

Hemofagositik Sendrom

Hale ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Hemofagositik sendrom (hemofagositik lenfositosis, HLH) histiositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili olan grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipini oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. Sitotoksik T-lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH genetik ve akkiz olmak üzere iki farklı gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması

1. Genetik (primer) HLH

- Ailevi (familiyal) HLH (Farquhar hastalığı)
 - Bilinen gen defektleri
 - Bilinmeyen gen defektleri
- İmmün yetmezlik sendromları
 - Chediak-Higashi sendromu 1 (CHS 1)
 - Griscelli sendromu 2 (GS 2)
 - X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP)

2. Akkiz (sekonder) HLH

- Ekzojen ajanlar (İnfeksiyon, toksinler)
 - İnfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom
- Endojen ürünler (Doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
- Romatizmal hastalıklar
 - Makrofaj aktivasyon sendromu
- Malign hastalıklar

Genetik HLH

Ailevi HLH otozomal resesif kalıtımla geçer. İlk kez 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından tanımlanmıştır. Ailede HLH'li bir olgu tanımlanıyor sa veya akraba evliliği söz konusu ise ailevi, benzer bir olgu veya akraba evliliği yoksa sporadik HLH olarak kabul edilir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, 15 yaşın altındaki çocuklarda insidansi yılda milyonda 1,2 olgu olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada doğan bebekler içinde görülme sıklığı 1/50 000 olarak verilmiştir. Erkek cinsiyette biraz daha sıktır. Akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde ve bazı etnik gruplarda insidans yüksektir; Türkiye'de hastaneye yatan çocuk olgularda insidans %0,055 olarak bulunmuştur. Olguların %70-80'ine ilk bir yaşta tanı konur. Doğumdan sonra hiçbir semptom yokken bir süre sonra bulguların ortaya çıkması tipiktir. %10 olguda bulgular ilk 4 haftada belirirken, in utero veya doğumdan hemen sonra tanı alan olgular yanısıra adolesan veya erişkin döneme kadar bulgu saptanmayan, geç dönemde tanı konan olgular da vardır. Aynı ailede, hastalıklı çocuklarda bulguların başlama yaşı benzerdir, 1-3 yıllık bir gecikme olabilir.

CHS 1, GS 2 ve XLP sendromda HLH sporadik görülür, ancak sıklığı fazladır. HLH genellikle erken dönemde semptom verir. CHS 1 ve GS 2'de otozomal resesif, XLP sendromda X'e bağlı kalıtım söz konusudur. CHS 1'de okulokutanöz albinizm, kolay morarma, sık piyojenik infeksiyonlar ve granülositlerde koyu mavi, lenfositlerde mor renkli dev inklüzyon cisimcikleri önemli bulgulardır; akselere fazda belirgin hepatosplenomegali ve sitopeni ortaya çıkar. GS 2'de hipopigmentasyon ve nötrofil disfonksiyonu, XLP sendromda Epste-

in-Barr virüs infeksiyonu ile alevlenen lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipogammaglobulinemi, malign lenfoma veya aplastik anemi gelişimi başlıca klinik özelliklerdir.

Akkiz HLH

Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. İlk kez Risdall ve arkadaşları tarafından çoğu organ transplantasyonu olmuş ve viral infeksiyon geçiren olgularda tanımlanmıştır. Viral, bakteriyel, protozoal, mantar ve paraziter hastalıklar yanı sıra malignansi, radikal stres, metabolik hastalıklar, immun yetmezlik ve kollagen doku hastalığına bağlı da HLH gelişebilir. Türkiye’de hastaneye yatan çocuklarda akkiz HLH insidansı %0,052 bulunmuştur. Ülkemizde akkiz HLH’a neden olan primer infeksiyöz etken bir çalışmada CMV, diğer bir çalışmada EBV olarak saptanmıştır. Yurtdışından bildirilen olgularda ilk sırada Leishmaniasis (%12) yer almaktadır. Malign hastalıklardan lenfoma daha çok erişkin çağda HLH’ye yol açmakta, çocuklarda daha çok lösemiler ve büyük hücreli anaplastik lenfomalarda HLH gelişmektedir. Lizinürik protein intoleransı ve multiple sulfataz eksikliği gibi metabolik hastalıklarda biriken metabolik ürünler akkiz HLH’ye neden olabilmektedir. Kollagen doku hastalıklarında makrofaj aktivasyon sendromu adı verilen tablo gelişebilmekte ve çok kısa sürede ortaya çıkan, ağır klinik bulgularla hayatı tehdit etmektedir. Sistemik lupus eritematozis, juvenil idiopatik artrit, Still hastalığı, Castleman hastalığı, Kikuchi hastalığı, sistemik skleroz, dermatomiyozit, mikst kollagen doku hastalığı, Sjögren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodoza, sarkoidoz ve sitofajik histiositik pannikülit gibi otoimmün hastalıklarda akkiz HLH görülebilir.

