



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 1/9

**Date de création:** 09 Octobre 2009

**Auteur :** Dr Jana PACHLOPNIK-SCHMID

**Affiliation :**

1. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité U768, Laboratoire du Développement Normal et Pathologique du Système Immunitaire, 75015 Paris, France
2. Unité d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

**Date de validation par le Comité de relecture le :** 10 Novembre 2009

**Date de parution sur le site :** 10 Novembre 2009



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 2/9

N°	Recommandations	Réf
1	<b>DEFINITION</b> Les formes primaires du syndrome hémophagocytaire sont dénommées syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou d'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH), il existe aussi des formes secondaires associées aux maladies inflammatoires et autoimmunes.	
2	<b>SYMPTOMATOLOGIE</b> Le diagnostic de HLH est, selon la Histiocyte Society, défini par la présence d'au moins 5 des critères suivants (avec modifications) : <ol style="list-style-type: none"><li>1. fièvre</li><li>2. splénomégalie</li><li>3. bicytopénie : Hb &lt;90 g/L (&lt;100 g/L dans la période néonatale); plaquettes &lt; 100 G/L; polynucléaires neutrophiles &lt; 1000/mm<sup>3</sup></li><li>4. hypertriglycémie (<math>\geq 3.0</math> mmol/L, à jeun) et/ou hypofibrinogénémie (&lt; 1.5 g/L)</li><li>5. hémophagocytose dans la moelle osseuse, rate ou ganglions (sans maladie maligne)</li><li>6. hyperferritinémie (<math>\geq 500</math> µg/L)</li><li>7. taux élevé de CD25 soluble plasmatique (<math>\geq 2400</math> UI/mL) ou excès de Ly T CD8+ &gt; 20%</li><li>8. défaut de cytotoxicité des lymphocytes NK et/ou des lymphocytes T</li></ol> Les autres manifestations fréquentes sont une altération franche de l'état général pouvant parfois mimer un état septique, une atteinte hépatique (se révélant cliniquement par une hépatomégalie et/ou un ictère, et biologiquement par une cytolyse et/ou une cholestase hépatique d'intensité variable). L'atteinte neurologique est fréquemment associée au HLH et doit être systématiquement recherchée. La symptomatologie est très variable et peut aller d'une atteinte méningée minime à une atteinte grave du système nerveux central avec des crises convulsives et un coma.  Le diagnostic du HLH peut être délicat dans le contexte de maladie inflammatoire ou autoimmune, certaines manifestations de HLH pouvant mimer les symptômes de la maladie sous jacente : dans le lupus érythémateux disséminé, la fièvre, la splénomégalie et les cytopénies sont fréquentes au cours d'une poussée évolutive de la maladie ; il est de même dans la maladie de Still concernant la fièvre, l'hépatosplénomégalie, l'anémie et l' hyperferritinémie. Une augmentation brusque des transaminases, une baisse du fibrinogène, une normalisation de l'hyperplaquetose ou de la neutrophilie en climat fébrile, une altération de l'état général chez l'enfant contractant une virose ou encore une ferritinémie très élevée doit inviter à une grande prudence.	1
3	<b>CLASSIFICATION DES SYNDROMES HEMOPHAGOCYTAIRES HEREDITAIRES</b>	2
3.1	<b>Les HLH héréditaires de transmission autosomique récessive</b>	
3.1.1	<b>La lymphohistiocytose familiale (LHF)</b>  Il n'existe pas d'anomalie clinique ou biologique caractéristique de la lymphohistiocytose familiale avant l'apparition du syndrome hémophagocytaire, à l'exception d'un défaut de l'activité cytotoxique des lymphocytes T et/ou des cellules NK, retrouvé chez la plupart des patients. Le plus souvent il s'agit d'un enfant âgé entre 3 et 24 mois, sans antécédent particulier et développant (déclenché par une infection ou éventuellement spontanément) un tableau classique de syndrome hémophagocytaire. Une atteinte neuroméningée est très fréquente	

