

บทความพิเศษ

Hemophagocytic Syndromes

ถนอมศรี ศรีชัยกุล

ศาสตราจารย์, แพทย์ที่ปรึกษาอาวุโส ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยา โรงพยาบาลวิชัยยุทธ



Hemophagocytic syndrome (HPS)

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของ histiocytes ที่มี hyperactivity อย่างมากมาย ทำให้มี hemophagocytosis ในไขกระดูก ม้าม ตับ หรือต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับอาการไข้ ตับม้ามโต และ pancytopenia โรคนี้มีรายงานไว้ครั้งแรกโดย Chandra และคณะ ในปี 1975¹ ต่อมา มีรายงานของ Risdell ในปี 1978² รายงานผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส 19 ราย และตั้งชื่อว่า virus associated hemophagocytic syndrome ในระยะต่อมาพบว่าโรคติดเชื้ออื่นๆ สามารถทำให้เกิดภาวะนี้ได้เช่นเดียวกัน โรคติดเชื้อดังกล่าวได้แก่ แบคทีเรีย โปรโตซัว และปรสิต ดังนั้นจึงมีผู้เสนอแนะว่าควรใช้ชื่อว่า infectious associated hemophagocytic syndrome เนื่องจากในปัจจุบันมีรายงานว่ากลุ่มอาการดังกล่าวสามารถเกิดร่วมกับมะเร็งบางอย่างหรือจากยาได้ จึงได้มีการเรียกชื่อเพื่อให้ได้ความหมายกว้างขวางขึ้นโดยเรียกว่า reactive hemophagocytic syndrome หรือ hematophagic histiocytosis³

Clinical manifestations

1. อายุ โรคนี้พบได้ผู้ป่วยทุกอายุ ตั้งแต่อายุ 6 เดือนถึง 78 ปี โดยเฉลี่ย 43.7 ปี^{4,5} โดยพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในอัตราประมาณ 2:1³ สำหรับในเด็กเล็กมีรายงานไว้น้อยมาก^{6,9}
2. อาการที่เกิดขึ้นหน้ามาก่อนคือ ไข้ประมาณ 1-2 สัปดาห์ แต่บางรายอาจนานถึง 2 เดือน มีไข้สูง ตับโต

ม้ามโต โดยอาจมีต่อมน้ำเหลืองโตด้วยก็ได้ บางรายจะมี skin lesion โดยมากเป็น rash ในระยะแรก ต่อมาจะมีอาการเหลืองจัดแบบ hepatocellular jaundice ในรายที่รุนแรงจะมี multiorgan dysfunction กล่าวคืออาการทางไตวาย ปอดล้มเหลว อาการทางสมอง เช่น coma และมี GI bleeding^{3,6,7-9} สำหรับอวัยวะอื่นๆ ที่มีรายงานไว้คือที่ตา โดยมี retinal hemorrhage และ optic nerve โต¹⁰

3. ผู้ป่วยมี clinical course สั้นมาก ส่วนใหญ่ถึงแก่กรรมภายใน 1-2 เดือน ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันที่

Laboratory manifestations^{8,11-24}

1. Cytopenia พบก่อนความผิดปกติอื่นๆ และพบมากที่สุด ส่วนใหญ่เป็นทั้ง 3 ระบบ คือ เลือดจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกร็ดเลือดต่ำ ในระยะแรกอาจพบเพียง bicytopenia แต่ต่อไปจะพบทุก 3 ระบบ การตรวจเลือดจาก smear ถ้าพบ atypical หรือ transformed lymphocytes จะช่วยให้นึกถึงโรคต้นเหตุจากไวรัส หรือ malignant lymphoma อาจพบ erythrophagocytosis ในเลือดได้ แต่หายาก^{11,16}
2. การตรวจไขกระดูก พบ hemophagocytosis พบ precursor cells ในระบบต่างๆ เช่น megakaryocytes, erythroid และ myeloid cells ในรายที่เป็น virus infection จะพบ transformed lymphocytes มากขึ้น หรือในกรณีที่เป็น malignant lymphoma จะ

พบ lymphoma cell เป็น cluster หรือกระจายทั่วๆ ไป ในบางรายจะพบ hypoplastic bone marrow มี erythroid hypoplasia, myeloid มี shift to the left ซึ่งเป็นผลจาก virus และ cytokines กดไขกระดูก¹²

3. การตรวจทาง coagulation พบ prolong partial thromboplastin time, prothrombin time และ thrombin time ซึ่งเกิดจากตับเสียหน้าที่ และมี DIC รุนแรงทำให้มี bleeding ตามมา¹²⁻¹⁴

4. หน้าที่ของตับ พบผิดปกติตั้งแต่วัยแรก ผู้ป่วยมี jaundice total bilirubin จะขึ้นสูงมาก อาจถึง 20 mg/dL, alkaline phosphatase สูงประมาณ 3 เท่าในราย severe อาจถึง 10 เท่า SGOT และ SGPT ส่วนใหญ่จะอยู่ในระดับ 200-400 U/L แต่ในรายที่รุนแรงสูงมากถึง 1,000 U/L serum albumin จะต่ำลงเสมอ ระดับ LDH จะสูงขึ้น โดยเฉพาะในรายที่เป็น lymphoma อาจสูงเกิน 1,000 U/L ก็ได้¹² จากการตรวจทางพยาธิวิทยาในตับ พบว่ามี hemophagocytic histiocytes infiltrate ใน sinusoid ไม่พบ hepatocellular damage, จากการตัดชิ้นเนื้อตรวจดูจะสามารถให้การวินิจฉัย HPS ได้ถึง 50%^{16,17}

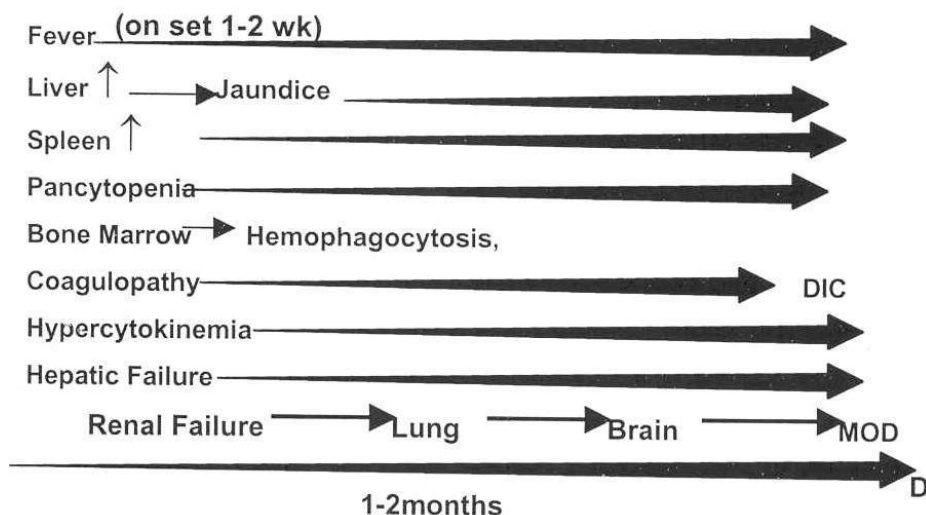
5. มีการเสื่อมหน้าที่ของไต ระดับ BUN, creatinine สูงขึ้น มี acidosis ในรายที่รุนแรงมี oliguria

6. Pulmonary infiltration ที่ปอด 2 ข้าง ในรายที่รุนแรงพบ ARDS ซึ่งเป็น terminal manifestation ของโรค

7. การตรวจทาง immunology จะพบความผิดปกติได้ เช่น Coombs' test ให้ผลบวก ระดับ anti-nuclear factor สูงกว่าปกติ ส่วนใหญ่ประมาณ 1:80 - 1:320 บางรายอาจพบ circulating anticoagulant ได้¹²

8. Hypercytokinemia¹⁸⁻²⁴ จากที่มีผู้ศึกษาไว้ จะพบว่า cytokines ในเลือดสูงขึ้น ได้แก่ interferon (IFN)- γ , tumour necrosis factor (TNF)- α , soluble interleukin-2 receptor (sIL₂R), IL-6, M-CSF, prostaglandin และ macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) โดยเฉพาะ INF- γ และ sIL₂R มีรายงานไว้ว่าสูงมาก ส่วน TNF- α และ IL-6 นั้นบางครั้งอาจไม่สูงก็ได้

9. พบระดับ serum ferritin สูงมากเกิน 500 ng/mL เกิดจากมี severe erythrophagocytosis (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงการดำเนินของโรคและสิ่งตรวจพบใน hemophagocytic syndrome
(MOD = multiorgan dysfunction)

การวินิจฉัย

ต้องรีบให้การวินิจฉัยให้ได้ในระยะเริ่มต้นก่อนที่จะเกิด multiorgan dysfunction เพราะเข้าสู่ระยะนั้นแล้วผู้ป่วยจะไม่รอด สิ่งตรวจพบที่สำคัญซึ่งช่วยให้นึกถึง hemophagocytic syndrome ในระยะต้น คือ

1. ไข้ ซึ่งเป็นในระยะประมาณ 1-2 สัปดาห์ แต่บางรายอาจนาน 1-2 เดือน ได้
2. ตับ ม้ามโต
3. มีอาการเหลืองจัดตามมาอย่างรวดเร็ว ผลการตรวจทางตับพบระดับ bilirubin, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT สูงกว่าปกติ และ albumin ต่ำ
4. มี cytopenia
5. Coagulopathy
6. ไขกระดูกต้องดูทุกราย จะพบ hemophagocytosis โดย mature histiocytes ในรายที่เป็น virus หรือ/และ lymphoma จะพบ transformed lymphocytes หรือ/และ malignant cells ได้

Disease associated hemophagocytic syndrome

แบ่งออกเป็น 2 พวกใหญ่ๆ คือ

1. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis
2. Reactive hemophagocytic syndrome ซึ่งมี
 - Non-malignancy associated hemophagocytic syndrome
 - Infectious associated hemophagocytic syndrome
 - Underlying immunologic disease associated HPS
 - Malignancy associated hemophagocytic syndrome

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis²²

28

มีรายงานไว้ในเด็กเล็ก ส่วนใหญ่ร้อยละ 70 จะมีอายุ

น้อยกว่า 1 ปี²⁵ เนื่องจากโรคนี้ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ โดยเป็น autosomal recessive จึงมักพบในครอบครัว ซึ่งบิดามารดามีความเกี่ยวข้องเป็นญาติกัน²⁶

อาการแสดง พบได้หลายแบบ ที่พบบ่อยได้แก่ ไข้ ตับโต ม้ามโต อาการอื่นๆ ได้แก่ ผื่นที่ผิวหนัง ต่อมเหงื่อ และอาการทางระบบประสาท ไข้มักจะขึ้นๆ ลงๆ และเป็นยาวนาน บางครั้งอาจจะหายไปได้เอง ตับม้ามจะโตขึ้นเรื่อยๆ ต่อมเหงื่อจะพบประมาณ 50% ของผู้ป่วย อาการทางระบบประสาท อาการทางปอด และเลือดออกจะเป็นในระยะสุดท้ายของโรค การตรวจเลือด พบ cytopenia DIC hypertriglyceridemia, hypercytokinemia, hyperferritinemia ทางพยาธิวิทยาจะพบ hemophagocytosis พบ infiltration ของ lymphocytes และ histiocytes ในไขกระดูก และในอวัยวะอื่นๆ รวมทั้งที่สมองด้วย^{27,28} ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะถึงแก่กรรมภายใน 2 เดือน ถ้าไม่ได้รับการรักษา²⁸ สำหรับการรักษาในปัจจุบันมีการใช้ immunomodulators และการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

