận rối loạn di truyền.

Đối với những bệnh nhân không có hội chứng mang tính gia đình đã xác định, chúng tôi ưu tiên xét nghiệm di truyền với bảng giải trình tự thể hệ tiếp theo của các gen liên quan đến HLH hoặc giải trình tự toàn bộ exome; đối với một số trường hợp, có thể cần yêu cầu giải trình tự intron nối tiếp để tìm các biến thể hiếm gặp [37]. Những cách tiếp cận này mang lại hiệu quả của việc kiểm tra, khả năng xác định các đột biến hai allele hoặc đột biến mất một phần chức năng gen, và/hoặc khả năng xác định các khiếm khuyết gen mới liên quan đến HLH [37]. Hơn nữa, nếu việc ghép tế bào tạo máu (HCT) đang được xem xét, bệnh nhân và người cho tủy phù hợp nên tiến hành giải trình tự toàn bộ exome để giảm thiểu nguy cơ cấy ghép không thành công do cấy ghép có khiếm khuyết di truyền tương tự.

Một phương pháp thay thế có thể chấp nhận được để đánh giá bệnh nhân không có hội chứng mang tính gia đình đã xác định này là xét nghiệm chọn lọc được hướng dẫn bởi kiểu hình miễn dịch:

- Nếu mức protein perforin trong tế bào thấp, chúng tôi thực hiện phân tích đột biến PRF.
- Nếu mức huyết động CD107alpha thấp, chúng tôi thực hiện phân tích đột biến *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2* và *RAB27A*.
- Nếu biểu hiện SAP thấp, chúng tôi thực hiện phân tích đột biến *SH2D1A*.
- Nếu biểu hiện XIAP thấp, chúng tôi thực hiện phân tích đột biến *BIRC4*.

Bạn có thể tìm thấy các phòng thí nghiệm có thể thực hiện xét nghiệm di truyền trong Cơ quan đăng ký xét nghiệm di truyền (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/>). (Xem "[Next-generation DNA sequencing \(NGS\): Principles and clinical applications](#)", phần '[Whole genome, exome, or gene panel](#)'.)

Xét nghiệm HLA - Đánh giá kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA) được chỉ định trong quá trình đánh giá ban đầu để chuẩn bị xác định người hiến tặng cho ghép tế bào tạo máu đồng loại. Thực hiện thử nghiệm này tại thời điểm đến khám ban đầu tránh được sự chậm trễ trong việc xác định người hiến tặng nếu họ cần. (Xem "[Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis](#)".)

CHẨN ĐOÁN

HLH nên được nghi ngờ ở trẻ nhũ nhi, trẻ em hoặc người lớn với giảm tế bào máu không rõ nguyên nhân, viêm gan hoặc viêm hệ thần kinh trung ương, sốt không rõ nguyên nhân, gan lách to, các đợt giống HLH trước đó, tiền sử gia đình mắc bệnh HLH hoặc rối loạn di truyền đã biết liên quan đến HLH.

Diễn biến tự nhiên hội chứng HLH không được điều trị gần như đều gây tử vong. Cần phải có mức độ nghi ngờ cao vì tính phức tạp, hiếm gặp trên lâm sàng và đa dạng của các nguyên nhân. Nhận biết kịp thời hội chứng HLH và chẩn đoán nguyên nhân cơ bản của bệnh HLH là rất quan trọng để có thể điều trị khẩn trương và thích hợp.

Tiêu chuẩn chẩn đoán - Chẩn đoán hội chứng HLH dựa trên biểu hiện lâm sàng phù hợp trong bệnh cảnh có sự tăng lên của các chất chỉ điểm viêm (VD: ferritin, sCD25 và / hoặc CXCL9). (Xem '[Đặc điểm lâm sàng](#)' ở trên.)

Nếu cả sCD25 và CXCL9 đều không tăng thì chẩn đoán HLH ít có khả năng và các rối loạn khác trong chẩn đoán phân biệt cần được xem xét kỹ lưỡng. (Xem phần '[Chẩn đoán phân biệt](#)' bên dưới.)

Lý tưởng nhất là chẩn đoán HLH dựa trên việc đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán đã công bố được sử dụng trong thử nghiệm HLH-2004 [24]. Tuy nhiên, không phải thường xuyên nhưng chẩn đoán HLH có thể được đưa ra ở bệnh nhân chỉ đáp ứng một phần các tiêu chí vì liệu pháp điều trị HLH phải được tiến hành ngay nếu đáp ứng không đầy đủ với chăm sóc hỗ trợ chung. Chẩn đoán giả định phụ thuộc vào việc xem xét cẩn thận sự tồn tại hay không tồn tại của các yếu tố trong tiêu chuẩn chẩn đoán, kết quả xét nghiệm bổ sung (VD: xét nghiệm D-dimer và chức năng gan), và một cái nhìn tổng thể về tình trạng lâm sàng.

Chúng tôi khuyến cáo chẩn đoán HLH dựa trên các tiêu chí sau, các tiêu chí này được sử dụng trong thử nghiệm HLH-2004 [24,78]:

Ở trẻ em, đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép đối với các đột biến liên quan đến HLH đã được xác minh (ví dụ: *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *Rab27A*, *SH2D1A*, *BIRC4*, *LYST*, *ITK*, *SLC7A7*, *XMEN*, *HPS*) hoặc các khiếm khuyết gen của các gen điều hòa miễn dịch khác (đã xác định bằng cách giải trình tự toàn bộ exome [WES]), được mô tả ở trên. (Xem '[Thuật ngữ](#)' ở trên.)

Ở người lớn, dị hợp tử của một trong các gen trên cùng với các phát hiện lâm sàng liên quan đến HLH [36,37].

