

人免疫缺陷病毒患者巨细胞病毒感染继发的吞噬细胞综合征

Elizabeth Castro*, María Cepeda, Diego Ospina

委内瑞拉马 拉开波 祖利亚大学医学院

【摘要】：吞噬血细胞综合征（HPS）或吞噬血淋巴细胞增多症的特征是免疫系统失调，巨噬细胞和T淋巴细胞活化，这是对不可控刺激和过度炎症反应的产物。本文介绍了一例在当前治疗下有人类免疫缺陷病毒（HIV）病史的患者，其临床表现为发热、厌食和乏力，身体检查皮肤黏膜苍白、脱水、全身性淋巴结病、肝脾肿大。进行了临床旁试验，表明巨细胞病毒（CMV）再次激活感染，此外，在其住院期间，发现明显的全血细胞减少症，铁蛋白值升高，进行骨髓活检，观察组织细胞增殖，患者符合组织细胞学会2004年提出的HPS诊断标准，治疗开始了，但它呈现出迟钝的演变，最终导致死亡。**结论**：HPS诊断复杂；它通常与潜在疾病重叠，这是CMV感染再激活的HIV患者的情况；这两种病毒本身都与HPS有关；因此，了解该实体的临床和实验室标准对于早期诊断和及时治疗至关重要，从而降低死亡率。

【关键词】：噬血细胞综合征；噬血细胞淋巴瘤；巨细胞病毒；人类免疫缺陷病毒

Hemophagocytic Syndrome Secondary to Cytomegalovirus Infection in a Patient with Human Immunodeficiency Virus

Elizabeth Castro*, María Cepeda, Diego Ospina

Faculty of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela

Abstract: Hemophagocytic Syndrome (HPS) or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis is characterized by a dysregulation of the immune system with activation of macrophages and T lymphocytes, the product of an uncontrollable and excessive inflammatory response to different stimuli. The case of a patient with a history of Human Immunodeficiency Virus (HIV) under current treatment is presented, a clinical picture of 10 days of evolution characterized by fever, anorexia and asthenia, on physical examination skin-mucosa paleness, dehydration, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly. Paraclinical tests are performed suggesting reactivation of infection by Cytomegalovirus (CMV), in addition, during its in-hospital evolution, marked pancytopenia is evidenced, with elevated ferritin values, a bone marrow biopsy is performed, observing proliferation of Histiocytes, the patient meets the diagnostic criteria for HPS proposed by the Histiocyte Society in 2004, treatment was instituted, however it presented a torpid evolution and reached death. It is concluded that the diagnosis of HPS is complex; it is usually overlapped by the underlying diseases, as is the case of this HIV patient with reactivation of CMV infection; both viruses by themselves are related to HPS; therefore, knowledge of the clinical and laboratory criteria of this entity is necessary to make an early diagnosis and establish timely treatment, thus reducing mortality.

Keywords: Hemophagocytic syndrome; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Cytomegalovirus; Human immunodeficiency virus

1 引言

吞噬血细胞综合征（HPS）或吞噬血淋巴细胞增多症（HLH）是一种免疫系统疾病，由儿科医生Scott和Robb-Smith于1939年首次描述^[1]。1952年，它与一种称为家族性噬血细胞网状红细胞增多症的家族性免疫疾病有关。1979年，Risidall等人描述了与病毒感染相关的HPS^[2]。然而，尽管其起源与常染色体隐性遗传因素有关，但随后也描述了与感染、恶性疾病、药物或自身免疫疾病相关的继发性形式^[1-6]。（表1）。

关于这种疾病的流行病学研究很少，然而，据估计，全球发病率为每百万居民1、2例，尽管这一数字可能被低估，因为难以做出诊断，而且这种疾病的症状和体征并不十分具体^[7]。

噬血细胞综合征的特点是免疫系统失调，巨噬细胞活化，自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞功能失效，这是对不可控刺激和过度炎症反应的产物。它包括临床（发热、脾肿大）和血液生化（双细胞或全血细胞减少症、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、高铁蛋白血症

