

Nhân trường hợp hội chứng thực bào máu sau viêm tinh hoàn biến chứng suy đa phủ tạng và đông máu rải rác trong lòng mạch

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm^{1*}, Trần Văn Bình², Lê Phan Minh Triết¹

(1) Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Mở đầu và mục đích: Hội chứng thực bào máu (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) là bệnh cảnh do tăng hoạt hóa quá mức các tế bào thực bào, dẫn đến tiêu hủy các tế bào máu bình thường, đồng thời gây tổn thương các tế bào và hệ thống cơ quan; hậu quả làm rối loạn chức năng đa cơ quan, đông máu rải rác trong lòng mạch (disseminated intravascular coagulation, DIC) hay thậm chí tử vong với tỷ lệ rất cao nếu như không chẩn đoán và điều trị kịp thời. Chúng tôi trình bày trường hợp lâm sàng này nhằm mục đích cung cấp thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị HLH. **Báo cáo ca bệnh:** chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 53 tuổi được chẩn đoán trước đó 2 tháng với viêm tinh hoàn, điều trị với kháng sinh và kháng viêm không đáp ứng; sau đó bệnh nhân có biểu hiện hội chứng thực bào máu theo tiêu chuẩn chẩn đoán HLH-2004 với sốt cao kéo dài, gan lách lớn, giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, rối loạn đông máu nội ngoại sinh kết hợp giảm fibrinogen, tăng triglycerid, ferritin và hình ảnh tủy đồ cho thấy có nhiều đại thực bào đang thực bào các tế bào máu. Bệnh nhân không đáp ứng với kháng sinh và xuất hiện biến chứng suy đa phủ tạng và DIC. Sau đó bệnh nhân được điều trị với Methylprednisolon liều cao và thay huyết tương (Therapeutic plasma exchange, TPE) thì các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng dần cải thiện. **Bàn luận:** Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán HLH với điểm HScore là 309 điểm và xác suất mắc HLH lên đến 99,98%; nguyên nhân có thể thứ phát sau viêm tinh hoàn. **Kết luận:** Hội chứng thực bào máu có thể xuất hiện sau nhiều nguyên nhân khác nhau với hậu quả lâm sàng nặng nề vì thế việc chẩn đoán và điều trị sớm rất cần thiết cho bệnh nhân, chúng tôi báo cáo HLH xảy ra ở bệnh nhân có viêm tinh hoàn mà y văn trước đây chưa thấy ghi nhận nhiều.

Từ khóa: *Hội chứng thực bào máu, viêm tinh hoàn, suy đa phủ tạng, DIC.*

A case report of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) after orchitis causing multi-organ failure and disseminated intravascular coagulation

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm¹, Trần Văn Bình², Lê Phan Minh Triết¹

(1) Department of Hematology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Intensive Care Unit, Hue Central Hospital

Abstract

Introduction and purpose: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a condition caused by overactivation of phagocytic cells, leading to destruction of normal blood cells and damage to cells and organ systems, resulting in multi-organ dysfunction, DIC or even death with a very high rate if not diagnosed and treated promptly. We present this clinical case for the purpose of providing additional experience in the diagnosis and treatment of HLH. **Case reports:** We report a case of a 53-year-old male patient diagnosed 2 months earlier with orchitis, which did not respond to antibiotic and anti-inflammatory therapy; then the patient presented with hemophagocytic syndrome according to HLH-2004 diagnostic criteria with high fever, hepatosplenomegaly, peripheral blood cytopenia, coagulopathy of extrinsic and intrinsic pathway combined with decreased fibrinogen, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and hemophagocytosis in bone marrow. The patient did not respond to antibiotics and developed multi-organ failure and DIC. After that, the patient was treated with high-dose methylprednisolone and therapeutic plasma exchange (TPE), the clinical and paraclinical symptoms gradually improved. **Discussion:** The patient meets the criteria for HLH diagnosis with an HScore of 309 points and a probability of HLH of up to 99.98%; the cause may be secondary to