HLH’li olgularda infeksiyon saptanması primer veya sekonder HLH ayrımı için yeterli değildir; her iki form da infeksiyonla başlayabilir, ailevi HLH’li olgularda pansitopeni ve NK hücre aktivitesinde azalma olduğundan sekonder infeksiyonlar kolayca gelişebilir. HLH tanısı için gerekli kriterler tablo 2’de verilmiştir. Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı veya 8 klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az 5’inin olması gereklidir.

Tablo 2. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri

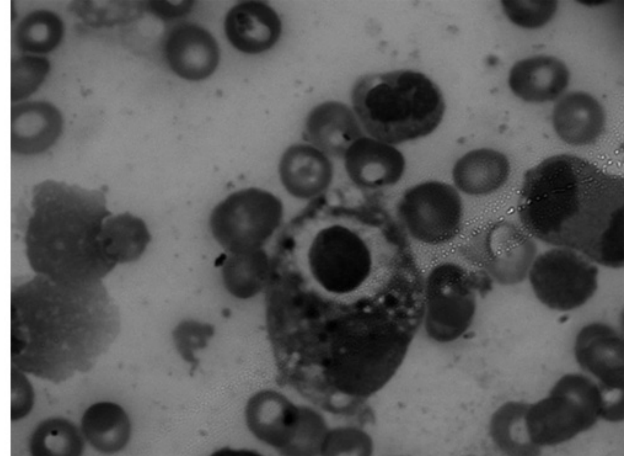
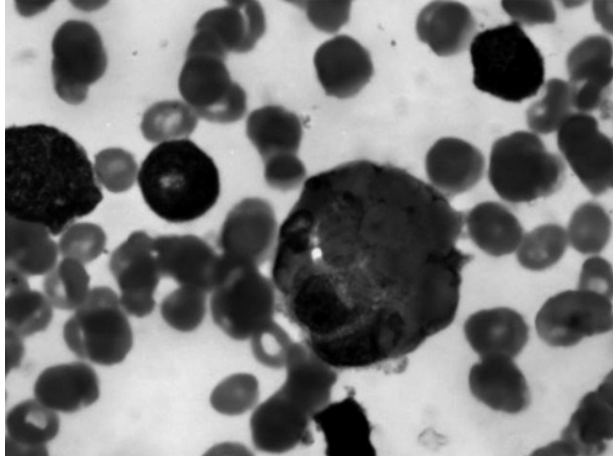
1. Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri*
 - Ateş (>7 gün, >38,5°C)
 - Splenomegali
 - Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
 - Hemoglobin <9 g/dL (4 haftanın altında 12 g/dL)
 - Trombositler <100x10⁹/L
 - Nötrofiller <1x10⁹/L
 - Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
 - Açlık trigliseridi > 3 mmol/L
 - Fibrinojen <1,5 g/L
 - Ferritin >500 µg/L
 - sCD25 >2400 U/ml
 - NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
 - Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz

*Serebral bulguların varlığı, transaminaz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz artışı destekleyici bulgudur.

Klinik bulgular

Uzamış ateş ve hepatosplenomegali major bulgulardır. Lenfadenopati, ikter, cilt döküntüsü, ödem, asit, konvülsiyon ve kranial sinir paralizileri daha az saptanan bulgulardır. Laboratuvar bulguları olarak anemi ve trombositopeni erken dönemde gelişir, lökosit sayısı akut dönemde olguların 1/3’ünde düşerken, 1/4’ünde yüksek bulunur. Trigliserid, ferritin, transaminazlar, direkt bilirubin ve laktat dehidrogenaz değerleri yüksekken fibrinojen düzeyi düşük saptanır. Kemik iliği aspirasyonunda başlangıçta hemofagositoz olmayabilir, tekrarlanan aspirasyonlarla hemofagositozun gösterilmesi tanıda yardımcı olur (Şekil 1).