和可溶性白细胞介素2受体增加、低自然杀伤细胞活性）以及组织学改变（骨髓噬血细胞增多的证据），这些都是组织细胞学会2004年制定的诊断标准^[8]。（表2）。

这些标准的目的是使诊断标准化，而不是低估疾病。及时的诊断可以提供有效的治疗，显著降低疾病的死亡率^[7]。原发性形式通常表现在早期，并形成严重的病情，需要早期用免疫抑制剂或细胞抑制剂治疗。继发性形式可由不同的原因引起，如肿瘤、自身免疫性疾病和感染，其中病毒性原因最为常见。在这些情况下，病因的治疗和支持措施在综合征的治疗中起着基础作用^[8, 9]，皮质类固醇、免疫抑制剂和静脉注射免疫球蛋白的治疗可以改善预后^[10]。HPS的死亡率很高，未经治疗的生存期约为2个月，因此在确诊后立即开始治疗是当务之急^[5, 11, 12]。

1. Familial Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
a) Immunodeficiency Syndrome
b) Chediak-Higashi Syndrome
c) Griscelli Syndrome
d) Wiskott-Aldrich Syndrome
e) Severe combined immunodeficiency
f) Hermansky-Pudlak Syndrome
2. Secondary Hemophagocytic Syndrome
a) Infections
i) Viral: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Herpes Simplex Virus, Varicella-Zoster, Herpes Virus 6, Adenovirus, Rubella, Influenza, Parainfluenza, Human Immunodeficiency Virus, Arbovirus, Parvovirus, Dengue
ii) Bacterial: Mycobacteria, Brucella, Pneumococcus, Staphylococcus, Haemophilus, Serratia, Mycoplasma, Legionella, Salmonella typhi, Gram-negative enteric bacilli, Rickettsia, Coxiella, Chlamydia
iii) Fungal: Candida, Histoplasma, Cryptococci
iv) Parasitic: Leishmania, Babesia, Toxoplasma, Plasmodium
b) Collagenopathies: Systemic Lupus Erythematosus, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Kawasaki Disease
c) Neoplasms: Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma, acute and chronic Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, Multiple Myeloma, Carcinomas of the stomach, breast, ovary, lung, urinary bladder, nasopharynx, germ cell tumor
d) Others: Phenytoin, Treatment with immunosuppressants, Post-vaccination, Sarcoidosis, Hyperferritemia with lipids [2]

表1. 噬血细胞综合症的病因。

The diagnosis is established if one or two of the criteria are met
1- Molecular diagnosis consistent with HPS
2- Diagnostic criteria for HPS (5 criteria)
a) Fever
b) Splenomegaly
c) Cytopenias (affecting 2 or 3 lines in peripheral blood)
i) Hemoglobin < 9 mg/dl (in children < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)
ii) Platelets < 100,000 /L
iii) Neutrophils < 1,000 /L
d) Hypertriglyceridemia and / or hypofibrinogenemia
i) Fasting triglycerides > 265 mg/dl
ii) Fibrinogen < 1.5 g/L
e) Hemophagocytosis in bone marrow, lymph nodes or spleen
f) No evidence of malignancy
g) Low levels or absence of NK cell activity
h) Ferritin > 500 µg/L
i) CD25 Soluble > 2,400 U/ml
Comments
- If hemophagocytosis is not found at the time of presentation, it should be looked for later. If the bone marrow is not conclusive, it should be looked for in other organs. Multiple bone marrow aspirates may be helpful in confirming the diagnosis.
- The following findings may be supporting evidence for the diagnosis: a) CSF pleocytosis (mononuclear cells) and / or proteinocytosis, and b) liver biopsy with persistent chronic hepatitis.
- Other clinical or laboratory findings consistent with the diagnosis are: cerebromeningeal symptoms, lymphadenopathy, jaundice, edema, rash, alteration in liver enzymes, hypoproteinemia, hypocalcemia, high VLAD, low HDL.

NK: natural killer; CSF: cerebrospinal fluid; VLAD: very low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein [11].