orchitis. **Conclusion:** Hemophagocytic syndrome can appear after many different causes with severe clinical consequences, so early diagnosis and treatment are essential for patients. We report that HLH occurs in patients with patients with orchitis that has not been widely reported in previous medical literature.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, orchitis, multi-organ failure, DIC.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HLH) là tình trạng tăng đáp ứng miễn dịch của cơ thể do sự suy giảm chức năng hoạt động của tế bào lympho T gây độc và tế bào diệt tự nhiên NK (natural killers) tạo ra sự tăng sinh không kiểm soát của các đại thực bào lành tính trong tất cả các cơ quan hệ thống lưới nội mô như tủy xương, gan, lách, hạch; hậu quả xuất hiện các đại thực bào thực bào các tế bào máu, đồng thời xuất hiện bão cytokin do tăng tiết một lượng lớn của các cytokine viêm [1], [2]. Sự thực bào các tế bào máu làm giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, bên cạnh đó bão cytokin gây tổn thương tế bào gan làm tăng cao nồng độ ferritin, triglycerid, giảm fibrinogen, rối loạn đông máu, DIC và rối loạn chức năng đa cơ quan (multi-organ dysfunction, MOD) [2]. Ca bệnh đầu tiên được mô tả vào năm 1939 bởi hai tác giả Scott Robin và và Smith với tên bệnh ban đầu là Hội chứng thực bào hồng cầu lưới tủy xương (histiocytic medullary reticulocytosis) [3-6]. HLH được chia thành 2 thể là nguyên phát (có tính gia đình – Familial HLH) và thứ phát hay mắc phải (Secondary HLH hay Acquired HLH). HLH nguyên phát thường do di truyền gene lặn trên nhiễm sắc thể (NST) thường, 40 - 60% đột biến trên gene PRF1 trên NST số 9, 10 và Unc-13 Homolog D trên NST số 17 (UNC13D) gây suy giảm hiện tượng chết tế bào theo chương trình [1, 7]. Trong khi đó HLH thứ phát là hậu quả của sự hoạt hóa quá mức hệ thống đại thực bào – mono do nhiều nguyên nhân khác nhau như rối loạn miễn dịch (gặp trong viêm, nhiễm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng), các loại ung thư (leukemia cấp, u lympho hay các ung thư tạng đặc,...) [7]. HLH dù nguyên phát hay thứ phát đều có thể dẫn đến nhiều nguy hiểm cho bệnh nhân như tổn thương đa cơ quan, nhiễm khuẩn nặng. Vì vậy chẩn đoán và điều trị sớm giúp tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân. Chúng tôi báo cáo ca bệnh nhằm mục đích cung cấp thêm thông tin và kinh nghiệm trong chẩn đoán, điều trị HLH.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam 53 tuổi, vào Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế tháng 5/2023 với lý do sưng đau vùng bẹn bìu.

Bệnh sử: Hai tháng trước khi nhập viện bệnh nhân bắt đầu đau vùng bẹn bìu trái tăng dần kèm sốt nhẹ, được điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế với chẩn đoán viêm tinh hoàn, điều trị với kháng sinh và kháng viêm thì các triệu chứng trên có thuyên giảm nhưng

không khỏi hẳn, bệnh nhân được xuất viện và điều trị ngoại trú ở nhà thì các triệu chứng sưng đau lại xuất hiện trở lại kết hợp với vàng da toàn thân khiến bệnh nhân vào nhập viện tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý gan mật gì trước đây và uống rượu bia ít.