สมมติฐานของการเกิดโรคนี้ คล้ายคลึงกับ hemophagocytic syndrome ซึ่งได้กล่าวมาแล้วแต่ข้างต้น กล่าวคือมีความผิดปกติของ T/NK cell มี hypercytokinemia²⁷

Non-malignant disorders associated hemophagocytic syndrome มีอยู่ 2 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่ม infectious และกลุ่มของ host ที่มี underlying disease

Infectious diseases associated hemophagocytic syndrome แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามเชื้อต้นเหตุ คือ

1. ไวรัส ที่มีรายงานไว้ได้แก่ cytomegalovirus³, Epstein-Barr virus^{1,6,13,29,30} ซึ่งพบได้มากที่สุด และมีบทบาทสำคัญในการเกิด lymphoproliferative disorders ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป สำหรับไวรัสอื่นๆ มีรายงานไว้คือ hepatitis A,B,C^{31,32} parvovirus³³ human her-

pes virus-6³⁴ และ rubella และ varicella-zoster³⁵

2. แบบที่เรีย พบได้ทั้งแกรมลบ และแกรมบวก³
โดยเฉพาะวัณโรคระยะแพร่กระจาย (miliary tuberculosis) มีรายงานไว้มาก^{1,36-39} เชื้อ salmonellosis⁴⁰ scrub typhus⁴⁶)

3. เชื้อรา เช่น histoplasmosis³

4. Protozoal Infection-Malaria⁴

Underlying diseases associated hemophagocytic syndrome (HPS)

โรคกลุ่มนี้มักจะเกิดซ้อนเร้นอยู่ก่อนเกิด HPS มีลักษณะสำคัญคือ เป็นกลุ่มโรคที่ทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงทำให้ติดเชื้อง่ายและรุนแรงจนเกิด HSP ตามมาทันที มีรายงานว่า ผู้ป่วยที่มี HPS นั้นเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) สูงถึง 87% ที่มีรายงานไว้ได้แก่ autoimmune diseases⁴⁷⁻⁵¹ เช่นใน SLE^{52,53} rheumatoid arthritis, Sjergren syndrome, HIV, เกิดตามหลังการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะอื่น ๆ⁵⁴⁻⁵⁶ ใน X-link lymphoproliferative disorder ; pregnancy⁵⁷) และผู้ป่วย chronic renal failure⁵⁸

Malignancy associated HPS

มะเร็งที่เกิดขึ้นร่วมกับ HPS นั้นได้แก่ malignant lymphoma ซึ่งพบได้ทั้ง T และ B cell สำหรับ acute leukemia มีรายงานไว้แต่ rare^{59,60} นอกจากนั้นมีรายงานว่าพบร่วมกับผู้ป่วยที่เป็น Langerhan histiocytosis ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัด⁶¹ สำหรับมะเร็งที่เป็น non-RE นั้น HPS มักจะเกิดในระยะสุดท้ายของโรค ซึ่งส่วนใหญ่มีการติดเชื้อร่วมด้วย

สำหรับ malignant lymphoma associated hemophagocytic syndrome จะได้กล่าวต่อไป

อุบัติการณ์ของโรคที่พบร่วมกับ HPS

จากที่มีผู้ศึกษาไว้ในคนขาวและคนเอเชียมีความแตกต่างกันมาก ในคนเอเชีย ซึ่งมีรายงานในญี่ปุ่น เกาหลี ยองกง และ ไต้หวัน พบว่า โรคต้นเหตุของ HPS เกิด

จาก malignant lymphoma สูงมากถึง 40-65%^{9,18,62} ในประเทศไทยมีรายงานไว้โดยแพทย์หญิงวันดี และคณะ ศึกษาเฉพาะในเด็กที่เป็น HPS จากการติดเชื้อ 50 ราย ในระยะ 10 ปี พบว่า mean age 4-14 ปี เชื้อส่วนใหญ่เป็น bacterial, mycobacterial, virus, fungal และ protozoa อัตราตายสูงมากถึง 70% และมักจะถึงแก่กรรมด้วย multiple organ failure และ DIC⁵³ สำหรับในคนขาวที่ศึกษาในผู้ป่วย 23 ราย พบว่า 21 คนมี underlying immune deficiency โรคที่ทำให้เกิด HPS พบเป็น malignancy เพียง 7 ราย ในจำนวน 7 รายนี้เป็น malignant lymphoma เพียง 3 ราย (3/23 = 13%) ส่วนที่เหลือเป็นจากโรคติดเชื้อคือ virus 13 ราย (CMV - 12 ราย และ EBV - 1 ราย), bacteria 5 ราย และ fungus 4 ราย³

สำหรับ EBV นั้นมีอุบัติการณ์สูงมากในคนเอเชีย พบว่าผู้ป่วย HPS มีการติดเชื้อ EBV ร่วมด้วยสูงถึง 25.6-70%^{6,62,64} (ตารางที่ 1)

สำหรับบทบาทของ EBV ต่อการเกิด HPS นั้นจะได้กล่าวต่อไป

Pathogenesis^{6,13,30,56-58}

พยาธิกำเนิดของ hemophagocytic syndrome เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่สำคัญ 3 ประการ คือ ลักษณะของ host ซึ่งเป็น immunocompromised host มานาน ก่อนเกิด HPS นั้น มีรายงานไว้ถึง 87% ของผู้ป่วย^{3,13} การหลั่ง cytokines อย่างมากมายในขณะที่เกิด HPS และอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ Epstein-Barr virus ซึ่งมีรายงานไว้ในคนเอเชียที่เป็น HPS สูงมาก ตั้งแต่ 25-70%^{6,62,64} และส่วนใหญ่ EBV มักเกิดร่วมกับ malignant lymphoma⁶² ปัจจัยทั้ง 3 ประการนี้ เมื่อเกิดแล้วส่งเสริมซึ่งกันและกัน ทำให้เกิด hemophagocytic syndrome ขึ้นไม่ว่าจะเป็นจากโรคต้นเหตุใดก็ตาม

ลักษณะของ host ซึ่งมีภูมิคุ้มกันที่บกพร่องมาก่อน ทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อต่างๆ ที่เข้าสู่ร่างกายได้จนมีการติดเชื้อที่รุนแรงมากขึ้น ต่อมาเกิดการกระตุ้น lymphoid-

ตารางที่ 1 Diseases associated HPS

Associated Disease	Chinese ^{9,62}	Japanese ¹⁸	Caucasian ³
	83 Cases	21 Cases	23 Cases
	% of case		
Malignant lymphoma	40 - 65.1	48	13
Other malignancy			14
Infection	11.6 - 40	52	78
EBV	25.6	20	9
Bacteria	NA	24%	NA
Protozoa	NA	NA	NA
Fungus	NA	10%	NA
Mortality rate	45	NA	26

NA = not available

histiocytic cells อย่างมากมาย ทำให้มีการหลั่ง cytokines หลายชนิด ที่มีรายงานไว้คือ IL1, sIL₂R, IL6, IFN α , INF γ , prostaglandin และ M-CSF¹⁹⁻²² สารเหล่านี้มีฤทธิ์ทำลาย endothelial cell ของผนังหลอดเลือด ทำให้มีการไหลเวียนล้มเหลว shock, hypercoagulability, DIC และในที่สุดมี multiorgan failure และผู้ป่วยถึงแก่กรรม

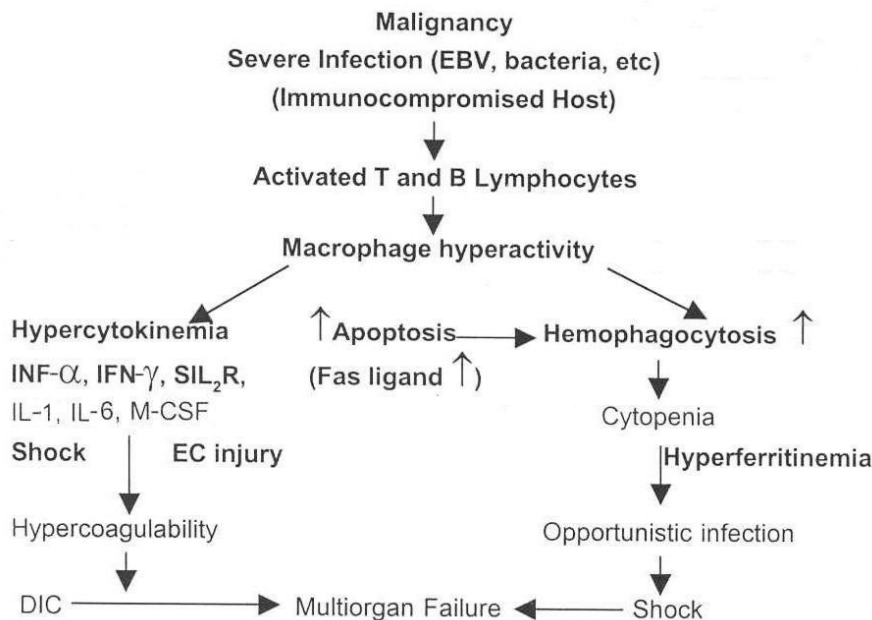
EBV นั้นมีบทบาทสำคัญในการจุลโรค T lymphocyte ทำให้มีการกระตุ้น histiocyte ต่อมา interaction ระหว่าง T lymphocyte และ histiocyte มีการหลั่ง cytokines ออกมาอย่างมากมาย⁶⁵ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า T lymphocyte ซึ่งถูกจุลโรคด้วย EBV จะกระตุ้น monocyte ใน culture ทำให้เกิด phagocytosis และมีการหลั่ง TNF- α , INF- γ และ IL-1 เกิดขึ้น มีการกระตุ้น TNF- α gene ต่อมา transcription ของ TNF- α เกิดขึ้นใน T และ B lymphocytes ที่ถูกจุลโรคด้วย EBV (57% และ 40% ของ T และ B lym-

phocytes ที่ถูกจุลโรคด้วย EBV) สำหรับ transcription ของ IFN γ นั้นพบเสมอใน T lymphocyte ที่ถูกจุลโรคด้วย EBV ปฏิกริยาการหลั่ง TNF- α , INF- γ และ IL-1 นั้นสามารถหยุดยั้งได้โดยการ culture กับ anti TNF- α และ anti IFN- γ ^{66,67} นอกจากนั้นยังพบว่ามีการกระตุ้น Fas ligand ทำให้มีการตายของเซลล์เม็ดเลือด (apoptosis) เกิดขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้น histiocyte และมี hemophagocytosis มากขึ้น²² (แผนภูมิที่ 1)

Prognosis

กลุ่มโรคนี้มีการพยากรณ์โรคที่เลว มีอัตราการตายสูงมาก ที่มีรายงานไว้ อัตราตายสูงมากในเด็กถึง 70%⁶³ สำหรับในผู้ใหญ่ก็ใกล้เคียงกัน ทั้งนี้เพราะกลุ่มอาการนี้มักมีการดำเนินของโรคที่รวดเร็วและรุนแรง ทำให้เกิดพยาธิสภาพตามอวัยวะที่สำคัญจนเกิด multiorgan failure และ DIC ซึ่งเมื่อถึงระยะนี้ผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมเกือบทุกราย มีผู้พยายามศึกษาถึง prognostic factors เพื่อจะได้ให้ทราบความรุนแรงของโรคและให้การรักษาย่างเต็มที่