表2. 噬血细胞综合症的诊断标准。

2 临床病例

这是一名38岁的男性患者，来自祖利亚州马拉市，其临床表现为10天的演变，其特征是在39-40°C下量化的发烧，没有明显的小时数，之前出现寒战和盗汗，服用对乙酰氨基酚类退热药后会产生同样的厌食、乏力、他前往马拉克波自治服务大学医院接受评估并入院的原因。

在他的个人历史记录中，他提到了在该机构之前的两次住院：（1）在当前入院前7个月，由间日疟原虫诊断疟疾，正在接受地区疟疾服务处提供的氯喹和普瑞喹治疗。

（2）在当前入院前1个月诊断为感染性心内膜炎二尖瓣，接受了万古霉素和头孢曲松治疗。在同一入院病例中，在目前的治疗中，每天口服1片Viraday（600 mg伊法韦仑+200 mg恩曲他滨+245 mg替诺福韦），诊断为人类免疫缺陷病毒（HIV）感染。他报告了两次住院的多次输血史，并由血液科服务进行了随访。没有与病例相关的相关发现的家族史。当质疑心理生物学学习惯时，他指的是一个在过去8个月内被遗弃的偶尔饮酒的人，他否认吸烟。职业：乳制品运输。2个性伴侣。器械和系统审查：指8个月内体重减轻>10 kg；偶尔头痛，具有压迫性，轻度至中度；布里斯托尔4日疏散模式；在过去的6天中，尿液变暗，尿量减少。

入院体检报告血压：80/40 mmHg，平均血压：53 mmHg，心率：89 bpm，呼吸频率：18 bpm，温度：39°C，体重：60 kg，身高：170 cm，体重指数：17。患者临床症状不佳，发烧、脱水、土样外观，粘膜皮肤苍白，结膜苍白，巩膜白色，瞳孔等容，对光线反应正常，眼球运动正常，嘴唇薄，脱水，唾液浓，口腔粘膜无损伤，颈部检查时，触诊多个双侧、非疼痛的活动淋巴结，不附着于直径大于1cm的深平面，此外，腹股沟区域的双侧淋巴结被触诊，具有先前描述的共同特征。对称的正常扩张胸部，正常的声音震颤，正常的共振，双侧胸腔可听到水泡性杂音，无聚集。节律性心音，无杂音，最大脉冲点位于左侧第5肋间间隙，锁骨中线。腹部柔软，浅表或深部触诊不痛，可在肋缘下3次触摸到肝肿大，边界钝，无肿块，II

级脾肿大，3分钟内有气流杂音。神经系统检查：有意识、语言连贯、面向时间、空间和人等容瞳孔对光线反应正常、颅神经未受损、整体V/V肌肉力量、正常屈肌、双侧足底屈肌皮肤、无颈部僵硬、步态和小脑测试无变化。该机构的内科服务部与患者联系，负责进行液体抢救，以改善血流动力学状态，并要求进行实验室检查。

介绍入院前2天进行的实验室，报告白细胞3.000 mm³，分段65,1%，淋巴细胞25%，血红蛋白7.3gr/dl，红细胞比容22,1%，血小板138.000 mm³；入院时，进行了一次新的白细胞血流图2.000mm³，分割60%，淋巴细胞40%，血红蛋白7.0gr/dl，红细胞压积23,40%，血小板182.000mm³。（表3）。关于入院前2天的血液化学，随机血糖128 mg/dl，肌酐2.4 mg/dl，尿素110 mg/dl，尿酸6.4 mg/dl，天冬氨酸转氨酶（AST）98 U/L，丙氨酸转氨酶（ALT）86 U/L，总胆红素1.9 mg/dl，直接胆红素0.06 mg/dl，间接胆红素1.03 mg/dl，胆固醇248 mg/dl，甘油三酯285 mg/dl。入院时，患者出现随机血糖120 mg/dl、肌酐5.7 mg/dl、AST 141 U/L、ALT 130 U/L、总胆红素1,30 mg/dl、直接胆红素0.80 mg/dl、间接胆红素0.50 mg/dl。（表4）。介绍入院前几天的尿分析，报告pH值6，密度1.015，蛋白质（++），负葡萄糖，负酮体，负胆红素，负亚硝酸盐，白细胞6-8 xc，稀有细菌。随后，他进行了尿液分析，pH值6，密度1.025，白蛋白（+），胆红素（+）、胆汁色素（+）和胆盐（+）。血红蛋白（+）；白细胞1-3xc，红细胞2-4xc，稀有细菌，稀疏上皮细胞。胸部X光检查无实质病理浸润，心胸指数为0.5。（图1）。超声心动图显示射血分数为67%，左心房轻度增加，左心室轻度同心肥厚，二尖瓣脱垂伴轻度反流，无赘生物迹象。腹部超声报告非特异性弥漫性肝脾肿大（肝脏弥漫性和均匀性肿大，轮廓规则，右肝叶测量值为18,9cm；弥漫性和均一性肿大，测量值为18.5cm），胆囊具有典型的全身性疾病变化（胆囊，正常大小，壁离散增厚，具有典型的系统性疾病（低蛋白血症）变化，内部无图像）和双侧肾结石。进行了两种血液培养：尿液培养、粪便培养、厚膜、抗球蛋白检测、Widall反应（发热凝集素）、弓形虫免疫球蛋白（Ig）M和IgG血清学以及甲型、乙型和丙型肝炎病毒，均为阴性。爱泼斯坦-巴尔病毒的血清学为IgM阴性和IgG阳性，这意味着他曾感染过巨细胞病毒（CMV）IgM阳性和IgG阳性（回顾了既往病史，其中回顾了CMV IgM阴性的血清学和IgG阳性的血清学），表明CMV感染重新激活。