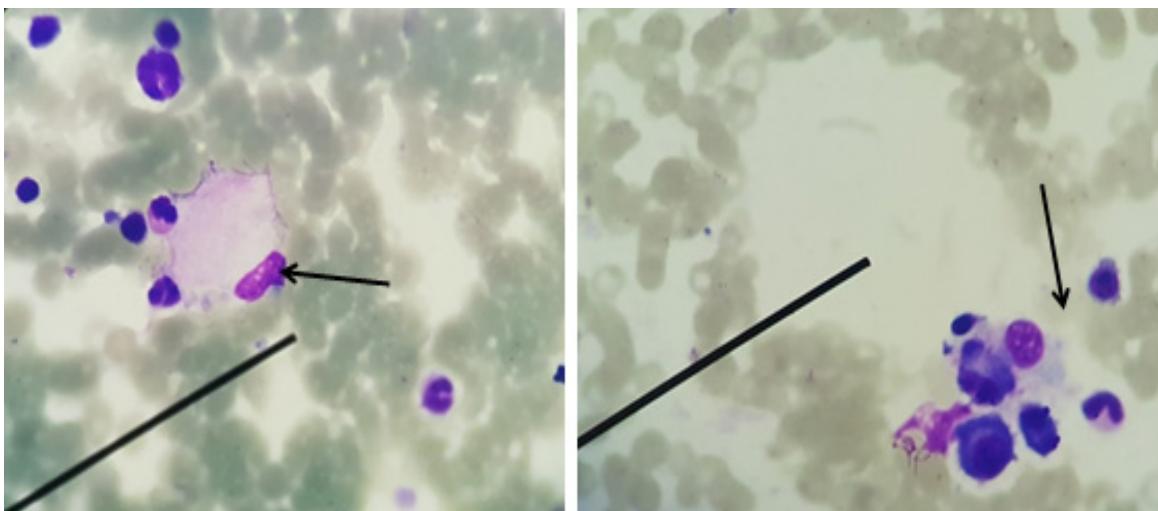
Thăm khám vào viện: bệnh tĩnh, tiếp xúc tốt, vàng da vàng kết mạc mắt, sốt cao dao động từ 39-40°C, mạch huyết áp trong giới hạn bình thường, phù nhẹ 2 chi dưới; khám gan lớn dưới bờ sườn khoảng 3 - 4 cm, lách lớn dưới bờ sườn khoảng 2 - 3 cm, tình hoàn trái sưng đau . Bệnh nhân được chẩn đoán sơ bộ: viêm gan cấp chưa rõ nguyên nhân, theo dõi suy gan cấp/viêm tinh hoàn trái.

Siêu âm thấy viêm tinh hoàn-mào tinh hoàn bên trái, kém tưới máu tinh hoàn trái; gan lách lớn.

Bệnh nhân được làm các kết quả cận lâm sàng với kết quả giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi (Bạch cầu 1,84 G/L trong đó neutrophil 50%, lymphocyte 45%, monocyte 4%, eosin 1%, chiếm Hb 120 g/L, tiểu cầu 36,4 G/L), rối loạn đông máu nội ngoại sinh (PT: 21,8 giây (11,5 - 15,5 giây), INR = 1,67 (0,89 - 1,20), tỷ prothrombin 49% (> 70%); APTT: 44,4 giây (24 - 35 giây), r = 1,41 (0,75 - 1,2), giảm fibrinogen 0,71 g/L. Sinh hóa máu: tăng cao ALAT 454,5 U/L, ASAT 656,8 U/L, ALP 480,6 U/L, GGT 480 U/L bilirubin toàn phần 151,4 µmol/L, bilirubin trực tiếp 120,7 µmol/L, procalcitonin 0,532 ng/ml, Ferritin 57724 µg/L, LDH 1733 U/L, Triglycerid 5,71 mmol/L, chức năng thận bình thường (creatinin 52 µmol/L, urê 4,1 mmol/L), albumin 26 g/L, các xét nghiệm HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV, Anti-HEV và Anti-HIV đều âm tính, cấy máu không tìm thấy vi khuẩn, kéo máu không tìm thấy ký sinh trùng sốt rét. Xét nghiệm tủy đồ cho thấy mật độ tế bào tủy giảm nhẹ, có nhiều đại thực bào trong tủy xương, một số đại thực bào đang thực bào các tế bào máu.

Chẩn đoán xác định: Hội chứng thực bào máu/ Nhiễm khuẩn huyết/DIC/Suy gan cấp.

Bệnh nhân được chuyển sang khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Huế. Bệnh nhân được điều trị với Methylprednisolon liều cao và thay huyết tương, các triệu chứng cải thiện; bệnh nhân hết sốt, cảm giác người khỏe hơn, các xét nghiệm cận lâm sàng cũng chuyển biến theo chiều hướng tích cực như các dòng tế bào máu tăng dần, không còn tình trạng rối loạn đông máu, giảm nồng độ ALAT, ASAT, bilirubin, ferritin, LDH.