HOẶC

5 trong số 9 biểu hiện sau:

- Sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Lách to
- Giảm tế bào máu ngoại vi, với ít nhất 2 trong số sau: hemoglobin $< 9\text{ g/dL}$ (đối với trẻ nữ nhi < 4 tuần, hemoglobin $< 10\text{ g/dL}$); tiểu cầu $< 100.000/\text{microL}$; số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 1000/\text{microL}$
- Tăng triglycerid máu (triglycerid lúc đói $> 265\text{mg/dL}$) và/hoặc giảm fibrin trong máu (fibrinogen $< 150\text{mg/dL}$)
- Thực bào máu ở tủy xương, lách, hạch bạch huyết hoặc gan
- Hoạt động tế bào NK kém hoặc không có
- Ferritin $> 500\text{ng/mL}$ (các tác giả thích coi ferritin $> 3000\text{ng/mL}$ là chỉ điểm của HLH nhiều hơn [83])
- Tăng CD25 hòa tan (thụ thể IL-2 hòa tan alpha [sIL-2R]) hai lần độ lệch chuẩn so với các tiêu chuẩn cụ thể trong phòng xét nghiệm được điều chỉnh theo độ tuổi
- CXCL9 nâng cao [176]

Cần lưu ý rằng các tiêu chuẩn chẩn đoán này được đưa ra để sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng và do đó không có khả năng nắm bắt được mọi trường hợp HLH. Do tỷ lệ tử vong của HLH cao nếu không có phương pháp điều trị thích hợp, chúng tôi không phải lúc nào cũng yêu cầu đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán này để bắt đầu điều trị. Bệnh nhân có thể chuyển biến quá nặng để trải qua sinh thiết. Cụ thể, chúng tôi **không** trì hoãn việc điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm di truyền hoặc miễn dịch đặc hiệu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán về cơ bản giống nhau ở người lớn, với cảnh báo rằng người lớn có nhiều khả năng mắc dạng HLH thứ phát hơn trẻ em và người lớn có HLH thứ phát có nhiều khả năng mắc bệnh lý ác tính nền hơn.

Chúng tôi cân nhắc tế bào dòng chảy cho sự giảm/không có tế bào diệt tự nhiên perforin và/hoặc CD107alpha là một phương pháp thay thế thỏa đáng cho xét nghiệm độc tế bào NK.

Chúng tôi coi các tiêu chí đã sửa đổi sau đây đủ để chẩn đoán HLH: 3 trong 4 phát hiện lâm sàng (sốt, lách to, giảm tế bào máu, viêm gan) **cộng** với sự bất thường của một trong bốn marker miễn dịch (thực bào máu, tăng ferritin, giảm fibrin huyết, không có hoặc rất giảm chức năng tế bào NK) [24,177]. Các tiêu chí này rất hữu ích vì bệnh nhân HLH thường chỉ biểu hiện ba hoặc bốn trong số tám tiêu chuẩn chẩn đoán, nhưng cũng có các triệu chứng về hệ thần kinh trung ương (CNS), hạ huyết áp và suy thận hoặc suy hô hấp.

Ví dụ về những ca thể khác mà chúng tôi có thể sẽ điều trị bao gồm:

- Bệnh nhân có các triệu chứng thần kinh trung ương, giảm tế bào máu, sốt **VÀ** ferritin trên 3000 ng/mL **HOẶC** ferritin tăng nhanh **HOẶC** sCD25 tăng cao
- Bệnh nhân có các triệu chứng thần kinh trung ương, viêm gan, rối loạn đông máu **VÀ** ferritin trên 3000 ng/mL **HOẶC** ferritin tăng nhanh **HOẶC** sCD25 tăng cao
- Bệnh nhân bị hạ huyết áp, sốt, không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng **VÀ** ferritin trên 3000 ng/mL **HOẶC** ferritin tăng nhanh **HOẶC** sCD25 tăng cao

Ngược lại, chúng tôi sẽ không đưa ra trị liệu đặc hiệu HLH cho một bệnh nhân bị sốt, viêm gan, giảm fibrinogen trong máu và giảm tế bào máu, với ferritin <3000 ng/mL và sCD25 chỉ cao hơn một chút so với bình thường theo tuổi, vì khả năng điều này có thể đại diện cho nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc vi rút. Bệnh nhân HLH hiếm khi có hạch nổi rõ; bệnh nhân có bệnh lý hạch rõ ràng và các phát hiện giống HLH nên được đánh giá về ung thư hạch bạch huyết, bệnh Castleman và các bệnh nhiễm trùng khác nhau. Tăng bạch cầu cũng gợi ý rằng cần đánh giá kỹ lưỡng hơn cho một chẩn đoán khác ngoài HLH. Trẻ nhũ nhi có sCD25 thấp hoặc hơi cao và ferritin cao có thể bị suy giảm miễn dịch tiềm ẩn với bệnh nhiễm trùng [1].

Các cân nhắc chẩn đoán khác - Mặc dù hiện tượng thực bào máu và ferritin huyết tương rất cao khá hữu ích trong việc chẩn đoán HLH (xem phần '[Mức ferritin huyết tương](#)' ở trên), nhưng cần ghi nhớ những lưu ý sau:

- Thực bào máu không phải là đặc trưng bệnh, cũng không phải yêu cầu để chẩn đoán HLH. Đối với những bệnh nhân bị suy đa cơ quan và có hồ sơ miễn dịch điển hình của HLH bị bệnh cấp tính, các đánh giá tủy xương để tìm thực bào máu có thể được tiến hành đồng thời với việc bắt đầu điều trị.
- Kết quả từ nghiên cứu HLH-94 chỉ ra rằng mức ferritin >500ng/mL chỉ có độ đặc hiệu 80% để chẩn đoán HLH.
 - Dựa trên kinh nghiệm của chúng tôi, ở trẻ em, chúng tôi coi nồng độ ferritin huyết thanh >2000-3000 ng/mL trong bối cảnh lâm sàng phù hợp là có liên quan đến HLH, và ferritin >10.000 ng/mL là dấu hiệu nhiều khả năng của bệnh. Hỗ trợ cho cách tiếp cận của chúng tôi đến từ một tổng quan cứu hồi cứu tất cả các bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Nhi Texas, ở Houston, Texas, với mức ferritin >500 mcg/L trong thời gian 2 năm [83]. Trong nhóm thuần tập này, mức ferritin >500 mcg/L có độ nhạy 100% với HLH, nhưng ít đặc hiệu hơn. Mức ferritin >10.000 mcg/L ở trẻ em có độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 96% với HLH, rất ít khả năng chồng lấp với nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng và suy gan. (Xem '[Mức ferritin huyết thanh](#)' ở trên.)
 - Ở người lớn, chúng tôi ít dựa vào sự tăng ferritin huyết thanh, vì ferritin huyết thanh ít đặc hiệu hơn đối với HLH ở người lớn. (Xem '[Các đặc điểm ở người lớn](#)' ở trên.)