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 3/9

	(environ 30 - 50% des cas). Une LHF peut être soit de révélation très précoce dès la naissance soit de révélation tardive à l'âge adulte. Les gènes responsables identifiés à ce jour dans les LHF, transmis selon un mode autosomique récessif, codent pour la perforine (gène : <i>PRF1</i> ), la protéine Munc13-4 (gène : <i>UNC13D</i> ), syntaxine 11 (gène : <i>STX11</i> ) et Munc18-2 (gène : <i>UNC18-2</i> ou <i>STXBP2</i> ). Ces formes génétiques comptent pour environ 80% des LHF.	
3.1.2	<p><b>Les syndromes hémophagocytaires associés à une anomalie de la pigmentation</b></p> <p>a) Les patients avec le <b>syndrome de Griscelli</b> ont une hypopigmentation de la peau et des cheveux qui se caractérisent, macroscopiquement par des reflets gris argenté et, microscopiquement par la présence d'agrégats de pigments au niveau de la gaine du cheveu. Trois formes de syndrome de Griscelli (1 à 3) sont actuellement décrites, mais seul le type 2 se complique d'un HLH qui est souvent déclenché par une infection par l'EBV. Cette forme est liée à une mutation du gène <i>RAB27A</i>. Dans le type 1 qui résulte d'une mutation du gène codant la myosine Va, les enfants souffrent de troubles neurologiques précoces et sévères avec une hypotonie et un retard psychomoteur qui surviennent en dehors de tout contexte de syndrome hémophagocytaire. La même hypopigmentation caractéristique de ce syndrome, mais évoluant de façon isolée (sans HLH), s'associe à une anomalie du gène codant la mélanophiline, définissant le syndrome de Griscelli de type 3.</p> <p>b) Le <b>syndrome de Chediak-Higashi</b> (lié à une mutation du gène <i>CHS1/LYST</i> (lysosomal trafficking regulator)) associe un albinisme oculocutané partiel et un défaut de l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK. Le HLH qui apparaît généralement au cours de la première décennie est souvent déclenché par une primo-infection par l'EBV. Le diagnostic de ce syndrome repose en pratique sur l'analyse microscopique des cheveux qui révèle la présence d'agrégats de pigments (beaucoup plus fins que dans le syndrome de Griscelli) et sur la mise en évidence de granulations intra-cytoplasmique géantes dans la plupart des cellules de l'organisme (et notamment dans les polynucléaires neutrophiles, visibles sur une analyse du frottis sanguin), qui sont pathognomoniques de cette affection. Les sujets qui atteignent l'âge adulte, avec ou sans complications liées au syndrome hémophagocytaire, peuvent présenter des troubles neurologiques graves à type de syndrome extra-pyramidal, de neuropathie périphérique et/ou de retard mental ou déclin intellectuel progressif.</p>	
3.1.3	<p><b>Les syndromes hémophagocytaires associés à une maladie métabolique</b></p> <p>Un tableau de syndrome hémophagocytaire a également été décrit aux cours de l'intolérance aux protéiques dibasiques (aussi appelée lysinurie). Il s'agit d'une pathologie génétique de transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène <i>SLC7A7</i>. D'autres maladies métaboliques peuvent encore plus rarement être accompagnées de HLH : acidémie méthylmalonique et déficit en sulfatases multiples (Maladie d'Austin).</p>	
3.2	<p><b>Le syndrome de Purtilo ou le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP, X-linked lymphoproliferative)</b></p>	
3.2.1	<p><b>Le XLP1</b></p> <p>Il se traduit dans environ 50% des cas par un HLH chez un garçon de 4 ans d'âge moyen lors d'une primo-infection par l'EBV. Les patients ont un risque accru de développer des lymphomes de localisation préférentiellement iléo-cæcale et des vascularites cérébrales à l'âge adulte. Les patients présentent souvent une hypogammaglobulinémie qui peut être présente même avant le syndrome hémophagocytaire. Bien que l'EBV semble être le facteur déclenchant du syndrome hémophagocytaire dans pratiquement tous les cas, d'autres agents infectieux pourraient être à l'origine des manifestations du syndrome de Purtilo. Ce syndrome est lié à une mutation du gène <i>SH2D1A</i> localisé sur le chromosome X et codant pour la protéine SAP.</p>	
3.2.2	<p><b>Le XLP2</b></p> <p>L'HLH chez les patients avec XLP2 est également souvent déclenché par une infection par l'EBV. L'HLH est probablement plus fréquent mais moins sévère que chez les patients avec XLP1. Les patients peuvent avoir une splénomégalie préexistante avant l'apparition de tout HLH.</p>	