Histopatolojik olarak lenforetiküler organlarda histiosit ve T-lenfosit infiltrasyonu vardır, histiositlerde malign sitoloji gözlenmez. Lenfoid dokularda atrofi diğer önemli bir histopatolojik bulgudur. Karaciğer biyopsisinde portal lenfohistiositik infiltrasyonun bulunduğu kronik hepatit benzeri patoloji saptanır. Hemofagositoz olguların %50’sinde gösterilebilir. Akciğer grafisinde interstiyel opasiteler, pulmoner ödem, plevral effüzyon, batin ultrasonunda böbreklerde büyüme ve safra kesesinde duvar kalınlaşması izlenebilir. Olguların çoğunda beyin omurilik sıvısında hücre sayısı ve protein içeriğinde artış vardır; sadece lenfositik pleositoz da bulunabilir. Manyetik rezonans görüntülemeye parenkimal atrofi, T2-ağırlıklı kesitlerde beyaz cevherde diffuz anormal sinyal



Şekil 1. Kemik iliği aspirasyon yaymasında hemofagositoz

Tablo 3. Hemofagositik sendromda tanımlanmış genetik defektler

Hastalık	Kromozom lokalizasyonu	İlişkili gen	Gen fonksiyonu
FHLH-1	9q21.3-22	Bilinmiyor	Bilinmiyor
FHLH-2	10q21-22	PRF1	Apoptozun indüksiyonu
FHLH-3	17q25	UNC13D	Granül içeriğinin sekresyonu
FHLH-4	6q24	STX11	Granül transportu
GS 2	15q21	RAB27A	Granülün membrana yaklaşması
CHS 1	1q42.1-q42.2	LYST	Granül transportu
XLP	Xq25	SH2D1A	Sinyal iletimi ve lenfosit aktivasyonu

FHLH= Familial hemofagositik lenfositosis

intensitesi, beyaz ve gri cevherde fokal hiperintens lezyonlar, myelinizasyon gecikmesi ve parenkimal kalsifikasyon olabilir.

HLH'da proinflatuvar sitokin (INF- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α , MIP 1- α) düzeyleri yüksektir. INF- γ , sCD95L ve β -2 mikroglobulin düzeylerindeki yükselme immun aktivasyonu gösterir. Soluble IL-2 reseptör alfa zincir (sCD25) düzeyindeki artış HLH aktivasyonu yanısıra santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir. HLH'nin tüm klinik ve laboratuvar bulguları, hiper-sitokinemi ve lenfosit-histiositlerin organ infiltrasyonu ile açıklanabilir:

- Ateş, interlökinlerin yüksek düzeyi nedeniyle ortaya çıkar.
- Pansitopeni, TNF- α ve INF- γ yüksekliği ve hemofagositoz ile açıklanabilir.

- Yüksek düzeyde trigliserid, artmış TNF- α salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlıdır.
- Fibrinojen düşüklüğüne makrofajlardan çok miktarda salınan plazminojen aktivatörleri neden olur.
- Ferritin aktive makrofajlardan salınır ve hastalık aktivitesini gösterir.
- Hepatosplenomegali, transaminaz ve bilirubin yüksekliği ve nörolojik bulgular, lenfosit ve histiositlerin organ infiltrasyonu ile ortaya çıkar.

İmmunolojik olarak olgularda NK hücre aktivitesinin bozulması veya hiç olmaması önemlidir. Ailevi HLH'li olgularda NK hücre sayısı normal ve fonksiyon çoğunlukla bozuktur. Remisyondaki hastalarda NK hücre fonksiyonu normal bulunabi-

lir. Akkiz HLH'de NK hücre sayısı azalmış ve fonksiyonu bozulmuş saptanabilir.

Genetik patofizyoloji

Günümüze dek tanımlanmış genetik defektler Tablo 3'de görülmektedir.

FHLH-1 gen defekti ile ilgili bir protein tanımlanmadığından, bu gen defektinin nasıl HLH'a neden olduğu bilinmemektedir. Pakistanlı iki ailede saptanmıştır.