Một hệ thống tính điểm đã được phát triển để tạo ra một thang điểm chẩn đoán được gọi là "Hscore" ước tính xác suất mắc HLH [178]; hệ thống này kết hợp các yếu tố ức chế miễn dịch; sốt; tạng lớn; nồng độ triglycerid, ferritin, alanin aminotransferase và fibrinogen; mức độ tế bào; và sự hiện diện của thực bào máu trên dịch hút tủy xương. Điểm Hscore ≥ 250 thì xác suất HLH là 99%, trong khi điểm ≤ 90 thì xác suất HLH <1%.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

HLH có thể gây ra một số tình trạng phổ biến là nguyên nhân gây sốt, giảm 3 dòng tế bào máu, bất thường về gan hoặc thần kinh. Chúng tôi thấy giảm tế bào máu, nồng độ tăng ferritin rất cao và các bất thường về chức năng gan đặc biệt hữu ích trong việc phân biệt HLH với các tình trạng khác. Tần suất bất thường xét nghiệm chức năng gan (LFT) là rất cao ở HLH đến mức chúng tôi tin rằng nếu không có bất thường LFT thì nên tìm kiếm nghĩ đến một chẩn đoán khác. (Xem phần '[Giảm tế bào máu](#)', '[Mức ferritin huyết thanh](#)' và '[Các bất thường về chức năng gan và đông máu](#)' ở trên.)

Cũng cần nhớ rằng HLH có thể biểu hiện cùng với các tình trạng phân biệt với nó.

- **Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS)** - MAS nên được coi là một dạng HLH liên quan đến bệnh thấp, hơn là một tình trạng lâm sàng riêng biệt. (Xem ['Rối loạn thấp khớp/Hội chứng'](#) ở trên.)
- **Nhiễm trùng/Nhiễm trùng huyết** - Nhiễm trùng toàn thân và/hoặc nhiễm trùng huyết có nhiều đặc điểm giống HLH, bao gồm sốt, giảm tế bào máu và liên quan đến gan. Cả nhiễm trùng huyết và HLH đều có thể có những dấu hiệu của đông máu nội mạch lan tỏa và tình trạng viêm lan rộng với các bất thường cytokine. Không giống như HLH, thường được kích hoạt bởi nhiễm virus, nhiễm trùng huyết thường do một vi khuẩn hoặc nấm gây ra và nhiễm trùng huyết thường không có đặc điểm liên tục hoạt hóa tế bào lympho. Mặc dù không có xét nghiệm lý tưởng nào để phân biệt giữa nhiễm trùng huyết và HLH, nhưng nồng độ ferritin cực cao và nồng độ lactate dehydrogenase tăng cao có khả năng tiên đoán cao về chẩn đoán HLH sau đó ở một nhóm 19 trẻ được chẩn đoán ban đầu là sốt không rõ nguyên nhân [82]. Nồng độ Ferritin có xu hướng cố định ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng, nhưng lại có xu hướng tăng mạnh ở những người có HLH. (Xem ["Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis"](#).)
- **Bệnh gan/suy gan** - Bệnh gan nguyên phát và HLH đều có thể xuất hiện khi gan to và tăng LFTs. Cả hai đều có thể gây rối loạn đông máu với PT và aPTT kéo dài, fibrinogen thấp và D-dimer tăng cao, và cả hai đều có thể gây ra bệnh não. Không giống như bệnh gan, HLH là một bệnh rối loạn đa hệ thống. Những người có HLH thường có sự tham gia của nhiều cơ quan, giảm tế bào máu, ferritin cực cao và biểu hiện về thần kinh. Bất thường cytokine trong HLH thường không được thấy trong bệnh gan nguyên phát. (Xem phần ["Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis"](#).)
- **Hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan** - Hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (MODS) đề cập đến rối loạn chức năng cơ quan tiến triển ở bệnh nhân bị bệnh nặng. Giống như HLH, MODS có thể ảnh hưởng đến bất kỳ hệ thống cơ quan nào và có thể có chồng lấp giữa hai chẩn đoán này [179]. Có thể một nhóm nhỏ bệnh nhân đã được chẩn đoán với MODS trên thực tế đã có HLH. Ferritin cực cao hoặc ferritin tăng đột ngột phù hợp với HLH hơn là MODS. (Xem ["Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis"](#), phần ['Multiple organ dysfunction syndrome'](#) and ['Evaluation and diagnostic testing'](#) above.)
- **Viêm não** - Viêm não có thể do nhiễm trùng, tự miễn dịch và một số bệnh nhiễm vi rút; và các biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm từ các thiếu hụt thần kinh tinh vi đến hoàn toàn không đáp ứng. Do đó, biểu hiện thần kinh của những người bị viêm não có thể giống với những người có HLH. Tuy nhiên, những người có HLH thường có liên quan nhiều hơn đến các cơ quan, giảm tế bào máu, bất thường về gan và ferritin cao, trong khi những phát hiện ở viêm não thường chỉ giới hạn ở hệ thần kinh trung ương. (Xem phần ["Viêm não vi rút cấp tính ở trẻ em: Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán"](#) và ["Viêm não vi rút ở người lớn"](#).)
- **Hội chứng tăng sinh bạch cầu tự miễn (ALPS)** - ALPS là một hội chứng rối loạn điều hòa miễn dịch do khiếm khuyết di truyền gây ra quá trình chết theo chu trình theo cơ chế FAS, dẫn đến mở rộng một số quần thể tế bào lympho hoạt động tự động. Bệnh nhân có biểu hiện gan lách to, phát ban và giảm tế bào máu tự miễn, cùng với các biểu hiện tự miễn khác có thể tương tự các dấu hiệu của HLH (VD: viêm gan tự miễn, hội chứng Guillain Barré). Không giống như những người có HLH, bệnh nhân ALPS thường không biểu hiện suy đa cơ quan và tăng viêm ví dụ như nồng độ ferritin cực cao và suy gan nặng. (Xem ["Autoimmune lymphoproliferative syndrome \(ALPS\): Clinical features and diagnosis"](#).)