แผนภูมิที่ 1 Pathogenesis of hemophagocytic syndrome



ที่ตั้งแต่ระยะต้น^{18-22,65,68,69} prognostic factors ดังกล่าว มีดังนี้ คือ

1. อายุ ถ้าอายุมากกว่า 30 ปี ไม่ดี
2. Severe pancytopenia : anemia, thrombocytopenia, granulocytopenia
3. Abnormal lymphoid cells ในเลือด มักจะเกิดจาก malignant lymphoma
4. Severe liver failure : bilirubin สูงมากเกิน 10 mg/dL, enzyme SGPT >1,000 U/L, alkaline phosphatase >1,000 U/L, albumin ต่ำกว่า 2.5 g/dL
5. Multiorgan failure โดยเฉพาะ lung, heart, kidney และ brain
6. DIC และ bleeding
7. Serum ferritin สูงเกิน 500 ng/mL, B2 - microglobulin มากกว่า 3 μ g/mL
8. Serum cytokine สูงมาก ได้แก่ IFN- γ , TNF- α , IL-2

Malignant lymphoma associated hemophagocytic syndrome (MLHPS)

cytic syndrome (MLHPS)

โรคนี้เดิมได้รับชื่อว่า histiocytic medullary reticulosis (HMR), Robb-Smith⁷⁰ รายงานไว้ในปี ค.ศ. 1939 ต่อมา Rappaport ในปี ค.ศ. 1966 ได้เปลี่ยนชื่อเป็น malignant histiocytosis⁷¹ โดยให้คำอธิบายว่าโรคนี้เป็น malignant proliferation ของ histiocyte ตัวอ่อนในหลายระยะ ในระยะหลังตั้งแต่ปี 1985 ได้มีการศึกษาต้นกำเนิดของเซลล์มะเร็งดังกล่าว ปรากฏว่ามี histiocytes แต่เป็น lymphoid cells เกือบทั้งหมด⁷²⁻⁷⁷ ที่มีรายงานไว้ว่าเป็น histiocyte นั้นมีน้อยมาก^{76,77} การค้นพบดังกล่าวได้เปลี่ยนความเข้าใจแต่ดั้งเดิมในเรื่องต้นกำเนิดของเซลล์มะเร็งในโรคนี้ ในระยะหลังนี้จึงได้มีการให้ชื่อว่าเป็น pleomorphic large cell lymphoma และเนื่องจากโรคในกลุ่มนี้มีลักษณะสำคัญคือเกิดร่วมกับ hemophagocytic syndrome ในปัจจุบันจึงได้รับชื่อว่า malignant lymphoma associated hemophagocytic syndrome

Epidemiology

โรคนี้เป็นโรคที่พบน้อยมากในคนขาว จนถึงปัจจุบัน

มีรายงานไว้ประมาณ 200 ราย ที่มีรายงานไว้ในระยะหลัง จากปี ค.ศ. 1990 มี 2 series series แรกรายงานในปี ค.ศ. 1990 พบ 9 รายในระยะเวลา 14 ปี⁷⁸ และ series ที่สองพบ 11 รายในระยะ 6 ปี⁷⁹ สำหรับในคนเอเชีย มีรายงานไว้ทุกเชื้อชาติ ทั้งคนจีน ไต้หวัน ญี่ปุ่น เกาหลี และคนไทย^{9,18,29,67,75,80} สำหรับในประเทศไทยแพทย์หญิง ทัศนอมศรี และคณะ รายงานจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบ 35 รายจากผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma 175 รายในระยะ 5 ปี⁷⁵ ต่อมานายแพทย์ธานินทร์ และคณะ ได้รายงานไว้อีก 67 ราย ในระยะเวลา 6 ปี จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁸⁰ สำหรับอายุของผู้ป่วยนั้นในคนขาวพบเฉลี่ยประมาณ 30-40 ปี⁸¹⁻⁸³ ในคนเอเชียโดยเฉพาะในประเทศไทย อายุค่อนข้างน้อยกว่าคนขาว โดยเฉลี่ยพบอายุประมาณ 20-30 ปี^{75,80,84,96} นอกจากนี้ญี่ปุ่นซึ่งรายงานไว้ในปี ค.ศ. 1999 จากผู้ป่วย 142 ราย พบอายุเฉลี่ยประมาณ 49 ปี⁸⁶

Manifestations แบ่งออกเป็น 2 เรื่องใหญ่ๆ คือ

1. Clinical manifestations
2. Laboratory manifestations

Clinical manifestations^{75,77-83,86-96}

อาการทางคลินิกของ MLHPS นั้นเกิดจากการแพร่กระจายของ malignant cells ไปตามอวัยวะต่างๆ ซึ่งมักเป็น hematogenous spread อวัยวะซึ่งเซลล์มะเร็งกระจายไปนั้นเกิดขึ้นได้ทุกอวัยวะ ทั้ง nodal และ extranodal ที่พบมากคือในไขกระดูก ตับ ม้าม ต่อม้ำเหลือง รองลงมาได้แก่ ทางเดินอาหาร สมอง ปอด และอื่นๆ สรุปอาการตามระบบต่างๆ ได้ดังนี้คือ

1. อาการไข้ มักเกิดขึ้นรวดเร็วในระยะเวลาเพียง 1-2 สัปดาห์ ในระยะแรกอาจเป็นไข้ต่ำๆ แต่ต่อมาจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วถึง 39-40 °C อาการไข้นี้พบได้มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด

2. ม้ามโต พบประมาณร้อยละ 40-70 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในบางรายงานให้ไว้สูงถึงร้อยละ 100^{77,85} ขนาดของม้ามมักจะไม่ได้มากโดยทั่วไปจะไม่เกิน 10 เซนติเมตร

พบในระยะเวลาหลังมีไข้ประมาณ 1-2 สัปดาห์ ในกรณีที่มีม้ามโตเร็วและใหญ่มากจะทำให้มีอาการปวดท้องได้ โดยทั่วไปม้ามที่โตใน MH ส่วนใหญ่จะเกิดร่วมกับอาการแสดงทางคลินิกอื่นๆ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าอาจเกิดแบบเรื้อรังและเกิดนำหน้าอาการแสดงทางระบบอื่นๆ มาก่อนเป็นเวลานานถึง 10 เดือน ต่อมาเมื่อโรคมีการแพร่กระจายไปมักจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางระบบเลือดตามมาเช่นเกิด pancytopenia ชัดเจน และมีพยาธิสภาพที่ไขกระดูกร่วมด้วย สำหรับในผู้ป่วยกลุ่มนี้เชื่อว่าเป็น primary splenic MLHPS มาก่อน และต่อมาจึงมีการกระจายของโรคภายหลัง⁸⁸

3. ตับโต พบประมาณร้อยละ 60-70 ขนาดของตับอาจโตได้มากๆ เกิน 10 เซนติเมตร และโตได้อย่างรวดเร็วจนทำให้มีอาการเจ็บและแน่นที่บริเวณชายโครงขวาได้ ระยะเวลาที่ตับโตใกล้เคียงกับระยะเวลาที่มีไข้และม้ามโต

4. ต่อม้ำเหลืองโต พบประมาณร้อยละ 60-70 ขนาดของต่อม้ำเหลืองโดยทั่วไปไม่ใหญ่มากประมาณ 3 x 4 เซนติเมตร ต่อม้ำเหลืองที่ตรวจพบมักจะเป็น superficial สำหรับในช่องท้องมักจะพบว่าโตจากการตรวจพิเศษ เช่นการทำ computerized tomogram ส่วนใน mediastinum มีรายงานไว้แต่พบค่อนข้างน้อย ระยะเวลาที่ต่อม้ำเหลืองโตจะใกล้เคียงกับตับม้ามโต

5. อาการเหลือง เกิดได้ค่อนข้างรวดเร็วประมาณ 2 สัปดาห์ หลังจากมีไข้ สาเหตุของอาการเหลืองส่วนหนึ่งเกิดจาก hemolysis ซึ่งมักจะเหลืองไม่มาก ในกรณีที่เหลืองจัดมักจะเกิดพยาธิสภาพที่ตับ จึงตรวจพบการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของตับร่วมด้วย สำหรับกรณีที่เกิดจากพยาธิสภาพของตับ และมีอาการเหลืองจัดมักมีการพยากรณ์โรคไม่ดีและเกิดในระยะสุดท้ายของโรค^{75,85}

6. พยาธิสภาพอวัยวะอื่นๆ ซึ่งเป็น extranodal พบได้ดังนี้คือ

6.1 ระบบทางเดินอาหาร ที่มีรายงานไว้พบประมาณร้อยละ 36-40^{75,83} พยาธิสภาพที่เกิดมีรายงานไว้ทั้งในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ ที่พบมาก

คือที่ลำไส้เล็กทั้งส่วนต้นและส่วนปลาย^{89,90} และมักจะมี การแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องร่วมด้วย อาการที่พบมีตั้งแต่ diarrhea เลือดออกจากกระเพาะ อาหารหรือลำไส้ ปวดท้องตลอดจน malabsorption¹² อาการเลือดออกอาจตรวจพบตั้งแต่ระยะต้นหรือระยะสุดท้าย ในกรณีที่มีเลือดออกมากการพยากรณ์โรคไม่ดี มัก จะพบในระยะสุดท้ายของโรค^{75,90}

6.2 ปอด พบ infiltration ที่เนื้อปอด อาจเป็น ข้างเดียว หรือ ทั้งสองข้างส่วนใหญ่เป็น diffuse infiltration ที่พบเป็น nodule มีน้อย อาจพบเป็น pleural effusion ได้ ในรายที่มีพยาธิสภาพมากๆ จะมีอาการรุนแรงถึงหอบเหนื่อยได้ ที่มีรายงานไว้พบประมาณร้อยละ 20-30^{77,82,83} สำหรับ effusion มีรายงานไว้สูงถึงร้อยละ 36⁸⁷

6.3 ผิวหนัง พบเป็นก้อนที่ผิวหนัง เช่น pan-

niculitis ร้อยละ 10-20^{77,81-83,91-93,93a} โดยทั่วไปจะพบ ร่วมกับพยาธิสภาพที่อวัยวะอื่นๆ เช่น ม้าม ตับ และต่อมน้ำเหลือง อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าอาจเกิดเฉพาะที่และ เกิดเป็นเวลานานก่อนจะมีพยาธิสภาพที่อวัยวะอื่นๆ สำหรับในกลุ่มนี้มีรายงานไว้ว่า survival นานได้ตั้งแต่ 10-78 เดือน เชื่อว่าเกิดขึ้นที่ผิวหนังก่อน⁹⁴

6.4 ระบบประสาทส่วนกลาง มีรายงานไว้ประมาณร้อยละ 18-34^{75,77,81} แต่บางรายงานไม่พบเลย พยาธิสภาพที่เกิดมักจะอยู่ในสมอง มีอาการได้ตั้งแต่ ชี้นชัก จนถึง coma นอกจากนั้นมียาว่าทำให้เกิด cord compression ได้⁹⁵

6.5 พยาธิสภาพที่ระบบอื่นๆ ที่มีรายงานไว้พบได้บ้าง เช่นที่ upper airway บริเวณ sinus และกระดูก^{96, 96a} สำหรับพยาธิสภาพที่ไตและเกิดอาการ renal failure บางรายงานให้ไว้สูงถึงร้อยละ 30⁸³ แต่บางรายงานพบ

ตารางที่ 2 อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย malignant lymphoma associated HPS

Manifestations	% of Abnormality	
	Caucasian ^{77,81-83,97}	Thai ^{75,80}
Fever	90	91-100
Hepatomegaly	60-70	70-75
Lymphadenopathy	60-70	39-66
Superficial	-	66
Deep	-	6-26
Splenomegaly	40-70	37-52
Jaundice	20-40	22-45
Bleeding	-	12-37
Lung abnormalities	20-30	27-45
Gastrointestinal tract	36-40	42
CNS	18-25	9-34
Skin	10-20	6-10
Upper air way	17	2-6
Soft tissue mass	12-17	-
Renal failure	30	11