FHLH-2 gen defekti 1999 yılında tanımlanmıştır. 10. kromozomda hücresel sitotoksitenin önemli bir mediatörü olan perforin şifrelenmektedir. Perforin sitotoksik T lenfositlerden ve NK hücrelerinden salınır. Sitotoksik T-lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi içinde perforin ve granzim bulunan sitolitik granüller (veziküller) ile öldürürler. Kalsiyum varlığında bu granüller immünolojik sinapsla hedef hücrenin membranına penetre olur ve virüs ile enfekte olan hedef hücrede perforinler "pore" (delik) açarak granzimlerin hedef hücreye girmesini ve osmotik lizis ile hücre ölümüne neden olur. Perforin yokluğunda sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi öldüremez. Perforin (PRF1) gen defektinde flow sitometri ile perforin ekspresyonunun azaldığı veya hiç olmadığı gösterilebilir. Olguların çoğu ilk yaşta, azınlığı ise >10 yaşta klinik bulgu vermektedir.

FHLH-3 gen defektine neden olan UNC13D mutasyonunda Munc13-4 defekti vardır ve sitolitik granüllerin ekzositoz ile sekresyonunda patoloji ortaya çıkar. Bu mutasyona sahip hastalarda santral sinir sistemi tutulumunun daha fazla olduğu ve NK hücre aktivitesinin belirgin düşük veya hiç saptanamadığı bildirilmiştir. Olguların çoğunda klinik bulgular ilk yaş içinde gözlenmiştir.

FHLH-4 gen defektinde STX11 mutasyonunun monosit/makrofaj/dendritik hücrelerin T lenfosit ve NK hücreleri etkileyerek sitolitik aktiviteyi bozduğu ve HLH'a yol açtığı düşünülmektedir. Az sayıda Türk hastada bildirilmiştir. İzlemde MDS ve AML gelişen olgular olduğu için sekonder malignansi ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Ailevi HLH'lu olguların %13-50'sinde perforin, %17-30'unda ise UNC13D mutasyonu olduğu gösterilmiş, olguların bazılarında ise genetik defekt henüz saptanamamıştır. Bir çalışmada ailevi HLH'li 32 Türk olguda PRF1, UNC13D ve STX11 gen defekti sıklığı sırayla %43, %19 ve %19 olarak saptanmıştır. Bilinen genetik defekt varsa prenatal tanı yapılması mümkündür.

Ayırıcı tanı

HLH düşünülen olgular öykü, fizik bakı ve gerekli laboratuvar tetkik sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri, trigliseridler, ferritin, fibrinojen, diğer koagülasyon testleri ve kemik iliği aspirasyonu yanı sıra sCD25 düzeyi, NK hücre sayımı ve fonksiyonları gibi ileri tetkikler tanıda yardımcı olur. Ayırıcı tanıda EBV, CMV, Parvovirüs B19 ve Leishmania gibi enfeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi malignansiler, otoimmün, metabolik ve diğer histiositoz grubu hastalıklar düşünülmelidir. Ailevi HLH düşünülen olgularda mümkünse genetik tanı için moleküler testler yapılmalıdır.

Tedavi ve prognoz

HLH'da acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen stimulusun ortadan kaldırılmasıdır. Akkiz HLH'da primer etkenin düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle HLH bulguları düzelebilir. Ancak klinik bulgular HLH nedeniyle ilerliyorsa intravenöz immünglobulin, steroid veya cyclosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılabilir. Steroid olarak kan beyin bariyerini daha iyi geçtiği için deksametazon tercih edilir. Steroidler lenfositler için sitotoksik olduğundan sitokinlerin ekspresyonunu engeller, CD95L üretimi ile etkileşir, dendritik hücrelerin diferansiyasyonunu sağlar. Cyclosporin A, T-lenfositlerin aktivasyonunu baskılar; makrofaj aktivasyon sendromunda steroid ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Etoposid ise monositik ve histiositik hastalıklarda etkin bir ajandır, sekonder malignansi yapma riski nedeniyle kesin endikasyonu olan olgular dışında kullanılmamalıdır.