- **Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)** - DRESS là một phản ứng quá mẫn do thuốc nghiêm trọng có thể bắt đầu bởi sự tái hoạt của virus. Giống như HLH, DRESS được đặc trưng bởi sốt và các bất thường về xét nghiệm chức năng gan. DRESS cũng có thể liên quan đến thực bào máu, mặc dù trường hợp này hiếm gặp [180]. Không giống như HLH, DRESS được đặc trưng bởi mối quan hệ thời gian với một loại thuốc, tăng bạch cầu ái toan và phát ban trên da. DRESS không có khả năng gây ra ferritin cực cao hoặc giảm tế bào máu, được tìm thấy ở hầu hết bệnh nhân HLH. (Xem "[Drug eruptions](#)", phần '[Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms](#)'.)
- **Ngược đãi trẻ em** - Lạm dụng trẻ em và HLH có thể xuất hiện với các đặc điểm tương tự bất thường hệ thần kinh trung ương [181,182]. Đa số nạn nhân bị xâm hại bị chấn thương sọ não cũng có một số bất thường trong xét nghiệm như aPTT kéo dài [183]. Tuy nhiên, giảm tế bào máu, LFT bất thường và ferritin huyết thanh cao điển hình của HLH không phải là đặc điểm của ngược đãi trẻ em. (Xem phần "[Differential diagnosis of suspected child physical abuse](#)".)
- **Bệnh Kawasaki** - Bệnh Kawasaki (KD), một bệnh viêm mạch máu chủ yếu ảnh hưởng đến trẻ em, được đặc trưng bởi tình trạng viêm lan rộng bao gồm sốt, phát ban, nổi hạch, tăng triglyceride và dịch não tủy bất thường. KD điển hình gây ra viêm kết mạc và viêm niêm mạc miệng hai bên, cũng như các bất thường về tim (VD: như phình động mạch vành), ít phổ biến hơn trong HLH; ngược lại, HLH có nhiều khả năng liên quan đến giảm tế bào máu và các bất thường về gan. KD có thể hoạt động như một yếu tố kích hoạt HLH, vì vậy chẩn đoán của nó không loại trừ khả năng HLH. So với bệnh nhân KD, những người có HLH liên quan đến KD có diễn biến sốt lâu hơn và nồng độ peptid lợi niệu cao hơn (NT-proBNP; 889 pg/mL HLH so với 233 pg/mL ở KD) [184]. Một bệnh nhân được chẩn đoán KD, đặc biệt nếu "không điển hình", có các triệu chứng không đáp ứng với liệu pháp [immunoglobulin](#) tiêm tĩnh mạch (IVIG), nên được đánh giá về HLH. (Xem "[Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis](#)" and "[Kawasaki disease: Complications](#)", phần '[Cardiac complications](#)'.)
- **Viêm mô mỡ thực bào** - Viêm mô mỡ thực bào là một rối loạn hệ thống hiếm gặp bao gồm viêm tế bào mỡ (viêm mô mỡ dưới da) sốt, gan lách to và suy gan. Viêm mô mỡ này có thể liên quan đến một dạng ung thư hạch tế bào T [185,186]. Một số ít bệnh nhân được chẩn đoán với tình trạng này có thể đã có HLH. Những bệnh nhân bị viêm mô mỡ này, chủ yếu biểu hiện bằng các nốt dưới da, ít có khả năng bị tổn thương nhiều cơ quan nghiêm trọng như trong HLH. (Xem "[Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma](#)" và "[Panniculitis: Recognition and diagnosis](#)", phần '[Malignancy](#)'.)
- **Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), hội chứng tán huyết tăng ure máu (HUS) hoặc bệnh vi mạch huyết khối do thuốc (DITMA)** - TTP, HUS và DITMA (còn gọi là TTP do thuốc) được đặc trưng bởi tổn thương nội mô, huyết khối vi mạch và thiếu máu; có thể có sốt, bất thường về thần kinh hoặc suy thận. Không giống như thiếu máu của HLH, thiếu máu trong các hội chứng này là vi mạch (tức là Coombs âm tính, đặc trưng bởi các mảnh vỡ hồng cầu). Bệnh nhân TTP, HUS hoặc DITMA nói chung không có ferritin tăng hoặc bất thường chức năng gan, mặc dù hội chứng DITMA liên quan đến [quinine](#) có thể bị suy đa cơ quan. (Xem "[Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy \(TMA\)](#)" và "[Drug-induced thrombotic microangiopathy \(DITMA\)](#)".)

- **Bệnh ghép chống chủ liên quan đến truyền máu (ta-GVHD)** - Ta-GVHD là một biến chứng hiếm gặp khi truyền bất kỳ thành phần máu nào không được chiếu xạ. Nó xảy ra khi các tế bào lympho của người hiến tặng còn sống trong quá trình truyền máu tấn công các mô của người nhận (da, tủy xương, đường tiêu hóa), thường gây tử vong. Nó phổ biến nhất sau khi cấy ghép tế bào tạo máu nhưng cũng có thể xảy ra ở những người có đủ năng lực miễn dịch có một phần kháng nguyên bạch cầu người (HLA) phù hợp với người hiến tặng (VD: trong các quần thể đồng nhất về sắc tộc hoặc sau khi hiến tặng trực tiếp). Biểu hiện điển hình bao gồm sốt, phát ban, giảm 3 dòng tế bào máu và tăng men gan, 4 đến 30 ngày sau khi truyền máu. Cũng có thể thấy mức ferritin cao và hiện tượng thực bào máu trong tủy xương. Không giống như HLH, sinh thiết da trong ta-GVHD cho thấy sự hình thành không bào của lớp đáy và thâm nhiễm mô bào, và đôi khi biểu hiện đặc trưng của chứng dị sừng vệ tinh (satellite dyskeratosis). Trong trường hợp không thể phân biệt được hai chẩn đoán, có thể dùng thử [dexamethasone](#), và nếu không đủ, có thể dùng [etoposide](#). (Xem "[Transfusion-associated graft-versus-host disease](#)".)