เพียงร้อยละ 11⁷⁵ ส่วนใหญ่ไม่พบอาการเลยในรายที่มีชีวิตอยู่ ทางตามีรายงานว่าเกิด uveitis ได้ แต่พบน้อยมาก ทั้งหมดมีรายงานไว้เพียง 3 รายเท่านั้น⁹⁷ นอกจากนี้มีรายงานว่าเกิด primary ที่ orbit เป็นอาการนำหน้ามาก่อน HPS^{97a} (ตารางที่ 2)

Laboratory Manifestations

ที่ผิดปกติพบชัดเจนมี 4 ระบบ คือ

1. Hematologic manifestation
2. Liver failure
3. Hypercytokinemia
4. Cytogenetic abnormality

Hematologic manifestation^{75,77,80,84,85,98,99} ที่เห็นชัดเจนและช่วยในการวินิจฉัยคือ

1. Cytopenia เกือบร้อยละ 100 จะพบว่ามี cytopenia ของระบบใดระบบหนึ่ง สำหรับ anemia พบประมาณร้อยละ 60-90 ลักษณะของ anemia มักเป็น normochromic normocytic เกิดรวดเร็วตั้งแต่ 2 สัปดาห์แรกหลังจากมีไข้ และมักจะ progress เร็ว กลไกของ anemia ส่วนใหญ่เกิดจาก hemolysis เนื่องจากมี erythrophagocytosis ในบางรายอาจเกิด autoimmune hemolytic anemia ร่วมด้วย

Leukopenia พบได้ประมาณร้อยละ 50-60 ที่มี severe neutropenia (neutrophil ต่ำกว่า $1,000/\text{mm}^3$) มีรายงานไว้ร้อยละ 27⁷⁵ เซลล์ส่วนใหญ่จะเป็น neutrophil แต่ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะพบเซลล์อ่อน ซึ่งมีลักษณะคล้าย monocytoid หรือ activated lymphoid cells ในเลือดเมื่อตรวจดูโดยใช้ buffy coat smear จะพบเซลล์อ่อนดังกล่าวชัดเจนขึ้น

Thrombocytopenia พบได้ประมาณร้อยละ 40-70 ของผู้ป่วยทั้งหมด บางรายงานให้ไว้สูงถึงร้อยละ 90^{84, 77}

Pancytopenia มีรายงานไว้ประมาณร้อยละ 40-70 แต่บางรายงานให้ไว้สูงถึงร้อยละ 92⁷⁷

2. การตรวจไขกระดูก ลักษณะพยาธิสภาพที่สำคัญ

ในไขกระดูกของผู้ป่วย MLHPS นั้น ได้แก่การตรวจพบเซลล์อ่อนซึ่งมีลักษณะ pleomorphic ทั้งขนาดและรูปร่าง พบกระจายทั่วไปในไขกระดูก จำนวนเซลล์ดังกล่าวมีตั้งแต่ร้อยละ 15 บางรายมากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนั้นยังพบ histiocyte ตัวแก่ ซึ่งกินเม็ดเลือดทุกชนิดเท่าที่มีผู้ศึกษาไว้ความผิดปกติดังกล่าวทั้ง 2 ประการพบในผู้ป่วยได้มากถึงประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยทั้งหมด^{75,80,82} เซลล์ข้างเคียงซึ่งอาจจะพบร่วมด้วยได้แก่ plasma cells และ eosinophil พบได้ประปรายทั่วไป ส่วนใหญ่ไขกระดูกจะมี cellularity เพิ่มขึ้น และ megakaryocyte จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

3. Coombs' test มีรายงานไว้พบประมาณร้อยละ 3-25⁸⁴ สำหรับผู้ป่วยไทยที่มีรายงานไว้สูงถึงร้อยละ 51⁷⁵

4. Coagulopathy เกิดจากกลไก 2 ประการที่พบบ่อยมากคือจากภาวะตับเสีย ในกรณีรุนแรงจะมี bleeding ได้มากๆ และมักจะถึงแก่กรรม⁷⁵ นอกจากนั้นเกิดจากภาวะ disseminated intravascular coagulation, circulating anticoagulant และ hyperfibrinolysis^{75,97}

การเสื่อมหน้าที่ของตับ^{75,81,83,77,100} ประมาณ 2/3 ของผู้ป่วยมักมีความผิดปกติในหน้าที่ของตับตั้งแต่ระยะต้นของโรค ลักษณะที่ผิดปกติจะตรวจพบ liver enzyme สูงขึ้น ส่วนใหญ่มักจะมากกว่าปกติประมาณ 2-3 เท่า แต่บางราย SGPT และ SGOT อาจสูงได้มากถึง 1,000 U/L สำหรับ alkaline phosphatase จะสูงกว่าปกติประมาณ 2 เท่าเช่นเดียวกัน นอกจากรายที่มีการดำเนินของโรครุนแรงอาจตรวจพบสูงมากกว่าปกติถึง 5-6 เท่า การเปลี่ยนแปลงทาง bilirubin ก็เช่นเดียวกันส่วนใหญ่มักจะสูงไม่มาก ประมาณ 2 เท่าของปกติ แต่ในระยะที่ตับเสียมากๆ จะสูงกว่าปกติเกิน 4-5 เท่า ระดับของ albumin ในเลือดมักจะต่ำกว่า 3 mg/dL พบประมาณ 1/3 ของผู้ป่วย⁷⁵ ความผิดปกติต่างๆ ที่ได้กล่าวมานี้จะเล็กน้อยและรวดเร็วเพียงไรขึ้นกับความรุนแรงของโรค ในกรณีที่ให้การรักษาล่วงแล้วขึ้นจะบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่

ตารางที่ 3 Laboratory manifestations of MLHPS

Manifestations	% of Abnormalities	
	Caucasian ^{77,81,83,87}	Thai ⁷⁵
Anemia (Hct < 30%)	66-100	85
PMN < 2,500/mm ³	38-60	65
Platelets < 150,000/ mm ³	38-70	66
Immature cells in blood > 15%	10-80	51
Coombs' positive	3-30	51
Albumin < 3 g/dL	-	56
Total bilirubin > 4 mg/dL	20	54
Alkaline phosphatase > 2 fold	50	65
SGOT > 100 units/L	50	65
SGPT > 100 units/L	50	80
Bone marrow abnormalities		
Blast > 15%	75-92	83
Hemophagocytosis	NA	74

MLHPS = Malignant lymphoma associated hemophagocytic syndrome

NA = not available

ดี แต่ถ้าไม่ดีขึ้นและ progress รวดเร็วผู้ป่วยมักถึงแก่กรรม⁷⁵ (ตารางที่ 3)

การหลั่งสาร cytokines และสารอื่นๆ^{19-23,101-103} พบว่ามีระดับ cytokines หลายตัวเพิ่มขึ้นในเลือด เช่น TNF- α , IL-1, IL-6, INF- γ , M-CSF¹⁰¹⁻¹⁰³ ระดับของ cytokines ที่ขึ้นสูงบ่งบอกความรุนแรงของโรคโดยเฉพาะ IFN- γ ส่วน TNF- α , IL-1 นั้นมีรายงานว่าขึ้นได้ประมาณ 20-60 เท่า^{68,101-103} สำหรับ ferritin จะมีระดับสูงขึ้นจากการถูกทำลายของเม็ดเลือดแดง (erythrophagocytosis) มีรายงานว่าสูงได้ถึง 10 เท่า และมีความเกี่ยวข้องกับ prognosis เช่นเดียวกัน⁶⁸

Cytogenetic ที่มีรายงานไว้ระยะหลังเป็น complex abnormality ซึ่งบอก prognosis ที่เลวส่วนใหญ่คนไข้จะถึงแก่กรรม^{101,102,104} นอกจากนั้นมีรายงานพบว่าพบเป็น t(2;5) (p23;q35) ซึ่งเป็นลักษณะของ K1 lymphoma¹⁰⁵,

¹⁰⁶ บางรายงานพบเป็น 17p⁺ ซึ่งมี break point ที่ p13 (17p13) และในสมัยหนึ่งเข้าใจว่าเป็นลักษณะเฉพาะของกลุ่มโรค 'so called MH' หรือ malignant lymphoma associated hemophagocytic syndrome ในปัจจุบัน¹⁰⁷

การดำเนินของโรค

จากรายงานของ Scott, Robb-Smith และผู้อื่น ในระยะแรกนั้นปรากฏว่า มีการดำเนินของโรครวดเร็วและรุนแรงจนผู้ป่วยส่วนใหญ่จะถึงแก่กรรมในระยะเวลาอันสั้น ภายใน 1-2 เดือน อย่างไรก็ตามในรายงานต่อมาโดยเฉพาะเมื่อนำเอากลุ่มโรค "malignant histiocytosis" ตาม criteria ของ Rappaport มาใช้ (ปัจจุบันคือ malignant lymphoma associated HPS หรือ MLHPS) ปรากฏว่าการดำเนินของโรคในผู้ป่วย ดังกล่าวนั้นมีทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง จากรายงานในต่างประเทศ

75,80-85,87-88,78,79 รวมทั้งที่มีการศึกษาไว้ในผู้ป่วยไทย โดยแพทย์หญิงธนอมศรี ศรีชัยกุล และคณะ⁷⁵ และนายแพทย์ธานินทร์ อินทร์กำจรชัย⁸⁰ พบว่าผู้ป่วยโรคนี้มีการดำเนินของโรคแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่เป็นอย่างเฉียบพลัน และมี survival สั้นกว่า 3 เดือน

2. กลุ่มที่มีการดำเนินของโรคเรื้อรัง สนองต่อการรักษาและมี survival เกิน 6 เดือน

กลุ่มที่เป็นอย่างเฉียบพลัน (acute MLHPS)

กลุ่มนี้มีจำนวนประมาณ 2/3 ของผู้ป่วยทั้งหมด มีอาการนำหน้ามาก่อนให้การวินิจฉัยสั้นประมาณ 1 เดือน⁷⁵ มักจะมีไข้หน้าผากประมาณ 1 สัปดาห์ โดยมีอาการคล้าย viral infection อาจมีท้องเสียร่วมด้วย ต่อมาไข้จะสูงขึ้น มีต่อมน้ำเหลืองและตับ ม้ามโต ตับและม้ามอาจโตได้รวดเร็วภายในเวลา 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมักมีอาการเหลืองตั้งแต่ระยะแรกเริ่มและมักจะเหลืองจัดภายในระยะเวลารวดเร็ว มีการเสื่อมหน้าที่ของตับชัดเจนมาก เช่น ระดับ enzyme alkaline phosphatase จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วร่วมกับระดับของ albumin ที่ต่ำลง มีการเปลี่ยนแปลงทาง coagulation เนื่องจากตับเสียหน้าที่โดยอาจมี disseminated intravascular coagulation หรือ circulating anticoagulant ร่วมด้วย ทางเลือดจะตรวจพบ cytopenia ทั้ง anemia, granulocytopenia และ thrombocytopenia ซึ่งเกิดรวดเร็วและรุนแรง จนทำให้มีอาการซีดชัดเจน มีการติดเชื้อง่ายเนื่องจาก PMN ต่ำ และมี bleeding เนื่องจากเกร็ดเลือดต่ำ หรือ coagulopathy นอกจากนั้นจะมีความผิดปกติสภาพของอวัยวะอื่นที่สำคัญเกิดขึ้นในระยะเวลาอันสั้น ที่พบมากได้แก่ พยาธิสภาพในระบบทางเดินอาหาร ปอด และสมอง สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่สนองต่อการรักษาใดๆ ทั้งสิ้น ทำให้ถึงแก่กรรมอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเพียง 1-2 เดือน สาเหตุที่ถึงแก่กรรม มักเกิดจากภาวะติดเชื้อรุนแรง อาการเลือดออกจากอวัยวะสำคัญ เช่น จากสมองและระบบทางเดินอาหาร^{75,90} ภาวะระบบ