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 4/9

	<p>Il existe un risque accru de développer une colite hémorragique. Les patients avec XLP2 peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. Ils ne souffrent très probablement pas d'une susceptibilité particulière au développement de lymphomes. Le XLP2 est lié à une mutation du gène <i>XIAP</i> (X-linked inhibitor of apoptosis) localisé sur le chromosome X.</p>	
4	<b>PRISE EN CHARGE, DEMARCHE DIAGNOSTIQUE</b>	
4.1.	<p><b>Diagnostic positif et diagnostic différentiel du syndrome hémophagocytaire</b></p> <p>Chez un patient avec fièvre prolongée ne répondant pas ou pas suffisamment aux traitements anti-infectieux, le syndrome hémophagocytaire est un diagnostic différentiel. Les signes suspects sont la présence d'une (hépat) splénomégalie et une pancytopenie. Une hyperferritinémie, hypertriglycéridémie et hypofibrinogénémie doivent alors être recherchées. L'expression de HLA DR sur les lymphocytes T est très augmentée. Les taux plasmatiques du CD25 soluble (forme soluble d'une partie du récepteur de l'Interleukine-2), de certaines cytokines comme l'IFNgamma et le TNFalpha sont élevés mais ne sont pas dosés en routine.</p> <p>Le myélogramme est souvent réalisé pour objectiver l'hémophagocytose et pour exclure une hémopathie maligne ou une Leishmaniose. La présence des images d'hémophagocytose n'est pas constante et peut faire défaut, surtout au début de la poussée de l'HLH. Par ailleurs des images d'hémophagocytose isolées, sans signes cliniques, hématologiques ou biologiques évocateurs de syndrome hémophagocytaire, peuvent être non spécifiques, observées par exemple chez le sujet ayant une infection en cours.</p> <p>Chez l'enfant, devant tout HLH, il convient de rechercher une atteinte neurologique à l'aide de l'imagerie cérébrale (Scanner ou mieux IRM objectivant les hypersignaux de la substance blanche périventriculaire) ainsi que d'un prélèvement du liquide céphalorachidien. Une pléocytose mononucléaire (lymphocytes, surtout lymphocytes T activés en excès, monocytes et macrophages) et une protéinorrhachie peuvent être trouvées ainsi que des images d'hémophagocytose. L'IRM peut révéler des anomalies de signal de la substance blanche, non spécifique, souvent avec une localisation périventriculaire ou dans les noyaux gris centraux et le cervelet.</p> <p>Les diagnostics différentiels les plus importants sont le sepsis ou des infections sévères entraînant une hépatosplénomégalie, les maladies malignes, les maladies de surcharge, l'ALPS (autoimmune lymphoproliférative syndrome), la coagulation disséminée intravasculaire et les vascularites (dont le syndrome de Kawasaki). Une biopsie de peau peut être nécessaire chez un enfant avec atteinte cutanée eczématoïde persistante afin d'exclure une histiocytose Langerhansienne.</p>	
4.2.	<p><b>Diagnostic étiologique</b></p> <p>Le contexte clinique permet souvent d'orienter vers un syndrome hémophagocytaire primitif ou acquis. Un syndrome hémophagocytaire chez un enfant très jeune, un syndrome hémophagocytaire sévère ou récidivant, une consanguinité familiale ou une histoire familiale en faveur d'une maladie dysimmunitaire ou liée au chromosome X ainsi que les signes caractéristiques de certains syndromes (troubles de la pigmentation) doivent faire penser à une cause héréditaire (voir schéma pour démarche diagnostique). Néanmoins, un début à un âge plus tardif et l'identification d'un agent infectieux n'excluent pas une étiologie héréditaire.</p> <p>Les formes héréditaires connues peuvent être exclues par des résultats normaux d'un test d'expression de la perforine et d'un test de dégranulation des lymphocytes T et NK. Si cette activité est déficiente, il s'agit très probablement d'une forme héréditaire, mais ces tests peuvent</p>	