图1.胸部X光检查。

在住院期间，除了全身性水肿外，还出现了明显的黄疸、瘀斑型出血和瘀斑。血液科服务人员通过外周血涂片（PBS）进行随访，最初发现白细胞减少症（贫血伴有明显的低色素血症、不等红细胞增多症和白细胞减少），后来发现由于明显的全血细胞减少症导致的骨髓衰竭。（表 3）。血清铁要求为 66 mcg/dl（正常值（NV）60-160 mcg/dl），总铁结合转铁蛋白能力（TIBC）140 mcg/dl，转铁蛋白饱和度百分比为 47.10（NV 30%-50%），铁蛋白 2.340 ng/ml（NV 15-300 ng/ml）。进行骨髓活检，报告海绵状骨髓组织的一小块圆柱形碎片，共包含四个大小良好的骨髓颗粒。所有的颗粒都是轻微或中度的细胞过多，有 80%-85% 的细胞，其余的由脂肪组织组成。在所有颗粒中，观察到属于三个正常髓系的细胞与中等数量的高塑性组织细胞混合，这些细胞表现出良好的分化，其中许多细胞具有清晰的细胞质。然而，这些组织细胞中没有噬血细胞增多的证据，但我们也不能完全排除它。这种增生很可能与噬血细胞增多症有关。所有三个正常髓系均减少。粒细胞生成偏向左侧，以中间形式为主，如骨髓细胞和异粒细胞，而成髓细胞没有增加。红细胞生成抑制，性质正常。很少见到巨核细胞。

HPS 的诊断依据患者提出的以下标准确定：发热、脾功能亢进、细胞减少（涉及 3 个外周血）、高甘油三酯血症、骨髓碎片中未发现吞噬血细胞，但红细胞增生，无恶性证据，铁蛋白 >500 ng/ml（2.340 ng/ml），与诊断结果一致的其他临床或实验室发现有：淋巴结病、黄疸、水肿、肝酶改变、低蛋白血症、低钠血症；这些以及其他诊断标准是由组织细胞学会在 2004 年提出的^[11]。在他住院期间，给予了输血支持，同样给予了皮质类固醇、更昔洛韦、抗逆转录病毒治疗，然而，他表现出迟钝的进化，最终死亡。

Lab	2 days before		Adm.	Intra-hospital evolution day									
				3rd	6th	11th	15 th	18 th	21st	22nd	24 th	25th	
Leuc (mm ³)	3,000	2,000	2,300	2,000	800	900	500	600	400	500	400		
Seg (%)	65.1	60	50	65	-	-	-	-	-	-	-		
Lymph (%)	25	40	45	35	-	-	-	-	-	-	-		
Mon (%)		3											
MM (%)		2											
Hb (g/dl)	7.3	7.0	5.2	6.1	5.1	6.8	6.5	4.7	4.6	5.1	5.1		
Hct (%)	22.1	23.40	16.9	19	16	21.7	21.1	15	14.8	16	17.1		
MCV (fl)		97.3		96.7	96.2	96.4		95.5		97.0			
MCH (fl)		29.8		30.7	30.0	29.6		29.8		29.8			
MCHC (fl)		30.7		31.8	31.3	30.8		31		29.8			
RBC (mm ³)	1,740,000		1,660,000	2,260,000		2,190,000		1,560,000		1,770,000			
Plat (mm ³)	138,000	182,000	210,000	160,000	166,000	182,000	120,000	50,000	60,000	25,000	24,900		
PBS report		Good plat. count, marked hypochromic, anisocytosis		Plat. 8-3 sc., marked hypochromic, anisocytosis		Plat. 9-1 sc., marked hypochromic, anisocytosis with hypochromic, predominance of anisocytosis		Plat. 6 sc., marked hypochromic, anisocytosis		Plat. 3 sc., marked hypochromic, anisocytosis		Plat. 3 sc., marked hypochromic, anisocytosis	