หายใจล้มเหลวได้แก่ adult respiratory distress syndrome และภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น จากการตรวจศพจะพบพยาธิสภาพกระจายไปตามอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย

กลุ่มที่เป็นเรื้อรัง (chronic MLHPS)

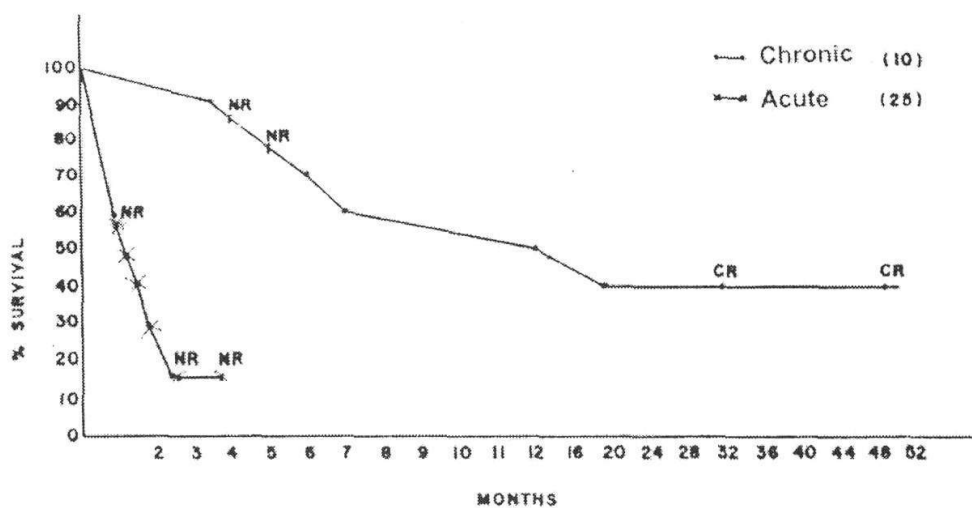
กลุ่มนี้มีจำนวนประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยทั้งหมด มักจะมีลักษณะอาการทางคลินิกค่อนข้างช้า ระยะเวลาดั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงให้การวินิจฉัยโดยเฉลี่ยประมาณ 1.9 เดือนผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 จะมีไข้ อาจเป็นไข้ต่ำๆ ในระยะแรก ต่อมาไข้สูงขึ้นได้ ระยะที่ไข้มีมากจะนานเกิน 4 สัปดาห์ มีลักษณะที่เด่นชัดคือ มี organomegaly เช่น ตับ ม้ามและต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่ากลุ่ม acute โดยต่อมน้ำเหลืองนั้นนอกจากจะตรวจพบภายนอกแล้วยังตรวจพบในช่องท้องและทรวงอกด้วย สำหรับใน mediastinum นั้นรายงานใน series ผู้ป่วยเด็ก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิดเรื้อรังว่าได้ถึงร้อยละ 55 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁸⁷ และบางรายโตมากจนเกิด superior vena caval syndrome ได้ อวัยวะอื่นที่พบบ่อยรองลงมาคือ ผิวหนัง^{82,87,94} โดยอาจเริ่มด้วยก้อน nodules เล็กๆ ที่ผิวหนังนานถึง 10-18 เดือนก่อนจะมีการแพร่กระจายไปที่อื่น สำหรับกลุ่ม chronic ที่มีพยาธิสภาพเฉพาะที่ผิวหนังนั้นมีรายงานไว้ในเด็กและผู้ใหญ่^{187,94}

ลักษณะแตกต่างที่สำคัญระหว่าง acute และ chronic นั้นมีเด่นชัดอยู่ 3 ประการคือ

1. การตรวจทางเลือด มักพบ pancytopenia รุนแรงกว่าใน acute และอุบัติการณ์ของการพบ immature cells ในเลือดของผู้ป่วย acute จะสูงมากกว่า chronic
2. การเสียหน้าที่ของตับ ในกลุ่ม acute จะรุนแรงกว่าและพบตั้งแต่ในระยะแรก สำหรับใน chronic อาจพบได้แต่พบในระยะสุดท้ายของโรค
3. Extranodal organ involvement ที่สำคัญคือสมอง ทางเดินอาหาร ปอด และไต จะพบใน acute ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค สำหรับใน chronic นั้นไม่ค่อยพบมักจะเป็นที่ผิวหนังมากกว่า

ตารางที่ 4 Major presenting manifestations of acute and chronic MLHPS⁷⁵

Manifestations	Acute	Chronic
Onset of disease to diagnosis (months)	1.1	1.9
Survival from diagnosis (months)	1.25	14.2
Manifestations (% of abnormal cases)		
Deep jaundice	36	0
Bleeding	44	18
Lung	48	27
Gastrointestinal tract	48	0
Central nervous system	28	0
Renal failure	16	0
Skin	0	17
PMN < 1,000/mm ³	32	10
Platelets < 100,000/mm ³	56	10
Immature cells in blood > 5%	56	20
Albumin < 3 g/dL	44	10
Bilirubin > 4 mg/dL	20	0
Alkaline phasphatase > 500 U/L	14	0
SCOT/SGPT > 1,000/L	8/4	0/0



รูปที่ 2 แสดง survival ของผู้ป่วย MLHPS เปรียบเทียบกลุ่ม acute และ chronic 35 ราย⁷⁵

สำหรับ อายุ เพศ ความผิดปกติทางไขกระดูก ตลอดจนลักษณะของ histopathology ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างกันในระหว่าง acute และ chronic (ตารางที่ 4 และรูปที่ 2)

การวินิจฉัย MLHPS

1. ลักษณะทางคลินิก ซึ่งชัดเจนมากในกลุ่มที่เป็น acute อย่างไรก็ดี ต้องแยกจากภาวะ hemophagocytic syndrome ซึ่งมีสาเหตุจากการติดเชื้อ เช่น ติดเชื้อ EBV (fatal infectious mononucleosis) เชื้อ bacteria ที่รุนแรง และ parasitic infection เช่น malaria เป็นต้น

สำหรับในกลุ่ม chronic ลักษณะทางคลินิกมักจะคล้ายคลึงกับ malignant lymphoma โดยทั่วไป ซึ่งแยกจากกันยากมักต้องอาศัยการตรวจไขกระดูกดูเซลล์มะเร็งซึ่งมีลักษณะจำเพาะ และดู histopathology จากอวัยวะต่างๆ ด้วย

2. ตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีลักษณะสำคัญคือ

- 2.1 Pancytopenia
- 2.2 การตรวจพบเซลล์อ่อน คล้าย monocytoid หรือ activated lymphoid cells ในเลือด
- 2.3 การตรวจพบ malignant cells ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือมี heterogeneity และ pleomorphism มากในไขกระดูก หรือในต่อมน้ำเหลือง และมักพบ hemophagocytosis ร่วมด้วย
- 2.4 มี early hepatic derangement
- 2.5 มีลักษณะเฉพาะของ histopathology ในต่อมน้ำเหลือง ม้าม และอวัยวะอื่นๆ เท่าที่มีผู้ศึกษาไว้ การวินิจฉัย MLHPS โดยการตรวจจากอวัยวะต่างๆ ได้ผลใกล้เคียงกัน กล่าวคือ จากไขกระดูก 74-90%^{75,80} จากต่อมน้ำเหลือง 85-86%^{75,80} สำหรับจากตับพบน้อยลงคือ 40%⁸⁰

Cytology and histopathology of MLHPS

ลักษณะทาง cytology ของเซลล์ในผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น MLHPS นั้นมีลักษณะเฉพาะ กล่าวคือมี

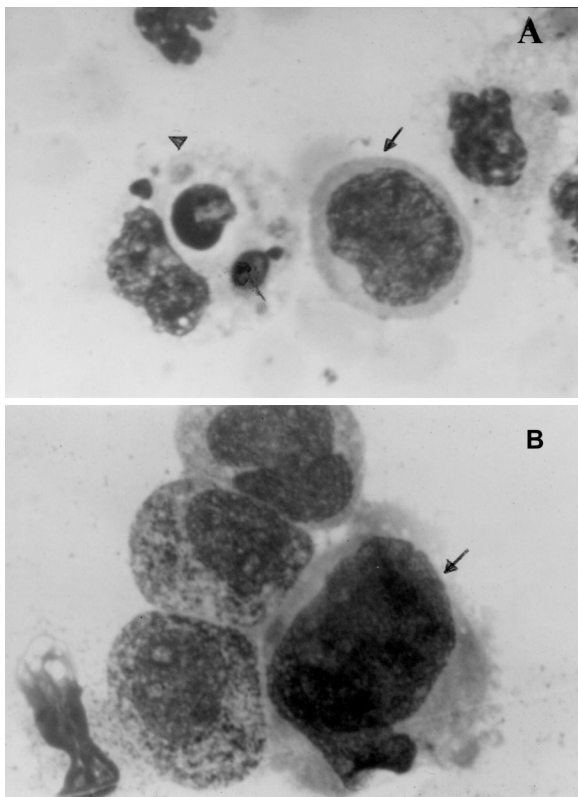
heterogeneity อย่างมากมาย ทั้งขนาดและรูปร่าง สำหรับขนาดนั้นแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ขนาดที่ใหญ่ประมาณ 1.5 เท่าของ small lymphocytes จนถึงเซลล์โตเกือบเท่า Reed-Sternberg cell ในนิวเคลียสจะมี chromatin ละเอียดเป็นตาข่าย มี nucleoli หลายอัน เห็นได้ชัดเจน มี cytoplasm ตั้งแต่น้อยจนถึงมากติดสีน้ำเงินเข้ม ส่วนใหญ่ไม่มี granules เซลล์บางตัวจะมี nucleus ตั้งแต่ 2 lobes ขึ้นไป ลักษณะคล้ายคลึงกับ Reed-Sternberg cell สำหรับ malignant cells ดังกล่าวนี้อาจพบกระจายตัวไปในไขกระดูกมีจำนวนตั้งแต่ร้อยละ 15 จนถึงร้อยละ 80 เมื่อดูจาก lymph node imprint จะพบเซลล์ดังกล่าวเป็นจำนวนมาก โดยอาจมี back ground เป็น small lymphocytes เหลือตกค้างอยู่ อาจมี plasma cells ปะปนบ้างจาก lymph node imprint (รูปที่ 3)

ลักษณะทาง histopathology^{72,73} ที่มียารงานไว้มีลักษณะสำคัญคือ

1. Malignant cells มีลักษณะ pleomorphic มาก เช่นเดียวกับที่เห็นจาก smear
2. Malignant cells จะ infiltrate ในต่อมน้ำเหลืองเป็น diffuse pattern พบเฉพาะบริเวณ paracortical และบริเวณ sinusoidal ในกรณีที่มีการทำลายโครงสร้างมากจะทำให้โครงสร้างต่อมน้ำเหลืองเสียไป ทำให้ไม่สามารถตรวจพบ lymphoid follicle แต่ในบางรายอาจมี preserve ของ lymphoid follicle เหลืออยู่บ้างได้
3. Malignant cells ใน spleen จะ infiltrate อยู่ในบริเวณ red pulp เป็นส่วนใหญ่ ไม่ค่อยมีพยาธิสภาพใน white pulp
4. พบ hemophagocytosis โดย histiocyte ตัวแก่ในไขกระดูกและต่อมน้ำเหลืองเป็นจำนวนมาก

Immunophenotype แบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ

1. T-MLHPS (รวมทั้ง T/NK - MLHPS ด้วย)
2. B-MLHPS



รูปที่ 3 แสดงเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกของ MLHPS **A:** hemophagocytosis และ เซลล์มะเร็งระยะ immunoblast ; **B** เซลล์มะเร็ง มีขนาดใหญ่และมี pleomorphism
ลูกศร → = เซลล์มะเร็ง ; ▼ = hemophagocytic cell