Hình 1. Các đại thực bào đang thực bào tế bào máu trong tủy xương (mũi tên)

3. BÀN LUẬN

Bệnh nhân nhập viện với bối cảnh sốt cao kèm theo giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, nồng độ ferritin tăng rất cao 57724 µg/L (giá trị tham chiếu 30,0 - 400,0 µg/L), theo khuyến cáo của Hiệp hội Huyết học Anh (British Society for Haematology) 2018 nếu một bệnh nhân có nồng độ ferritin > 10000 µg/L cần nghĩ đến những nguyên nhân hiếm gặp như bệnh Still hoặc hội chứng thực bào máu, nhưng cũng cần chú ý đến các tình trạng phổ biến hơn như bệnh gan thận, nhiễm trùng hoặc các bệnh lý ác tính (8). Các triệu chứng như sốt cao, gan lách lớn, giảm 3 dòng tế bào máu càng giúp định hướng bệnh cảnh HLH xảy ra trên bệnh nhân.

Xét theo tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng thực bào máu – 2004 khi có một trong hai nhóm tiêu chuẩn HLH - 2004 (Bảng 1)

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán HLH – 2004 [9]

Nhóm tiêu chuẩn về sinh học phân tử: Người bệnh được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu nguyên phát khi có tổn thương một trong các gene đặc hiệu: *PFR1* (vị trí 10q21-22), *UNC13D* (vị trí 17q25), *STX11* (vị trí 6q24), *STXBP2*.

Nhóm tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm: Nếu không có tiêu chuẩn về sinh học phân tử, người bệnh được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu khi có 5/8 tiêu chuẩn sau:

- + Tiêu chuẩn về lâm sàng:
 - Sốt kéo dài.
 - Lách to.
- + Tiêu chuẩn về xét nghiệm:
 - Giảm ít nhất 2 trong 3 dòng tế bào máu (Hemoglobin < 90 g/L, số lượng tiểu cầu < 100 G/L, số lượng bạch cầu hạt trung tính < 1G/L).
 - Tăng triglycerid máu ≥ 3,0 mmol/L và/hoặc giảm fibrinogen < 1,5 g/L.
 - Tăng ferritin > 500 ng/mL.
 - Tế bào và mô bệnh học: hình ảnh đại thực bào đang thực bào tế bào máu trong tủy xương, lách hoặc hạch. Không kèm theo các tình trạng ác tính khác trong trường hợp hội chứng thực bào nguyên phát.
 - Tế bào NK giảm hoặc mất hoạt tính.
 - CD25 hòa tan (IL-2 receptor) ≥ 2400 U/ml.

Bệnh nhân trong trường hợp này thỏa mãn đủ 6/8 tiêu chuẩn để chẩn đoán HLH đó là có biểu hiện sốt kéo dài; lách to; giảm 2 dòng tế bào máu ngoại vi (số lượng tiểu cầu < 100 GL và số lượng bạch cầu hạt trung tính 0,92 G/L); tăng triglycerid máu 5,71 mmol/L và giảm fibrinogen 0,71 g/L; tăng rất cao nồng độ Ferritin 57724 µg/L; hình ảnh tủy đồ cho thấy có nhiều đại thực bào đang thực bào các tế bào máu. Chúng tôi sử dụng thang điểm HScore để ước tính nguy cơ mắc HLH cho một cá nhân (Bảng 2).

Bảng 2. Thang điểm HScore trong chẩn đoán HLH (6)

Tham số	Tiêu chí chấm điểm
Suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV, dùng thuốc glucocorticoids, azathioprine,...)	<ul style="list-style-type: none"> - Không (0 điểm) - Có (18 điểm)
Nhiệt độ cao nhất	<ul style="list-style-type: none"> - $< 38,4^{\circ}\text{C}$ (0 điểm) - $38,4\text{-}39,4^{\circ}\text{C}$ (33 điểm) - $> 39,4^{\circ}\text{C}$ (49 điểm)
Gan, lách	<ul style="list-style-type: none"> - Không lớn (0 điểm) - Gan hoặc lách lớn (23 điểm) - Gan và lách lớn (38 điểm)
Giảm các dòng tế bào máu ngoại vi ($\text{Hb} < 92 \text{ g/L}$, số lượng bạch cầu $\leq 5 \text{ G/L}$, số lượng tiểu cầu $\leq 110 \text{ G/L}$).	<ul style="list-style-type: none"> - 1 dòng (0 điểm) - 2 dòng (24 điểm) - 3 dòng (34 điểm)
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	<ul style="list-style-type: none"> - < 2000 (0 điểm) - $2000\text{-}6000$ (35 điểm) - > 6000 (50 điểm)
Triglyceride (mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> - $< 1,5$ (0 điểm) - $1,5\text{-}4$ (44 điểm) - > 4 (64 điểm)
Fibrinogen (g/L)	<ul style="list-style-type: none"> - $< 2,5$ (0 điểm) - $\geq 2,5$ (30 điểm)
Aspartate aminotransferase (AST)	<ul style="list-style-type: none"> - < 30 (0 điểm) - ≥ 30 (19 điểm)
Hình ảnh đại thực bào thực bào tế bào trong tủy xương	<ul style="list-style-type: none"> - Không (0 điểm) - Có (35 điểm)