TÓM TẮT

- Hội chứng thực bào máu (HLH) là một hội chứng kích hoạt miễn dịch quá mức gây nguy hiểm và đe dọa đến tính mạng. Nó phổ biến nhất ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ nhưng có thể ảnh hưởng đến bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, có hoặc không có khuynh hướng tiền sử gia đình. (Xem '[Giới thiệu](#)' ở trên và '[Dịch tễ học](#)' ở trên.)
- Hầu hết bệnh nhân HLH đều bị bệnh cấp tính với tổn thương đa cơ quan. Các biểu hiện thường gặp bao gồm sốt, gan lách to, phát ban, nổi hạch, các triệu chứng thần kinh, giảm tế bào máu, ferritin huyết thanh cao và bất thường chức năng gan. (Xem '[Bản trình bày ban đầu](#)' ở trên.)
- Bệnh nhân có thể đã phải nhập viện kéo dài hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi mà không có chẩn đoán rõ ràng trước khi khả năng mắc bệnh HLH tăng lên. Cần ưu tiên đánh giá nhanh, với mục tiêu bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt. (Xem phần '[Đánh giá ban đầu](#)' ở trên.)
- Nhiều bệnh nhân có HLH có khuynh hướng khiếm khuyết di truyền và/hoặc yếu tố kích hoạt miễn dịch, có thể bao gồm nhiễm trùng, bệnh ác tính, rối loạn thấp khớp như viêm khớp tự phát thiếu niên hoặc một chứng rối loạn khác liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch. Các khiếm khuyết di truyền và các yếu tố kích hoạt miễn dịch này nên được xác định ở tất cả các bệnh nhân. (Xem '[Di truyền học](#)' ở trên và '[Các bệnh liên quan](#)' ở trên.)
- Đánh giá ban đầu bao gồm công thức máu toàn bộ với công thức bạch cầu, xét nghiệm đông máu, ferritin huyết thanh, xét nghiệm chức năng gan, triglyceride, cấy máu và xét nghiệm virus. Tủy xương nên được khảo sát để tìm nguyên nhân gây ra giảm tế bào máu, vi sinh vật nhiễm trùng, thực bào máu và thâm nhiễm đại thực bào; và gửi để nuôi cấy. Tất cả các bệnh nhân nên được chọc dò thắt lưng với phân tích dịch não tủy (CSF) và chụp cộng hưởng từ (MRI) não. Chụp cắt lớp vi tính (CT) cổ, ngực, bụng và xương chậu hoặc chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) nên được thực hiện để đánh giá khả năng mắc bệnh lý ác tính. (Xem phần '[Đánh giá ban đầu](#)' ở trên và '[Đánh giá tủy xương](#)' ở trên.)
- Đối với những bệnh nhân có nghi ngờ lâm sàng cao, xét nghiệm chuyên biệt về các thông số miễn dịch và xét nghiệm di truyền cũng được chỉ định. Xét nghiệm xác định HLA được thực hiện để chuẩn bị cho việc cấy ghép tế bào tạo máu đồng loài. (Xem phần '[Kiểm tra chuyên ngành](#)' ở trên.)

- Chẩn đoán HLH được thực hiện bằng cách xác định một đột biến trong gen HLH hoặc bằng cách đáp ứng 5 trong 8 tiêu chí trong tiêu chuẩn chẩn đoán. Nhiều bệnh nhân chỉ phù hợp với 3 hoặc 4 trong số 8 tiêu chí, nhưng có bằng chứng lâm sàng của HLH và cần điều trị đặc hiệu HLH. Các tiêu chuẩn chẩn đoán đã được sửa đổi cũng có thể được sử dụng. Thực bào máu, mặc dù thường thấy, không cần thiết và cũng không đủ để chẩn đoán HLH. (Xem phần '[Chẩn đoán](#)' ở trên.)
- Chẩn đoán phân biệt HLH bao gồm một số bệnh đa cơ quan đặc trưng bởi sốt, suy gan và các triệu chứng thần kinh. Nhiều bệnh lý trong chẩn đoán phân biệt HLH cũng có thể gây ra HLH. Chúng tôi coi hội chứng hoạt hóa đại thực bào là một dạng HLH liên quan đến tình trạng thấp khớp hơn là một thực thể riêng biệt. (Xem '[Chẩn đoán phân biệt](#)' ở trên và '[Rối loạn thấp khớp/Hội chứng hoạt hóa đại thực bào](#)' ở trên.)

NHÌN NHẬN

Các nhân viên biên tập tại UpToDate ghi nhận sự ra đi của Laurence A Boxer, MD, với vai trò biên tập của ông cho chủ đề này trước đây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. [Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis \(NACHO\). Pediatr Blood Cancer 2019; 66:e27929.](#)
2. [Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16:S82.](#)
3. [Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. Immunol Rev 2010; 235:10.](#)
4. [Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. Curr Opin Pediatr 2012; 24:9.](#)
5. [Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18:340.](#)
6. [Eife R, Janka GE, Belohradsky BH, Holtmann H. Natural killer cell function and interferon production in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Hematol Oncol 1989; 6:265.](#)
7. [Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. Blood 2005; 105:3442.](#)
8. [Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science 1999; 286:1957.](#)