อุบัติการณ์ของ T และ B MLHPS นั้นแตกต่างกัน ในระยะแรกก่อนปี ค.ศ. 1997 มีรายงานเกี่ยวกับ T-MLHPS ค่อนข้างมาก และส่วนใหญ่เป็นรายงานในคนขาว^{72,73,74,110} ส่วนที่มีรายงานจากทางเอเซียนั้นมีบ้าง^{6,93,96,96a,109,111-112} ซึ่งในจำนวนนี้มักมีพยาธิสภาพที่ผิวหนังร่วมด้วย^{92,94} นอกจากนั้นเป็น NK/T lymphoma ซึ่งมีพยาธิสภาพที่ upper air way โดยเฉพาะคือ primary nasal lymphoma^{96,96a} สำหรับในประเทศไทยนายแพทย์ วิญญูและคณะได้รายงาน peripheral T cell lymphoma ซึ่งมี HPS ร่วมด้วยไว้ 15 ราย ในระยะ 7 ปี (1989-1995)¹¹² ในระยะหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 เริ่มมีรายงาน B-MLHPS มากขึ้นส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยทาง

เอเซีย^{100,101-104,113-120} สำหรับของ Takahashi และคณะ⁸⁶ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำ survey จากประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยทั้งหมด 142 ราย พบว่าเป็น B-MLHPS 68 ราย และ T/NK 64 ราย แสดงว่าอุบัติการณ์ของ B MLHPS ในคนเอเซียมีมากกว่าคนขาว ซึ่งมักจะพบ T-MLHPS มากกว่า

ความแตกต่างของ T และ B MLHPS

1. อายุ ใน B MLHPS จะมีอายุมากกว่า T MLHPS 163.5 ปี vs 49 ปี) (86)
2. อาการแสดงทางคลินิก ที่มีรายงานโดย Takahashi⁸⁶ ในผู้ป่วย 142 ราย พบว่า degree ของ cytopenia, coagulopathy การเสื่อมหน้าที่ของตับ โดยทั่วไปแล้วพบว่า T-MLHPS มีความรุนแรงกว่า B-MLHPS อย่างไรก็ตาม จากรายงานของต่างประเทศ และทางเอเซีย พบว่า ใน T-MLHPS นั้นยังมีผู้ป่วย 2 กลุ่ม ประมาณ 2/3 จะมีความรุนแรงมาก ส่วน 1/3 จะมีความรุนแรงน้อย (ดูใน acute และ chronic MLHPS) แม้ใน B cell ก็เช่นเดียวกัน^{73-75,79}
3. ต่อม้ำเหลือง ใน B-MLHPS พบว่า ส่วนใหญ่มีต่อม้ำเหลืองไม่โต ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรค^{100,104,114,119}
4. พยาธิสภาพที่โพรงจมูก จะพบมากกว่าใน T-MLHPS^{96,96a}
5. Intravascular lymphoma พบใน B-MLHPS มากกว่า T-MLHPS ทั่วไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่เลวและมี survival สั้นมาก^{101,103,113,120} สำหรับ T-MLHPS นั้นมีรายงานไว้ว่าเป็น angioinvasive เฉพาะใน nasal T/NK lymphoma เท่านั้น
6. Survival ที่รายงานไว้จากญี่ปุ่นซึ่งเป็น series ที่ใหญ่ที่สุดพบว่า survival ของ B-MLHPS ดีกว่า T-MLHPS (median survival 8 เดือน vs 2 เดือน)⁸⁶
7. EBV มีอุบัติการณ์แตกต่างกันมาก ปรากฏว่า T และ T/NK cell lymphoma พบมากกว่า B-MLHPS ถึงประมาณ 4-10 เท่า³³ สำหรับรายละเอียดเรื่อง EBV

ตารางที่ 5 อุบัติการณ์ของ EBV และ immunophenotype ในผู้ป่วย MLHPS

Immunophenotype	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	EBER ⊕	
		จำนวน	%
T cell ⁺	37	12	32.4
T/NK	40	33	82.5
B cell	63	5	7.9

กับ MLHPS นั้นจะกล่าวต่อไป

EBV ใน MLHPS

อุบัติการณ์ของ EBV ใน T-MLHPS นั้นพบมากกว่า B-MLHPS^{62,110-112,120,121} จากรายงานของ Wong และคณะ⁶² ได้ศึกษาไว้ในผู้ป่วยจีน 43 ราย และ review จากผู้ป่วยอีก 5 series รวมทั้งหมด 140 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของ EB virus ใน T/NK สูงที่สุด (82.5%) รองลงมาคือ T cell 32.4% ส่วนใน B cell พบเพียง 4.9% (ตารางที่ 5)

บทบาทของ EBV นั้นสามารถทำให้เกิด T-MLHPS ได้ ดังมีรายงานไว้ในทั้งในคน ซึ่งมี acute EBV หรือ chronic active EBV infection แล้วเกิดเป็น T-lymphoproliferative disorders ซึ่งมีลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับ T-MLHPS มาก¹²¹ และในสัตว์ทดลอง¹²² นอกจากนั้นการตรวจพบ EBV ใน T-NHL บ่งบอก prognosis ของโรค จากที่มีผู้ศึกษาผู้ป่วยที่ตรวจพบ EBV มี survival ในราย 7 ปี เพียง 14% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มี EBV มี survival 33% ในระยะ 7 ปี¹²³

Prognosis

สำหรับ MLHPS นั้นมีการพยากรณ์โรคที่เลว ผู้ป่วยประมาณ 60-70% จะถึงแก่กรรมภายใน 2 เดือน ส่วนประมาณ 30% จะมีชีวิตยืนยาวไปประมาณ 12 เดือน^{75,80} ปัจจัยที่กำหนด prognosis ของโรคนี้ มีดังต่อไปนี้คือ

1. Severe cytopenia โดยเฉพาะ pancytopenia และ immature cells ในเลือด และจำนวนเซลล์มะเร็งที่สูงเกิน 50% ในไขกระดูก^{75,80,83}

2. การเสื่อมหน้าที่ของตับรุนแรง เช่น albumin ต่ำกว่า 3 g/dL มี SGOT, SGPT สูงเกิน 1,000 U/L, alkalinephosphatase เกิน 1,000 units/L, มี coagulopathy^{75,80,83}

3. จำนวนอวัยวะที่สำคัญ (extranodal organs) ที่มีพยาธิสภาพ ได้แก่ สมอง ตับ ทางเดินอาหาร ไต และปอด^{75,83}

4. มี DIC และ bleeding^{75,83}

5. ระดับ cytokine ในเลือด และ ferritin สูงมาก^{68,100-103}

6. มี cytogenetic เป็น complex abnormality^{101,102,104}

7. Immunophenotype เป็นชนิด T-MLHPS⁸⁶

8. EBV ซึ่งพบใน T-MLHPS¹²³

การรักษา Hemophagocytic Syndrome^{27,124-140}

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า hemophagocytic syndrome นั้นเกิดขึ้นจากปัจจัยต้นเหตุ 2 ประการ คือ โรคต้นเหตุ ซึ่งอาจเป็นการติดเชื้อ หรือจากมะเร็ง และความผิดปกติทาง immune ซึ่งสนองตอบต่อโรคต้นเหตุอย่างผิดปกติ จนมีผลทำให้มีการหลั่ง cytokines และสารอื่นๆ ที่เป็นพิษต่อร่างกายจนเกิดพยาธิสภาพขึ้น จุดประสงค์ในการรักษา จึงมี 3 ประการใหญ่ คือ การรักษาต้นเหตุ และการปรับสภาพของภูมิคุ้มกันให้ปกติเพื่อลดระดับของ cytokines ลง และท้ายที่สุดคือการเปลี่ยน stem cells ในไขกระดูก อย่างไรก็ตามหัวใจสำคัญของการรักษา HPS นั้นคือการให้การวินิจฉัยได้เร็วและให้การรักษาอย่าง

เต็มที่ตั้งแต่นั้น ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตได้

การรักษาโรคติดเชื้อ ส่วนใหญ่คือโรคติดเชื้อ เช่น เชื้อแบคทีเรีย มีความจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะให้ได้ผลดีที่สุด โดยสามารถครอบคลุมเชื้อหลายอย่างให้ได้ในขณะเดียวกัน เพราะผู้ป่วยที่มี HPS นั้นเป็น immuno-compromised host อาจได้รับเชื้อหลายตัวในขณะเดียวกัน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแกรมลบ นอกจากนั้นอาจจะมี การติดเชื้ออื่นๆ แทรกซ้อนได้ด้วย สำหรับการรักษา EBV นั้น แม้จะมีรายงานว่า การใช้ acyclovir อาจไม่ค่อยได้ผล¹²⁴ แต่ก็มีรายงานว่า การใช้ cyclovir และ gancyclovir ได้ผลในบางราย^{4,125,126,127,133} อย่างไรก็ตาม ในรายงานที่รักษาด้วย acyclovir นั้นได้ใช้ prednisolone และ vinblastine ร่วมด้วย^{126,127,133} เนื่องจาก EBV เป็นสาเหตุสำคัญในการเกิด HPS ในคนเอเชีย จึงน่าจะมีการศึกษาผลของการใช้ anti-virus รักษา HPS ว่าได้ผลเพียงไร นอกจากนั้นในรายที่เป็นมะเร็งต้องรักษามะเร็งให้ได้ผลด้วย

การปรับสภาพภูมิคุ้มกันให้ปกติ (immunomodulator) ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ช่วยปรับสภาพภูมิคุ้มกันจากการรักษาต่างๆ ที่มีผู้รายงานไว้ ควรพิจารณาให้ตามขั้นตอนดังนี้ คือ

1. Pulse methyl prednisolone ในขนาด 1 g ต่อวัน เป็นเวลา 3-5 วัน ส่วนใหญ่มักจะใช้ร่วมกับยาอื่นๆ โดยเฉพาะ IV Ig

2. IV Ig เป็นการรักษาที่ได้ผลในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงมาก ควรใช้ตั้งแต่ระยะต้น จากรายงานซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 20 คน แนะนำให้เริ่มรักษาเมื่อ serum ferritin เพิ่มขึ้นถึง 10,000 ng/L ปรากฏว่าได้ผลดี มีอัตราการรอด 75%¹²⁷⁻¹³⁰ สำหรับผู้ป่วยบางรายนั้นได้ใช้ pulse methyl prednisolone ร่วมด้วย¹²⁷ และบางรายใช้ IFN (ร่วมด้วย) (129) ขนาดของ IV Ig ที่ใช้คือให้ 400 มก./กิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3-5 วัน และบางรายอาจต้อง maintain ต่อด้วย prednisolone ขนาดต่ำต่อไป¹²⁷ บางรายแนะนำให้ maintain ด้วย IV Ig เดือนละครั้ง เป็น

เวลา 8 เดือนในผู้ป่วยเด็ก¹²⁹

3. Cyclosporin A^{15,131-134} เป็นยาที่ได้ผล หลังจาก ที่ผู้ป่วยไม่สนองต่อการรักษาด้วย IV Ig รายงาน ส่วนใหญ่มักจะใช้ร่วมกับ IV Ig ขนาดของ cyclosporin A ที่มีผู้แนะนำให้ใช้คือ 3 มก./กิโลกรัม/วัน¹³¹ หรือ 6 มก./กิโลกรัม/วัน ในเด็ก²⁷ การใช้ cyclosporin A ช่วย ทำให้ระดับ cytokines ต่างๆ เช่น IL-6, IL-2, TNF ลดลงได้รวดเร็ว¹³⁵