Lab: Laboratory; Adm: Admission; Leuc: Leukocytes; Seg: Segmented; Lymph: Lymphocytes; Mon: monocytes; MM: Myelomonocytes; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematocrit; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; RBC: Red Blood Cell Series; Plat: platelets; PBS: Peripheral Blood Smear

表3.医院内演变过程中的血象对比表。

参考文献

[1] Scott RB., & Robb-Smith AH. (1939). Histiocytic Medullary Reticulocytosis. The Lancet, 234: 194-198.
 [2] Chung C., Estripeaut D., Rodriguez H & Rios C. (2010). Hemophagocytic syndrome associated with acute infection by Cytomegalovirus. Presentation of Clinical Case. Pediatrics Panama, 39 (2): 33-38.
 [3] Warley F., Bonella B., Odstrcil-Bobillo M., Otero V., Waisma G., Bendelman G., Giunta D., Peuchot V., & Ungaro C. (2017).

Lab	2 days before		Adm.	Intra-hospital evolution day									
				1st	2nd	5th	6th	11th	18th	19th	24th		
Glycemia (mg/dl)	128	150	120	135		150							
Creat. (mg/dl)	2.4	5.7	1.4	0.8		0.6						0.8	
Urea (mg/dl)	110												
Ac. Ure (mg/dl)	6.4												
AST (U/L)	96	141			159		59						
ALT (U/L)	86	130			96		52						
TP (mg/dl)	1,09	1,20			2,30		4,70		7,52				
DB (mg/dl)	0.06	0.80			1.30		2.50		4.01				
IB (mg/dl)	1.03	0.50			1.00		2.20		3.50				
LDH (U/L)					320		238						
AP (U/L)					1,326		1,938						
GGT (U/L)					490		698						
TP (g/dl)					5.90								
Alb (mg/dl)					3.70								
Glob (mg/dl)					3.20								
Albumin Rat (mg/dl)					0.84								

Lab	2 days before		Adm.	Intra-hospital evolution day									
				1st	2nd	5th	6th	11th	18th	19th	24th		
Cholest (mg/dl)		241								332			
IBIL (mg/dl)										66			
LDL (mg/dl)										239			
VLDL (mg/dl)										46.20			
TG (mg/dl)		285								231			
Na (mEq/L)												126	
Om												263	
K (mEq/L)												5.22	
Cl (mEq/L)												104	

Lab: Laboratory; Adm: Admission; Creat: Creatinine; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; TP: Total Bilirubin; IBIL: Direct Bilirubin; LDH: Lactate Dehydrogenase; AP: Alkaline Phosphatase; GGT: Gamma Glutamyl transpeptidase; TP: Total Protein; Alb: Albumin; Glob: Globulin; Alb/Glob Rat: Albumin/Globulin ratio; Cholest: Cholesterol; IBIL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; TG: triglycerides; Na: plasma sodium; Om: Plasma osmolality; K: Plasma potassium; Cl: Plasma chloride