9. [Dalal BI, Vakil AP, Khare NS, et al. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Hematol 2015; 94:1111.](#)
10. [Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010; 140:805.](#)
11. [Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. J Clin Invest 2011; 121:2264.](#)
12. [Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. Arthritis Rheum 2007; 56:3793.](#)
13. [Henter JL, Elinder G, Söder O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1991; 78:2918.](#)
14. [Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1997; 89:4100.](#)
15. [Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol 2014; 14:36.](#)
16. [Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2001; 114:761.](#)
17. [Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. Blood 1989; 73:2128.](#)
18. [Tang Y, Xu X, Song H, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. Br J Haematol 2008; 143:84.](#)
19. [Takada H, Ohga S, Mizuno Y, et al. Increased IL-16 levels in hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26:567.](#)
20. [Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. Blood 2005; 106:3483.](#)
21. [Put K, Avau A, Brisse E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- \$\gamma\$. Rheumatology \(Oxford\) 2015; 54:1507.](#)
22. [Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. Blood 2018; 131:1442.](#)
23. [Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice. Blood 2018; 131:1430.](#)
24. [Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2011; 118:4041.](#)
25. [Summary safety review: Nivolumab and ipilimumab used alone, or in combination. Health Canada. Government of Canada. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00225> \(Accessed on July 11, 2019\).](#)

26. [Parekh C, Hofstra T, Church JA, Coates TD. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:460.](#)
27. [Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64:165.](#)
28. [Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68:590.](#)
29. [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.](#)
30. [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.](#)
31. [Zhang K, Chandrakasan S, Chapman H, et al. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2014; 124:1331.](#)
32. [Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011; 96:688.](#)
33. [Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. *Blood* 2015; 125:1566.](#)
34. [Cetica V, Sieni E, Pende D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:188.](#)
35. [Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:3486.](#)
36. [Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011; 118:5794.](#)
37. [Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018; 132:89.](#)
38. [Voskoboinik I, Thia MC, Trapani JA. A functional analysis of the putative polymorphisms A91V and N252S and 22 missense perforin mutations associated with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2005; 105:4700.](#)
39. [Trambas C, Gallo F, Pende D, et al. A single amino acid change, A91V, leads to conformational changes that can impair processing to the active form of perforin. *Blood* 2005; 106:932.](#)
40. [Voskoboinik I, Thia MC, De Bono A, et al. The functional basis for hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with co-inherited missense mutations in the perforin \(PFN1\) gene. *J Exp Med* 2004; 200:811.](#)
41. [Meeths M, Chiang SC, Wood SM, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 \(FHL3\) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D. *Blood* 2011; 118:5783.](#)

42. [Rudd E, Göransdotter Ericson K, Zheng C, et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. J Med Genet 2006; 43:e14.](#)
43. [Côte M, Ménager MM, Burgess A, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. J Clin Invest 2009; 119:3765.](#)
44. [Kalinichenko A, Perinetti Casoni G, Dupré L, et al. RhoG deficiency abrogates cytotoxicity of human lymphocytes and causes hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2021; 137:2033.](#)
45. [Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. J Exp Med 2019; 216:2778.](#)
46. [Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog \(CDC42\) successfully treated with IL-1 \$\beta\$ inhibition. J Allergy Clin Immunol 2019; 144:1122.](#)
47. [Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. Nat Genet 2000; 25:173.](#)
48. [Rubin CM, Burke BA, McKenna RW, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome? Cancer 1985; 56:524.](#)
49. [Arico M, Imashuku S, Clementi R, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lymphoproliferative disease gene. Blood 2001; 97:1131.](#)
50. [Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. Blood 2010; 116:1079.](#)
51. [Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, et al. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg2+ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. Blood 2014; 123:2148.](#)
52. [Alkhairy OK, Perez-Becker R, Driessen GJ, et al. Novel mutations in TNFRSF7/CD27: Clinical, immunologic, and genetic characterization of human CD27 deficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136:703.](#)
53. [Jessen B, Bode SF, Ammann S, et al. The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. Blood 2013; 121:2943.](#)
54. [Dell'Acqua F, Saettini F, Castelli I, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type II and lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case description and review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7:2476.](#)
55. [Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, et al. Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance. Mol Genet Metab 2012; 105:585.](#)
56. [Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. Blood 2002; 100:2266.](#)
57. [Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica 2007; 92:978.](#)

58. [Pagel J, Beutel K, Lehmborg K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 \(FHL5\). Blood 2012; 119:6016.](#)
59. [Lee SM, Sumegi J, Villanueva J, et al. Patients of African ancestry with hemophagocytic lymphohistiocytosis share a common haplotype of PRF1 with a 50delT mutation. J Pediatr 2006; 149:134.](#)
60. [Feldmann J, Le Deist F, Ouachée-Chardin M, et al. Functional consequences of perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2002; 117:965.](#)
61. [Ueda I, Ishii E, Morimoto A, et al. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis \(FHL\). Pediatr Blood Cancer 2006; 46:482.](#)
62. [Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. Am J Hematol 2007; 82:427.](#)
63. [Muralitharan S, Al Lamki Z, Dennison D, et al. An inframe perforin gene deletion in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with perforin expression. Am J Hematol 2005; 78:59.](#)
64. [Horne A, Ramme KG, Rudd E, et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2008; 143:75.](#)
65. [Molleran Lee S, Villanueva J, Sumegi J, et al. Characterisation of diverse PRF1 mutations leading to decreased natural killer cell activity in North American families with haemophagocytic lymphohistiocytosis. J Med Genet 2004; 41:137.](#)
66. [Kostova EB, Beuger BM, Veldhuis M, et al. Intrinsic defects in erythroid cells from familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients identify a role for STXBP2/Munc18-2 in erythropoiesis and phospholipid scrambling. Exp Hematol 2015; 43:1072.](#)
67. [Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand 1991; 80:428.](#)
68. [Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet 2014; 383:1503.](#)
69. [Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. Pediatr Blood Cancer 2010; 54:424.](#)
70. [Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Korean Med Sci 2008; 23:439.](#)
71. [Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Int J Hematol 2007; 86:58.](#)
72. [Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. Haematologica 2007; 92:486.](#)