4. Etoposide มีรายงานว่าได้ผลดี ส่วนใหญ่มัก จะใช้ในรายที่มีอาการรุนแรงมาก หลังจากให้ corticosteroids, acyclovir และ gamma globulin ไม่ได้ผล^{25,26,136} ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในเด็กแล้วแต่ regimen ประมาณ 50 มก./วัน สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในระยะ 2 สัปดาห์แรก และต่อไปสัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนกว่าจะได้ CR^{27,138}

5. การทำ plasma exchange ได้ประโยชน์เพราะ ลด cytokines ได้รวดเร็ว แต่มักจะใช้เป็นการรักษาร่วม กับ IV Ig และเคมีบำบัดอื่นๆ ที่มีรายงานไว้ว่าทำ plasma exchange หลังจากให้ corticosteroid แล้ว ได้ผลดี 2 ราย^{136,137}

6. การเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก ในระยะหลังมีผู้ริเริ่มทำ กันและมีรายงานไว้ว่าได้ผลดี¹³⁹⁻¹⁴¹ สำหรับรายงานของ Imashuku และคณะ¹⁴⁰ ได้ศึกษาระหว่างปี 1988-1998 ในผู้ป่วย 17 ราย อายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 18 ปี ชาย 9 ราย หญิง 8 ราย ผู้ป่วย 6 รายแรกเป็น hereditary erythrophagocytosis 4 ราย เป็น EBV-HPS และ 2 ราย เป็น EBV - NK/T HPS ส่วนอีก 5 ราย ไม่ทราบสาเหตุ ทั้ง 17 รายได้รับ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ปรากฏว่า 10 ราย (60%) ได้ CR โดย 5 คนมี survival 1-3 ปี 4 คน มี survival 3-11 ปี และ 1 คน follow up ได้ 3.5 เดือน สำหรับ 7 ราย ตายจากภาวะแทรกซ้อน หรือ underlying disease ซึ่งเป็น malignant lymphoma (ตารางที่ 6)

สำหรับการเลือกใช้วิธีต่างๆ นั้น แพทย์ควรพิจารณา

ตารางที่ 6 การรักษา hemophagocytic syndrome ด้วย immunomodulator

วิธีการรักษา	ขนาดยา
Methyl prednisolone	1 g ต่อวัน 3-5 วัน
IgG ขนาดสูง IV	400 มก./กก./วัน 3-5 วัน
Cyclosporin A	3 - 6 มก./กก./วัน
Etoposide	150 มก./m ² สองครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ต่อไปให้สัปดาห์ละครั้ง
Plasma Exchange	ใช้เป็น adjuvant therapy

ดูความรุนแรงของโรค ในรายที่รุนแรงไม่มาก อาจเริ่มด้วย pulse methyl prednisolone และ IV Ig หรือ plasma exchange ร่วมด้วย ในรายที่รุนแรงมากอาจต้องใช้ combination therapy ทั้งหมด เช่นจากรายงานของ Imashuku และคณะ¹³⁸ ใช้ dexamethasone และ IV Ig ร่วมกับ cyclosporin A, etoposide และ plasma exchange รักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น EBV related hemophagocytic lymphohistiocytosis 16 ราย ปรากฏว่าได้ CR ทั้งหมด โดยมี survival ตั้งแต่ 7 เดือนถึง 62 เดือน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ รศ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล คุณสภาวรรณ ไตรประสิทธิ์ ที่ได้ช่วยในการค้นคว้ารวบรวมเอกสารอ้างอิงในการเขียนครั้งนี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med* 1975;135:989-91.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- Reiner A, Spivak J. Hematophagic histiocytosis. *Medicine* 1988;67:369-88.
- Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, et al. Reactive hemophagocytic syndrome; virological and immunopathological studies. *Blood* 1985;65:1097-104.
- Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JL, et al. Bacterial associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54:2968-72.
- Chen R, Su I, Lin K, et al. Fulminant Childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. *AJCP* 1991;96:171-6.
- Morag I, Goldman M, Bistrizer T, Kaplinsky C. Hemophagocytic syndrome. *Harefuah* 1999;137:609-11,679.
- Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-5.
- Wong K, Chan JKC. Reactive hemophagocytic syndrome - A clinicopathologic study of 40 patients in a Oriental Population. *Am J Med* 1992;93:177-80.
- Kawamura H, Hatsukawa Y, Furukawa A, et al. Ophthalmic findings in a case of hemophagocytic syndrome. *Am J Opht* 1997;124:261-3.
- Kuwata K, Yamada S, Tsuda H, et al. Hemophagocytic syndrome with hemophagocytes in the peripheral blood. *Rinsho Ketsueki* 2001;42:414-9.
- ถนอมศรี ศรีชัยกุล, อภิชัย ลีละสิริ, เพียรวิทย์ ผลวิธา และคณะ. Malignant histiocytosis: clinicopathological and immunological studies in 35 cases. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2534;3:285-98.
- Eakle JF, Bressound PF. Hemophagocytic syndrome following an Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *J Ky Med Assoc* 2000;98:161-5.
- Stephan T, Thiolier B, Verdy E, Tulliez M. Role of

- hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Inf Dis* 1997;25:1159-64.
15. Vecer J, Charvat J, Kubatova H, et al. Secondary hemophagocytic syndrome in a systemic disease. *Cas Lek Cesk* 2000;139:379-81.
 16. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96:852-7.
 17. Tadashi T, Hiroyuki M, Kanenori E, et al. Marked histiocytosis in the portal tract in a patient with reactive hemophagocytic syndrome: An autopsy case. *Pathol Int* 1999;49:672-5.
 18. Shiraiishi K, Tanaka K, Okubo Y, et al. Clinical study of infectious associated hemophagocytic syndrome. *Kansenshogaku Zasshi* 2000;74:630-7.
 19. Imashuku S, Hibi S. Cytokines in hemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1991;77:438-40.
 20. Fujiwara S, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediat Hematol Oncol* 1993;15:92-8.
 21. Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, et al. Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediat Hematol Oncol* 1993;15:291-8.
 22. Patrick DA, Moore FA, Moore EE, et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172:425-9.
 23. Teruya-Feldstein J, Stetsuda J, Yao X, et al. M1alpha expression in tissues from patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Invest* 1999;79:1583-90.
 24. Koichi O, Kae S, Midori S, et al. Clinicopathological findings of virus-associated hemophagocytic syndrome in bone marrow: Association with Epstein-Barr virus and apoptosis. *Pathol Int* 1999;49:533-40.
 25. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis, treatment and prognosis in 122 children. *Leukemia* 1996;10:197.
 26. Henter J, Elinder G, S (der O), et al. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428.
 27. ปัญญา เสกสรรค์. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. ใน: โลหิตวิทยาในเวชปฏิบัติ บรรณาธิการ ชานินทร์ อินทรกำารชัย. บริษัทมีบอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด กรุงเทพฯ 2542; 270-8.
 28. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221.
 29. Su I, Chen R, Lin D, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Path.* 1994;144:1219-25.
 30. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Fatal Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993;82:3259-64.
 31. Faurschou M, Nielsen O, Hansen P, et al. Fatal virus-associated hemophagocytic syndrome associated with coexistent chronic active hepatitis B and acute hepatitis C virus infection. *Am J Hematol* 1999;61: 135-8.
 32. Kyoda K, Kakamura S, Machi T, et al. Acute hepatitis A virus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Amer J Gastroenterol* 1998;93:1187-8.
 33. Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19 associated hemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995;89:923-6.
 34. Takagi M, Unno A, Maruyama T, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) - associated hemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:451-6.
 35. Takeoka Y, Hino M, Oiso N, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome due to rubella virus and varicella-zoster virus dual infection in patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2001;80:361-4.
 36. Shaw, PH, Brown, D, Shulman, S. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:475-7.
 37. Baraldes M, Domingo P, Gonzalez M, et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:194-5.
 38. Yashima A, Narigasawa Y, Ishida Y, et al. Hemophagocytic syndrome due to miliary tuberculosis in the course of aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki-Japanese*

- J of clinical Hematol* 1998;39:392-7.
39. Oyaiza H, Yosimura C, Wakayama T, et al. Hemophagocytic syndrome associated with tuberculosis and mycoplasma infection in two patients. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:787-92.
 40. Chien YH, Lee PI, Huang LM, Lee CY, Lin DT, Lin KH. Typhoid fever presenting as infection-associated hemophagocytic syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:339-40.
 41. Bouffandeau B, Moferdj A, Blanc S. Hemophagocytic syndrome in the critically ill. *Intensive Care Med* 2001;27:948.
 42. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์. Hematologic manifestations in malaria. ใน: ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัย และการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย. บรรณาธิการ ถนอมศรี ศรีชัยกุล, แสงสุรีย์ จูฬา. 2nd ed. บริษัทเมดิคัลมีเดีย, กรุงเทพฯ 2540;700-2.
 43. Marie-Helene G, Claire G, Jean Louis S. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children-a series of 12 cases. *Pediatrics* 2000;106:e58.
 44. Cholephaibukit K, Veerakul G, Vanprapar N, et al. Penicilliosis-associated hemophagocytic syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child: the first case report in children. *J Med Assoc Thai* 2001;84:426-9.
 45. Chim CS, Fong CY, Ma SK, et al. Reactive hemophagocytic syndrome associated with penicillium marneffeii infection. *The Amer J Med* 1998;104:196-7.
 46. Chen YC, Chao TY, Chin JC. Scrub typhus-associated hemophagocytic syndrome. *Infection* 2000;28:178-9.
 47. Shephan JL, Galambrun C. Reactive hemophagocytic syndrome in children. *Arch Pediatr* 2000;7:278-86.
 48. Wada Y, Kitajima H, Kubo M. Seven cases of hemophagocytic syndrome complicated with childhood collagen diseases. *Ryumachi* 1996;36:637-43.
 49. Kumakura S, Ishikura H, Umegae N, et al. Auto-immune-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1997;102:113-5.
 50. Takeshita A, Takeuchi T, Nakagawa A, et al. Adult onset Still's disease with hemophagocytic syndrome and severe liver dysfunction. *Hepatol Res* 2000;17:139-44.
 51. Papo T, Andre MH, Amoura Z, et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:927-30.
 52. Finkielman J, Grinberg A, Paz L, et al. Case report: reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated strongyloidiasis. *Am J Med Sciences* 1996;312:37-9.
 53. Mori Y, Sugiyama T, Chiba R, et al. A case of systemic lupus erythematosus with hemophagocytic syndrome and cytophagic histiocytic panniculitis. *Ryumachi* 2001;41:31-6.
 54. Ishikawa J, Maeda T, Miyazaki T, et al. Early onset of hemophagocytic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2000;72:243-6.
 55. Fukuno K, Tsurumi H, Yamada T, Oyama M, Moriaki H. Graft failure due to hemophagocytic syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2001;73:262-5.
 56. Photo quiz I. *Clinical Infectious Disease* 1998;26:1295.
 57. Chmait RH, Meimin D, Koo C, Huffaker J. Hemophagocytic syndrome in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2000;95:1022-4.
 58. Castellan I, Gomez-Martino JR, Hernandez T. Hemophagocytic syndrome as an unusual form of presentation of tuberculosis in a hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 2000;20:214-6.
 59. Hsiao CC, Huang SC. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: report of two cases. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1996;37:466-70.
 60. Kumar M, Boggino H, Hudnall SD, Velagaleti GVN. Acute myeloid leukemia associated with hemophagocytic syndrome and t(4;7)(q21;q36). *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2000;122:26-9.
 61. Klein A, Corazza F, Demulder A, Van Beers D, Ferster A. Recurrent viral associated hemophagocytic syndrome in a child with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Oncol* 1999;21:554-6.
 62. Wong KF, Chan JKC, Lo ESF, Wong CSC. A study of the possible etiologic association of Epstein-Barr Virus with reactive hemophagocytic syndrome in Hong Kong