Điểm HScore tính được trên bệnh nhân là 309 điểm với xác suất mắc HLH lên đến 99,98%.

HLH thứ phát có thể xảy ra sau đợt nhiễm virus (herpes virus (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenovirus,...), vi khuẩn (*Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma* spp., *Clamydia* spp., *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*,...), nấm (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Pneumocytis* spp., *Aspergillus* spp,...), ký sinh trùng (*Plasmodium falciparum* hoặc *vivax*, *Toxoplasma* spp., *Leishmania* spp., *Strongyloides* spp....); có tỷ lệ HLH thứ phát sau các bệnh lý ác tính (u lympho, bệnh Kahler, leukemia cấp, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư phổi,...) và các bệnh lý tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp hệ thống,...) [10]. Bệnh nhân chúng tôi nhập viện với bối cảnh trước đó với viêm tinh hoàn trái điều trị kháng sinh, tuy nhiên đáp ứng lâm sàng lại không hiệu quả; khởi phát HLH sau viêm tinh hoàn gần 2 tháng; vì thế chúng tôi hướng nhiều đến HLH thứ phát sau viêm nhiễm trùng tinh hoàn, việc xác định tác nhân vi khuẩn gây bệnh trở nên khó khăn hơn khi bệnh nhân đã dùng kháng sinh trước đó. Các xét nghiệm virus, ký sinh trùng, bilan bệnh tự miễn âm tính nên chúng tôi không nghĩ nhiều đến HLH thứ

phát sau các bệnh lý trên. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy có nhiều trường hợp HLH nhưng không tìm ra nguyên nhân cụ thể, nghiên cứu trên 137 bệnh nhân HLH lấy thông tin từ 44 viện nghiên cứu của Đức cho thấy có 44,5% thứ phát sau nhiễm trùng, 35% bệnh ác tính, 9,5% bệnh tự miễn/viêm hệ thống và có 11% không tìm thấy nguyên nhân [11]. Một nghiên cứu hồi cứu của nhóm tác giả đến từ trường Đại học Saint-Luc, Vương Quốc Bỉ trên 52 bệnh nhân HLH giai đoạn 2010 - 2022 ghi nhận HLH thứ phát sau bệnh ác tính và nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 42% và 38,5%; bệnh lý tự miễn chiếm 13,5%; đặc biệt có 1 trường hợp HLH xuất hiện trong thai kỳ và 3 bệnh nhân không tìm thấy nguyên nhân [12].

Trong bối cảnh bệnh lý HLH, bệnh nhân sốt cao do sự tăng tiết các interleukin; bên cạnh các tế bào máu bị thực bào bởi các đại thực bào thì yếu tố hoại tử u TNF α và interferon IFN γ tăng trong HLH góp phần gây giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi. Các cytokine tấn công tế bào gan gây suy giảm chức năng gan gây tăng ferritin máu, đồng thời hoạt tính enzyme lipoprotein lipase ở gan suy giảm làm tăng triglycerid máu; ngoài ra các đại thực bào

hoạt hóa tăng tiết chất hoạt hóa plasminogen, tăng chuyên plasminogen thành plasmin, chính plasmin gây phân hủy fibrinogen. Các rối loạn này nhanh chóng chuyển thành rối loạn chức năng đa cơ quan (MODS), DIC và tử vong nếu như không kịp chẩn đoán và điều trị kịp thời [13]. Câu hỏi đặt ra là liệu

bệnh nhân có DIC chồng lấp trên HLH khi mà cả 2 bối cảnh này đều có chung triệu chứng là giảm tiểu cầu và giảm fibrinogen. Theo Hiệp hội cầm máu và tắc mạch quốc tế (ISTH) đề xuất nếu trên lâm sàng có bệnh lý có nền có thể gây DIC thì thực hiện các xét nghiệm để đánh giá thang điểm (Bảng 3)