73. [Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. Hum Mutat 2006; 27:62.](#)
74. [Meeths M, Entesarian M, Al-Herz W, et al. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. Blood 2010; 116:2635.](#)
75. [Sandrock K, Nakamura L, Vraetz T, et al. Platelet secretion defect in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 \(FHL-5\). Blood 2010; 116:6148.](#)
76. [Ueda I, Morimoto A, Inaba T, et al. Characteristic perforin gene mutations of haemophagocytic lymphohistiocytosis patients in Japan. Br J Haematol 2003; 121:503.](#)
77. [Kessler M, Reinig E. HLH Associated with Disseminated Tuberculosis. N Engl J Med 2020; 382:1749.](#)
78. [Bergsten E, Horne A, Aricó 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.](#)
79. [Zhao XW, Gazendam RP, Drewniak A, et al. Defects in neutrophil granule mobilization and bactericidal activity in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 \(FHL-5\) syndrome caused by STXBP2/Munc18-2 mutations. Blood 2013; 122:109.](#)
80. [Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, et al. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan. J Pediatr 2009; 155:235.](#)
81. [Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood 2011; 118:4577.](#)
82. [Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. Clin Infect Dis 2003; 36:306.](#)
83. [Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:1227.](#)
84. [Lehmberg K, McClain KL, Janka GE, Allen CE. Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2014; 61:2101.](#)
85. [Lee WS, McKiernan PJ, Kelly DA. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85:F226.](#)
86. [Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. Blood 2010; 116:1574.](#)
87. [Wu JR, Yuan LX, Ma ZG, et al. GDF15-mediated upregulation of ferroportin plays a key role in the development of hyperferritinemia in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:940.](#)
88. [Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, et al. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Dev Pathol 2006; 9:239.](#)

89. [Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. Intern Med 2009; 48:775.](#)
90. [Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. Rheumatology \(Oxford\) 2008; 47:1686.](#)
91. [Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Histopathology 1998; 32:310.](#)
92. [Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljaniac R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. Pediatr Neurol 2014; 50:233.](#)
93. [Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1997; 89:794.](#)
94. [Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurology 2012; 78:1150.](#)
95. [Feldmann J, Ménasché G, Callebaut I, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. Blood 2005; 105:2658.](#)
96. [De Armas R, Sindou P, Gelot A, et al. Demyelinating peripheral neuropathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. An immuno-electron microscopic study. Acta Neuropathol 2004; 108:341.](#)
97. [Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr 1997; 130:358.](#)
98. [Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2008; 140:327.](#)
99. [Gratton SM, Powell TR, Theeler BJ, et al. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. J Neurol Sci 2015; 357:136.](#)
100. [McClain K, Gehrz R, Grierson H, et al. Virus-associated histiocytic proliferations in children. Frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988; 10:196.](#)
101. [Mou SS, Nakagawa TA, Riemer EC, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection. Pediatrics 2006; 118:e216.](#)
102. [Harms PW, Schmidt LA, Smith LB, et al. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. Am J Clin Pathol 2010; 134:27.](#)
103. [Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, et al. Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Infect Chemother 2013; 19:144.](#)
104. [Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. Int J Hematol 2003; 78:450.](#)

105. [Fardet L, Blum L, Kerob D, et al. Human herpesvirus 8-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003; 37:285.](#)
106. [Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, et al. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. Blood 2005; 106:1203.](#)
107. [Hegerova LT, Lin Y. Disseminated histoplasmosis: a cause of hemophagocytic syndrome. Mayo Clin Proc 2013; 88:e123.](#)
108. [Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol 2015; 90:220.](#)
109. [Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol 2016; 13:3.](#)
110. [Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395:1033.](#)
111. [Huang DB, Wu JJ, Hamill RJ. Reactive hemophagocytosis associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy \(HAART\) in a patient with AIDS. Scand J Infect Dis 2004; 36:516.](#)
112. [Brito-Zerón P, Bosch X, Pérez-de-Lis M, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies. Semin Arthritis Rheum 2016; 45:391.](#)
113. [Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. Cancer 1984; 54:2968.](#)
114. [Sung PS, Kim IH, Lee JH, Park JW. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis \(HLH\) Associated with Plasmodium vivax Infection: Case Report and Review of the Literature. Chonnam Med J 2011; 47:173.](#)
115. [Falini B, Pileri S, De Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. Blood 1990; 75:434.](#)
116. [Okuda T, Sakamoto S, Deguchi T, et al. Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia. Am J Hematol 1991; 38:321.](#)
117. [Miyahara M, Sano M, Shibata K, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. Ann Hematol 2000; 79:378.](#)
118. [Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Leuk Lymphoma 2000; 38:121.](#)
119. [Pastore RD, Chadburn A, Kripas C, Schattner EJ. Novel association of haemophagocytic syndrome with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related primary effusion lymphoma. Br J Haematol 2000; 111:1112.](#)
120. [Ménard F, Besson C, Rincé P, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. Clin Infect Dis 2008; 47:531.](#)
121. [O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:381.](#)

122. [Fox CP, Shannon-Lowe C, Gothard P, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells. Clin Infect Dis 2010; 51:66.](#)
123. [Su IJ, Hsu YH, Lin MT, et al. Epstein-Barr virus-containing T-cell lymphoma presents with hemophagocytic syndrome mimicking malignant histiocytosis. Cancer 1993; 72:2019.](#)
124. [Pasqualini C, Minard-Colin V, Saada V, et al. Clinical analysis and prognostic significance of haemophagocytic lymphohistiocytosis-associated anaplastic large cell lymphoma in children. Br J Haematol 2014.](#)
125. [Allory Y, Challine D, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution. Am J Surg Pathol 2001; 25:865.](#)
126. [Shimizu Y, Tanae K, Takahashi N, et al. Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma presenting with hemophagocytic syndrome: a case report and review of the literature. Leuk Res 2010; 34:263.](#)
127. [Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. Br J Haematol 2015; 170:539.](#)
128. [Chang TY, Jaffray J, Woda B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with MUNC13-4 gene mutation or reduced natural killer cell function prior to onset of childhood leukemia. Pediatr Blood Cancer 2011; 56:856.](#)
129. [Strenger V, Merth G, Lackner H, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents-a single centre experience of 20 years. Ann Hematol 2018; 97:989.](#)
130. [Davì S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66:2871.](#)
131. [Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. J Rheumatol 2015; 42:712.](#)
132. [Ezdinli EZ, Kucuk O, Chedid A, et al. Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated with lymphoproliferative disorders. Cancer 1986; 57:1024.](#)
133. [Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, et al. Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases. Haematologica 2010; 95:2080.](#)
134. [Enders A, Zieger B, Schwarz K, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. Blood 2006; 108:81.](#)
135. [Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:663.](#)
136. [Abe Y, Choi I, Hara K, et al. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002; 29:799.](#)