- Chinese. *Human Pathology* 1996;27:1239-42.
63. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
 64. Janka G, Imashuker S, Elinder G, et al. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndrome. *Hemato Oncol Clin North Am* 1998;12:435-43.
 65. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
 66. Iso-O N, Hashimoto N, Tanaka A, et al. Cytokine-induced hypoalbuminemia in a patient with hemophagocytic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 1998;43:67-73.
 67. Lay J, Tsao C, Chen J, Kadin M., Su I. Upregulation of tumor necrosis factor- α gene by Epstein-Barr Virus and activation of macrophages in Epstein-Barr Virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Clin Invest* 1997;10:1969-79.
 68. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:247-53.
 69. ถนนอมศรี ศรีชัยกุล, วิเชียร มงคลศรีตระกูล. The so-called malignant histiocytosis. ใน: ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัย และการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย. 2nd ed. บริษัท เมดิคัลมีเดีย กรุงเทพ 2540;811-28.
 70. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;11:194-8.
 71. Rappaport H. Tumors of hematopoietic system. *Atlas of tumor pathology*, Washington DC. Armed Forces Institute of pathology 1966;49-63.
 72. Wilson M, Weiss L, Gatter K, et al. Malignant histiocytosis a reassessment of cases previously report in 1975; based on paraffin section immunophenotypic studies. *Cancer* 1990;66:530-6.
 73. Weiss L, Picker L, Copenhaver C, et al. Large cell hematolymphoid neoplasms of uncertain lineage. *Hum Pathol* 1988;19:967-73.
 74. Mason D, Bastard C, Rimokh R, et al. CD30 positive large cell lymphoma (Ki-1 lymphoma) are associated with a chromosomal translocation involving 5 q 35. *Brit J Haematol* 1990;74:161-8.
 75. Srichaikul S, Sonakul D, Preecha M, et al. Pleomorphic large cell hemato-Lymphoma (The so called "malignant histiocytosis") : clinicopathological and immunophenotypic studies in 35 cases. *J Med Ass Thai* 1994;77:588-98.
 76. Aczasa K, Ohsawa M, Saeki K, et al. Histiocytic neoplasias immunohistochemical evaluation of their frequencies among malignant lymphoma and related conditions in Japan. *J Surg Oncol* 1991;47:215-20.
 77. Sonneveld P, Loni K, Kappers-Klunne M, et al. Clinicopathological diagnosis and treatment of malignant histiocytosis. *Brit J Haematol* 1990;75:511-6.
 78. Falini B, Pileri S, Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:434-44.
 79. Allory Y, Challine D, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation. *Am J Surgical Patho* 2001;25:865-74.
 80. Intragumtornchai T, Sucharitchan P, Swasdikul D, et al. Malignant histiocytosis: a report of 67 cases. *Chula Med J* 1992;36:681-91.
 81. Lampert I, Catovsky D, Bergier N. Malignant histiocytosis, a clinicopathological study of 12 cases. *Brit J Haematol* 1978;40:65-76.
 82. Wamke R, Kim H, Dorfman R. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) clinicopathological study in 29 cases. *Cancer* 1975;35:215-30.
 83. Esseltine D, De Leeuw N, Berry G. Malignant histiocytosis. *Cancer* 1984;52:1904-10.
 84. Serck-Hansen A, Purchit G. Histiocytic medullary reticulosis report of 15 cases from Uganda. *Brit J Cancer* 1968;22:506-16.
 85. Hutt M, Lowenthal M, Fine J, et al. Histiocytic medullary reticulosis in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1975;79:239-42.
 86. Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:542-9.
 87. Zuck J, Caillaux J Vanel D, and Gerard-Marchant R. Malignant histiocytosis in childhood, clinical study and therapeutic results in 22 cases. *Cancer* 1980;45:

- 2821-9.
88. Verdiman J, Byrne G, Rappaport H. Malignant histiocytosis with massive splenomegaly in asymptomatic patients. *Cancer* 1975;419:27.
 89. Isaacson P, Connors N, Spencer J, et al. Malignant histiocytosis of the intestine : A T cell lymphoma. *Lancet* 1985;2:688-91.
 90. Seligman B, Rosner F, Lee S, et al. Histiocytic medullary reticulosis. *Arch Int Med* 1972;129:109-13.
 91. Craig AJ, Cualing 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(5 Pt 1):721-36.
 92. Romero LS, Goltz RW, Nagi C, Shin SS, Ho AD. Subcutaneous T-cell lymphoma with associated hemophagocytic syndrome and terminal leukemic transformation. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5 Pt 2):904-10.
 93. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research (MMCARR). *Arch Dermatol* 1992; 128:193-200.
 - 93a Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235-47.
 94. Dodd H, Stansfeld A, Chambers T. Cutaneous malignant histiocytosis a clinicopathological review of five cases. *J Dermatol* 1985;113:455-61.
 95. Intragumtornchai T, Phanthumchinda K, Shuangshoti S, et al. Neurological manifestations in patients with malignant histiocytosis. *J Med Assoc Thai* 1994;77: 455-63.
 96. Kwong Y, Chan A, Liang R, et al. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Brit J Haematol* 1997;79:821-9.
 - 96a Han Jy, Seo EJ, Kwon HJ, et al. Nasal angiocentric lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Korean J Int Med* 1999;14:41-6.
 97. Schifter T, Gal R, Deutsch D, Lewinski U. Uveitis, a presenting symptom of malignant histiocytosis. *Haematologica* 1992;77:274-6.
 - 97a Hara T, Tsurumi H, Yoshimura K, et al. Two cases of orbital non-Hodgkin's lymphoma presenting with hemophagocytic syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2000;41: 48-53.
 98. Haubebstock A, Base W, Bertelheim P, et al. Malignant histiocytosis with unusual features, DIC with severe hyperfibrinolysis, acute polyneuroradiculitis Guillain-Barre' and a unique chromosome abnormality. *Cancer* 1984;53:1574-8.
 99. Komatsu M, Katakura M, Aizawa T, et al. Unusual clinical presentation of malignant histiocytosis in a 70-year-old woman. *J Intern Med* 1991;230:73-7.
 100. Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2000;38:121-30.
 101. Miyahara M, Sano M, Shibata K, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol* 2000;79:378-88.
 102. Shimazaki C, Inaba T, Shimura K, et al. B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: a clinical, immunological and cytogenetic study. *Br J Haematol* 1999;104:672-9.
 103. Ohno T, Miyake N, Hada S, et al. Hemophagocytic Syndrome in Five Patients with Epstein-Barr virus negative B-cell Lymphoma. *Cancer* 1998;82:1963-2300.
 104. Watabe R, Shibata K, Hirase N, et al. Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Hematol* 2000;79:581-4.
 105. Morgan R, Hecht B, Sanberg A, et al. Chromosome 5 q 35 breakpoint in malignant histiocytosis. *N Engl J Med* 1986;314:1322.
 106. Vannocier J, Bastard C, Rossi A, et al. Chromosome t(2;5) and hematological malignancies. *Pediatric Hematol Oncol* 1987;4:177-8.
 107. Abe Akaike Y, Yokoyama A, et al. High incidence of

- 17 p 13 chromosome abnormalities in malignant histiocytosis. *Cancer* 1990;65:2689-96.
108. Liang D, Chu M, Shin C. Reactive histiocytosis in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1986;58:1289-94.
109. Chan E, Pi D, Chan G, et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome. *Hematol Oncol* 1989;7:275-85.
110. Jaffe E, Costa J, Fauci A, et al. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983;75:741-749.
111. Yao M, Cheng A, Su I, et al. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Brit J Haematol* 1994;87:535-43.
112. Mitarnun W, Kietthubthaw S, Suwiwat S. Hepatic peripheral T-cell lymphoma : A spectrum of liver pathology and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 1997;80:219-32.
113. Onishi Y, Hotta S, Iwamoto H, et al. An autopsy case of intravascular malignant lymphomatosis with hemophagocytic syndrome, mental confusion and liver dysfunction. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:586-92.
114. Kawauchi K, Ogasawara T, Yasuyama M. Clinical characterization of B cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:454-61.
115. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Todo S. Comment on *Cancer* 1998;82:1963-72: Hemophagocytic syndrome in five patients with EBV negative. *Cancer* 1999;85:2298-300.
116. Yagita M, Tabata R, Konaka Y, Ohno T, Takatsuki K. Intravascular large B-cell lymphoma associated with hypoalbuminemia and hypoxemia. *Rinsho Ketsueki* 2000;41:1189-94.
117. Ikewaki J, Ohtsuda E, Uno N, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome with plasmacytosis in the bone marrow and hypergammaglobulinemia. *Rinsho Ketsueki* 188;39:1175-9.
118. Abe Y, Hara K, Shiratsuchi M, et al. Two cases of B cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2001;42:35-40.
119. Okada Y, Nakanishi I, Nomura H, et al. Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Pathol Res Pract*, 1994;190:718-24.
120. Nishiki S. B precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma manifested at on as hemophagocytic syndrome. *Rinsho Byori* 2000;48:975-9.
121. Ohshima K, Suzumiya J, Sugihara M, et al. Clinico-pathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome. *Pathol Int* 1998;48:934-43.
122. Hayashi K, Nobuya O, Teramoto N, et al. An animal model for human EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pathol* 2001;158:1533-1542.
123. d'Amore F, Johansen P, Houmand A, et al. Epstein-Barr virus Genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. *Blood* 1996;87:1045-55.
124. Cohen J. Epstein-Barr virus infection. *New Engl J Med* 2000;343:481-92.
125. Talag AH, Mohamed AE, Dafulla MM. Hemophagocytic syndrome. *Saudi Med J* 2000;21:979-82.
126. Albrecht H, Schafer H, Stellbrink H, Greten H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:853-8.
127. Mihara H, Kato Y, Tokura Y, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome during mid-term pregnancy successfully treated with combined methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:1258-64.
128. Jaing TH, Chiu CH, Lo WC, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome masquerading as lymphoma: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:147-9.
129. Estlin EJ, Plamer RD, Windeband KP, et al. Successful treatment of non-familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with interferon and gammaglobulin. *Archives of Disease Childhood* 1996;75:432-5.
130. Emmenegger U, Frey U, Riemers A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin

- treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4-10.
131. Omagari K, Ashida R, Oh-I H, et al. Successful treatment with cyclosporine in a case of hemophagocytic syndrome manifesting as severe liver dysfunction. *Am J Med Sciences* 1997;314:403-7.
 132. Erduran E, Gedik Y, Sen Y, Yildiran A. Successful treatment of reactive hemophagocytic syndrome with cyclosporin A and intravenous immunoglobulin. *Turk J Pediatr* 2000;42:168-70.
 133. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *British J Haematol* 1996;93:572-5.
 134. Rokyta R, Novak I, Matejovic M, et al. Hemophagocytic syndrome in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:1712.
 135. Hanai M, Takei M, Yamazaki T, et al. Successful treatment with intermittent administration of etoposide for an adult case with recurrent hemophagocytic syndrome, developed in association with chronic EB virus infection related lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Rinsho Ketsueki-Japanese J Clin Hematol* 1997;38:682-8.
 136. Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two cases reports. *Ther Apher* 1998;24:300-4.
 137. Satomi A, Nagai S, Nagai T, et al. Effect of plasma exchange on refractory hemophagocytic syndrome complicated with myelodysplastic syndrome. *Ther Apher* 1999;3:317-9.
 138. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93:1869-74.
 139. Takami A, Nakao S, Ueda M, et al. Successful treatment of B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome using autologous peripheral blood CD34 positive cell transplantation followed by induction of autologous graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 2000;79:389-91.
 140. Imashuku S, Hibi S, Todo S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:569-72.
 141. Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A, et al. Successful bone marrow transplantation in an adult patient with reactive hemophagocytic syndrome associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;71:180-3.