Bảng 3. Tiêu chuẩn chẩn đoán DIC theo ISTH [14]

	Chỉ số	Điểm
Số lượng tiểu cầu		
+ > 100 G/L		0
+ 50 - 100 G/L		1
+ < 50 G/L		2
Thời gian prothrombin		
+ PTs > PT chứng dưới 3s		0
+ PTs > PT chứng 3 - 6s		1
+ PTs > PT chứng trên 6s		2
Fibrinogen		
+ Fibrinogen > 1g/L		0
+ Fibrinogen ≤ 1g/L		1
Các chất liên quan đến fibrin (FDP, D-dimer, FM)		
+ Không tăng		0
+ Tăng vừa		2
+ Tăng cao		3

Bệnh nhân trong case lâm sàng đạt được 5 điểm nên chẩn đoán DIC được đặt ra. Theo Hiệp hội Phân tách máu Hoa Kỳ (The American Society of Apheresis, ASFA) 2019 đã ban hành tài liệu Hướng dẫn sử dụng liệu pháp phân tách máu trong thực hành lâm sàng lần thứ 8 mở rộng, có đề cập đến các chỉ định TPE trên nhiều bệnh lý [15]. Bệnh nhân báo cáo của chúng tôi có nhiều bệnh cảnh để điều trị TPE, cụ thể là suy gan cấp (nhóm I, độ IA), hội chứng thực bào máu (nhóm III, độ 2C), nhiễm khuẩn huyết với suy chức năng đa cơ quan (nhóm III, độ 2B). Việc kết hợp methylprednisolon với TPE mang lại đáp ứng tốt trên bệnh nhân, các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng cải thiện theo chiều hướng tích cực.

Chẩn đoán xác định và điều trị HLH được đưa ra

dưới sự hỗ trợ và phối hợp đến từ chuyên ngành lâm sàng (nội khoa, hồi sức tích cực, huyết học lâm sàng) đến chuyên ngành cận lâm sàng (huyết học xét nghiệm, vi sinh, ký sinh trùng, hóa sinh) [16].

4. KẾT LUẬN

Hội chứng thực bào máu có thể xuất hiện sau nhiều nguyên nhân khác nhau với hậu quả lâm sàng nặng nề vì thế việc chẩn đoán và điều trị sớm rất cần thiết cho bệnh nhân. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hội chứng thực bào máu sau viêm tinh hoàn biến chứng suy gan cấp, rối loạn chức năng đa cơ quan. Với sự phối hợp trong quản lý và điều trị đa chuyên khoa, bệnh nhân phục hồi tốt sau điều trị chủ yếu với methylprednisolon và lọc huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Acharya S, Shukla S, Sontakke T, Vs I, Bagga C, Dronamraju S, et al. A Case Report of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) - An Unusual Complication of Dengue Infection. Cureus. 2022 Jul 2;14(7):e26504.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med. 2012;63:233–46.
- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Blood Rev. 2016 Nov 1;30(6):411–20.
- Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124–31.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis

- (HLH) and related disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2009;127–31.
6. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014;66(9):2613–20.
7. Bộ Y tế. Hội chứng thực bào tủy bào máu. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý Huyết học. 2022; p.127-136.
8. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018 May 1;181(3):331–40.
9. Chairman: Jan-Inger Henter, MD, PhD, Stockholm S. Treatment protocol of the second international HLH study 2004. *Treat Protoc Second Int HLH study 2004.*
10. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol.* 2011 Mar;163(3):271–83.
11. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Apr 1;146(4):1065–77.
12. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, D'abadie P, Bailly S, Yombi JC. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: A Retrospective Study in a Belgian Teaching Hospital. *Int J Gen Med.* 2022;15:8111–20.
13. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69–86.
14. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol.* 2003 Sep 1;74(1):17–22.
15. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171–354.
16. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *Shock.* 2018 Aug 1;50(2):149–55.