137. [Ferreira RA, Vastert SJ, Abinun M, et al. Hemophagocytosis during fludarabine-based SCT for systemic juvenile idiopathic arthritis. Bone Marrow Transplant 2006; 38:249.](#)
138. [Karras A, Thervet E, Legendre C, Groupe Coopératif de transplantation d'Ile de France. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. Transplantation 2004; 77:238.](#)
139. [Lladó L, Figueras J, Comí S, et al. Haemophagocytic syndrome after liver transplantation in adults. Transpl Int 2004; 17:221.](#)
140. [George TI, Jeng M, Berquist W, et al. Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma and hemophagocytic syndrome arising after liver transplantation: case report and review of the literature. Pediatr Blood Cancer 2005; 44:270.](#)
141. [Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979; 44:993.](#)
142. [Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015:183.](#)
143. [Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes \(HPSs\) including hemophagocytic lymphohistiocytosis \(HLH\) in adults: A systematic scoping review. Blood Rev 2016; 30:411.](#)
144. [Rosado FG, Rinker EB, Plummer WD, et al. The diagnosis of adult-onset haemophagocytic lymphohistiocytosis: lessons learned from a review of 29 cases of bone marrow haemophagocytosis in two large academic institutions. J Clin Pathol 2016; 69:805.](#)
145. [La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015:190.](#)
146. [Campo M, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. Hematol Oncol Clin North Am 2015; 29:915.](#)
147. [Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, et al. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. PLoS One 2014; 9:e94024.](#)
148. [Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. Am J Med 2014; 127:1118.](#)
149. [Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. Br J Haematol 2015; 168:63.](#)
150. [Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Mayo Clin Proc 2014; 89:484.](#)
151. [Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. Medicine \(Baltimore\) 2014; 93:100.](#)
152. [Schram AM, Mullally A, Fogerty AE, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: The Partners Healthcare experience over the past 8 years. Blood 2014; 124:4104.](#)

153. [Ahn JS, Rew SY, Shin MG, et al. Clinical significance of clonality and Epstein-Barr virus infection in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol 2010; 85:719.](#)
154. [Chen J, Wang X, He P, et al. Viral etiology, clinical and laboratory features of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Med Virol 2016; 88:541.](#)
155. [Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med 1991; 114:387.](#)
156. [Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. Ann Rheum Dis 1985; 44:349.](#)
157. [Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum 2003; 49:633.](#)
158. [Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum 2003; 49:633.](#)
159. [Hot A, Toh ML, Coppéré B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. Medicine \(Baltimore\) 2010; 89:37.](#)
160. [Tabata R, Tabata C, Terada M, Nagai T. Hemophagocytic syndrome in elderly patients with underlying autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2009; 28:461.](#)
161. [Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. Blood 2015; 125:1548.](#)
162. [Gars E, Purington N, Scott G, et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica 2018; 103:1635.](#)
163. [Lim SH, Park S, Jang JH, et al. Clinical significance of bone marrow hemophagocytosis in adult patients with malignancy and non-malignancy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Hematol 2016; 95:325.](#)
164. <https://www.cincinnatichildrens.org/service/c/cancer-blood/hcp/clinical-laboratories/diagnostic-lab> (Accessed on June 19, 2017).
165. [Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. Eur J Haematol 2005; 74:6.](#)
166. [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; 56:965.](#)
167. [Wang LL, Hu YX, Chen WF, et al. \[Significance of soluble interleukin-2 receptor and NK cell activity in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis\]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2012; 20:401.](#)
168. [Wang Z, Wang YN, Feng CC, et al. \[Diagnostic significance of NK cell activity and soluble CD25 level in serum from patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis\]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2008; 16:1154.](#)

169. [Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, et al. Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. Med Pediatr Oncol 1998; 31:131.](#)
170. [Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. Blood 2012; 119:2754.](#)
171. [Lee WI, Chen SH, Hung IJ, et al. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:30.](#)
172. [Mellor-Heineke S, Villanueva J, Jordan MB, et al. Elevated Granzyme B in Cytotoxic Lymphocytes is a Signature of Immune Activation in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Front Immunol 2013; 4:72.](#)
173. [Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Ann Hematol 2014; 93:821.](#)
174. [Rubin TS, Zhang K, Gifford C, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. Blood 2017; 129:2993.](#)
175. [Maruoka H, Inoue D, Takiuchi Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Ann Hematol 2014; 93:393.](#)
176. [Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med 2020; 382:1811.](#)
177. [Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis \(HLH\) and related disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; :127.](#)
178. [Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014; 66:2613.](#)
179. [Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. Pediatr Crit Care Med 2000; 1:51.](#)
180. [Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. Medicine \(Baltimore\) 2009; 88:131.](#)
181. [Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatrics 2003; 111:e636.](#)
182. [Rostasy K, Kolb R, Pohl D, et al. CNS disease as the main manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in two children. Neuropediatrics 2004; 35:45.](#)
183. [Hymel KP, Abshire TC, Luckey DW, Jenny C. Coagulopathy in pediatric abusive head trauma. Pediatrics 1997; 99:371.](#)
184. [Choi JE, Kwak Y, Huh JW, et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Korean J Pediatr 2018; 61:167.](#)
185. [Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. Arch Dermatol 2000; 136:889.](#)

186. [Craig AJ, Cuaing H, Thomas G, et al. Cytophagic histiocytic panniculitis--a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: case comparison and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1998; 39:721.](#)