表4.医院内部演变过程中的血液化学比较表。

3 讨论

本文介绍了一例CMV感染再激活的HIV患者，该患者符合噬血细胞综合征组织细胞学会提出的诊断标准；我提出了以下标准：发热、脾肿大、细胞减少（涉及3条外周血）、高甘油三酯血症、噬血细胞增多症在骨髓碎片中没有证据，但观察到组织细胞增殖，没有恶性证据，铁蛋白 >500 ng/ml（2340 ng/ml），与诊断结果一致的其他临床或实验室发现有：淋巴结病、黄疸、水肿、肝酶改变、低蛋白血症和低钠血症。不幸的是，我呈现出迟钝和不利的进化。吉雅罗^[13]报告了一例新诊断的HIV患者（入院前1个月）感染CMV的类似HPS病例，尽管进行了治疗，但该病例仍呈现致命结局。多斯桑托斯等人^[14]报道了一例HIV患者的HPS病例，该患者的治疗进展良好，与该病例相去甚远，因为他没有出现相关的CMV感染。帕里克等人^[12]报告了62例HPS，其中21例继发于感染，3例与CMV相关；类似的数据显示，Li等人^[10]在对103名HPS成年患者的分析中，24例患者表现出潜在的传染病，其中6例是CMV所致。里维耶尔等人^[15]报告了162例HPS患者，其中73例有潜在的免疫抑制，其中61例是HIV，40例是继发感染，10例是病毒，6例是CMV，约30%的HPS患者的骨髓吸出物中没有任何噬血细胞特征，这与本例中观察到的情况相似，在没有噬血细胞增多的证据的情况下观察到组织细胞增殖，这突出了了解HPS的既定诊断标准，从而建立充分和及时治疗的重要性。

4 结论

根据所述病例的临床图片、演变和结果，我们得出结论，HPS的诊断是复杂的，是一个诊断挑战，因为它通常与基础疾病重叠，如报告的病例、伴有发热和体质症状的HIV患者，以及系统性损害，其中HIV本身具有各种诊断可能性，以及免疫抑制状态使其易于发生机会性感染，如CMV，这两种病毒本身都与HPS有关；需要了解组织细胞学会提出的标准，以便早期诊断和及时治疗，从而提高HPS的生存率和降低死亡率。

- Clinical characteristics and mortality of adult patients with hemophagocytic syndrome, retrospective cohort study. *Rev Med Chile*, 145 (3): 344-350.
- [4] Pereira L., Dabezies A., Cuturi B., Fernández A., & Pérez W. (2018). Hemophagocytic lymphohistiocytosis. About a case. *Archives of Pediatrics of Uruguay*, 89 (2): 122-128.
- [5] Iscano N., & Fajardo F. (2018). Hemophagocytic syndrome. *J. Med. Hondur.*, 86 (3 and 4): 134-137.
- [6] Egües C., Calvo J., Cabrera L., Sola A., Furundarena J., Alcorta N., Valero J., López L., Cancio J., Maiz O., Uriarte E., & Belzunegui J. (2020). Clinical characteristics and prognostic factors in patients with Hemophagocytic syndrome. *Int. J. Rare Dis Disorder*, 3 (020).
- [7] Dávila D., & Peña IR. (2019). Hemophagocytic syndrome. Case report and literature review. *Journal of the Faculty of Medicine of the UNAM*, 62 (2): 15-21.
- [8] Rosemberg M., Echavarría G., Ludueña A., Estrada G., & Molina M. (2018). Hemophagocytosis Secondary to Dengue. *Medicine*, 78 (1): 37-40.
- [9] Santos L., Martínez O., & Milian G. (2017). Hemophagocytic syndrome. Case report and disease review. *Medical Certificate of the Center*, 11 (4): 38-45.
- [10] Li J., Wang Q., Zheng W., Ma J., Zhang W., Wang W., & Tian X. (2014). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Analysis clinical of 103 adult patients. *Medicine*, 93 (2): 100-105.
- [11] Espinosa K., García P., Fossas D., & León E. (2013). Hemophagocytic syndrome. Current concepts. *Medical Gazette of Mexico*, 149: 431-7.
- [12] Parikh S., Kapoor P., Letendre L., Kumar S., & Wolansky A. (2014). Prognostic factors and outcomes in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *May Clin. Proc*, 89 (4): 484-492.
- [13] Guijarro S. (2018). Hemophagocytic syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case study. *Therapeia* 10: 145-150.
- [14] Dos Santos G., Uría R., Silvera L., Santos C., Oliver C., Frantchez V., Cichero M., Solari P., Grille S., Sosa L., & Silvariño R. (2017). Hemophagocytic syndrome: a rare complication in the patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Uruguayan Journal of Internal Medicine*, 2 (1): 25-31.
- [15] Rivière S., Galicier L., Coppo P., Marzac C., Aumont C., Lambotte O., & Fardet L. (2014). Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Multicenter Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine*, 127 (11): 1118-1125.