Ailevi HLH'li olgularda, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda, klinik çok ağır seyreder ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, multiorgan yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilir. Bu olgularda deksametazon, cyclosporin A ve etoposidden oluşan HLH protokolü kullanılarak remisyona elde edilebilir; tam kür ancak kök hücre transplantasyonu ile mümkündür. Kök hücre transplantasyonu yapılmayan olgular relapslarla kaybedilir. Başlangıç bulguları hafif olan ailevi HLH'li olgular steroid ve immünglobulin ile remisyona girebilir, bu olgularda progresyon açısından dikkatli takip ve diğer ajanlarla erken tedavi önemlidir. HLH-94 tedavi protokolü uygulanmış ailevi HLH'li çocuklarda 3 yıllık yaşam oranı %51 bulunmuştur. Olguların %22'si kök

hücre transplantasyonu öncesi kaybedilmiş, kök hücre transplantasyonu yapılmayan tüm olgular ölmüştür. Santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda sistemik tedaviyle birlikte intratekal tedavi verilebilmektedir. Belirtilen tedavilere yanıt alınamayan refrakter olgularda antitimosit globulin, anti-CD25 antikorları (daclizumab), anti-CD52 antikorları (alemtuzumab) veya fludarabin gibi ajanlar kullanılmış ve bazı olgularda remisyon elde edilmiştir.

CH 1, GS 2 ve XLP sendromda etoposid içeren tedavi protokolleri yarar sağlar, ancak bu hastalıklarda da tam kür için kök hücre transplantasyonu şarttır.

Kaynaklar

- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21:245-253.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007;166:95-109.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:410-5.
- Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:367-71.
- Gurgey A, Secmeer G, Tavit B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1116-7.
- Uçar C, TPHD Histiositoz Alt Komite Çalışması. Türkiye'deki sekonder hemofagositik lenfositosis olguları (12 merkezli çalışma). V. Türk Pediatrik Hematoloji Kongresi Kitabı, İzmir, 2005, 149-54.
- Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2007;92:978-81.
- Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood.* 2007;110:1906-15.
- Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol.* 2007;86:493-8.
- Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol.* 2007;82:427-32.
- Ueda I, Ishii E, Morimoto A, et al. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:482-8.
- Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1067-8.
- Imashuku S. Etoposide-related secondary acute myeloid leukemia (t-AML) in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:121-3.
- Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
- Santoro A, Cannella S, Bossi G, et al. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet.* 2006;43:953-60.
- Tapısız A, Belet N, Ciftçi E, Ince E, Dogru U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral Leishmaniasis. *J Trop Pediatr.* 2007; [Epub ahead of print]
- Tanaka H, Ohwada C, Sakaida E, et al. Successful engraftment by second cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning after graft rejection due to hemophagocytic syndrome following initial CBT. *Bone Marrow Transplant.* 2007; [Epub ahead of print]
- Celik U, Alabaz D, Alhan E, Bayram I, Celik T. Diagnostic dilemma in an adolescent boy: hemophagocytic syndrome in association with Kala Azar. *Am J Med Sci.* 2007;334:139-41.
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1133-8.
- Silva Ca, Silva CH, Robazzi TC, et al. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:517-22.
- Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat.* 2006;27:62-8.

22. Zur Stadt U, Pruggmayer M, Jung H, et al. Prenatal diagnosis of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Prenat Diagn* 2002;22:77-82.
23. Sipahi T, Tavit B, Oksal A. Visceral leishmaniasis and pseudomonas septicemia associated with hemophagocytic syndrome and myelodysplasia in a Turkish child. *Turk J Pediatr*. 2005;47:191-4.
24. Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica*. 2001;86:499-503.
25. Larroch C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmunity Rev*. 2004;3:69-75.
26. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet*. 2001;68:590-7.
27. Demirkan F, Vural F, Ozsan GH, Ozcan MA, Ozkal S, Undar B. Hemophagocytic syndrome associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone in lymphoma and acute myeloblastic leukemia: report of two cases. *Leuk Lymphoma*. 2001;42:1401-4.
28. Yılmaz Ş, Duman N, Özer E, Kavas N, Ören H, Demircioğlu F, Kumral A, Özkan H, İrken G, Özer E. A case of rhesus hemolytic disease with hemophagocytosis and severe iron overload due to multiple transfusions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:290-2.
29. Makay B, Yılmaz Ş, Türkyılmaz Z, Ünal N, Ören H, Ünsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; [Epub ahead of print]
30. Ören H, Gülen H, Uçar C, Duman M, İrken G. Successful treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with intravenous immunoglobulin. *Turk J Haematol*. 2003; 20: 95-9.