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 5/9

	<p>être difficiles à interpréter surtout chez les enfants très jeunes (âge &lt; 1an) et dans les cas avec lymphopénie T ou NK. Dans le cas d'une maladie de Chediak-Higashi, compte tenu de la taille très importante du gène CHS1/LYST, la recherche de mutation n'est pas utilisée comme test de routine dans le cadre du diagnostic et du conseil génétique. Pour le conseil génétique de la maladie de Chediak-Higashi, l'étude de la ségrégation des marqueurs polymorphiques liés au locus CHS sur le chromosome 1q43.2 dans la famille peut être utilisée. Un diagnostic sans ambiguïté de cette affection peut-être fait sur l'aspect caractéristique de l'hypopigmentation des cheveux et la présence des granulations intracytoplasmiques géantes (par exemple dans les granulocytes sanguins) sans avoir recours à l'identification d'une mutation. Chez un garçon atteint d'un syndrome hémophagocytaire déclenché par une infection à l'EBV, les mutations responsables d'un syndrome de Purtilo doivent être recherchées, d'autant plus si les antécédents familiaux sont en faveur d'une maladie liée au chromosome X. Les patients avec un syndrome de Purtilo ont souvent une hypogammaglobulinémie qui peut être présente même avant l'apparition d'un syndrome hémophagocytaire et qui peut être révélatrice du XLP1, le tableau mimant alors un déficit immunitaire commun variable (DICV).</p> <p>Une infection par l'EBV peut être mise en évidence par la présence d'anticorps sériques dirigés contre les protéines virales (anti-VCA IgM et IgG, anti-EA et anti-EBNA IgG) qui donneront des informations sur la phase (aiguë-chronique) de l'infection. L'amplification du génome viral dans les cellules sanguines périphériques ou dans le LCR par PCR est utilisée dans des cas particuliers (encéphalite, monitoring de charge virale dans les patients avec déficits immunitaires).</p> <p>La survenue d'une fièvre, d'une organomégalie, d'une cytopénie ou d'une hypertriglycémie au cours d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut révéler des mécanismes très divers et s'observer en dehors de tout syndrome hémophagocytaire. Sur ce terrain, il faut veiller à ne pas méconnaître une mycobactériose, une leishmaniose, une bartonellose, une infection à CMV ou une hémopathie maligne.</p>	
5	<b>THERAPEUTIQUE</b>	
5.1.	<p>La réponse immune exagérée et l'état clinique souvent précaire du patient nécessitent la mise en route rapide d'un traitement immunosuppresseur dès confirmation du syndrome hémophagocytaire, et ce, avant même l'aboutissement de l'enquête étiologique. Outre le traitement symptomatique (support transfusionnel, facteurs de coagulation tel que le fibrinogène, anti-infectieux...), et l'élimination du facteur déclanchant lorsque celui-ci est retrouvé, un traitement combinant des corticoïdes avec de la ciclosporine est la base du traitement immunosuppresseur.</p> <p>Il est important de veiller à une restriction hydro-sodée dans ce contexte d'inflammation. Par la suite, la prise en charge des syndromes hémophagocytaires diffèrent en fonction de leur sévérité et de leur caractère héréditaire ou acquis.</p>	
5.2.	<p><b>HLH héréditaire</b></p> <p>Le traitement de fond des syndromes hémophagocytaires héréditaires doit être considéré en deux étapes. La première étape vise la mise en <b>rémission</b>. Deux schémas thérapeutiques sont actuellement utilisés à cette étape du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sérum anti-lymphocytaire (SAL) associé aux corticoïdes et la cyclosporine (considéré comme le traitement de choix par la Société européenne des déficits immunitaires (ESID), ou</li><li>- l'étoposide (VP-16) associé aux corticoïdes et la cyclosporine (protocole HLH94, modifié</li></ul>	1, 3, 4



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 6/9

	<p>2004 défini par la Histiocyte Society).</p> <p>Des injections intrathécales d'immunosuppresseurs (corticoïdes, methotrexate) à visée curative sont ajoutées au traitement dans le cas d'atteinte neurologique (ou, selon les critères du protocole HLH94/2004). Chez les patients jeunes (moins de 2 - 3 mois) l'indication de l'injection intrathécale du Méthotrexate doit être pesée en fonction de la balance bénéfico-risque. Ces patients bénéficieront plutôt d'une injection de corticoïdes seuls.</p> <p>Dans les formes associées à l'EBV (notamment dans les syndromes de Purtilo et de Griscelli de type 2), l'adjonction aux traitements immunosuppresseurs décrits ci-dessus d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) est souvent utile pour favoriser la mise en rémission complète.</p> <p>En cas de pathologie héréditaire du système immunitaire conduisant à un HLH (LHF, GS, CHS, XLP), le seul <b>traitement curatif</b> est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; elle constitue la deuxième étape du traitement, idéalement lorsque la rémission complète est obtenue.</p>	
6.3.	<p><b>Formes acquises</b></p> <p>Le traitement repose avant tout sur l'élimination du facteur déclenchant lorsque celui-ci est retrouvé. Sinon, un traitement probabiliste anti-infectieux devra être mis en route. Dans certains cas avec maladie de Still le traitement anti-infectieux seul a pu mettre en rémission le syndrome hémophagocytaire. Une infection mycobactérienne doit être évoquée devant un syndrome hémophagocytaire dans certains cas, notamment chez les sujets immunodéprimés (traitement immunosuppresseur, infection par le VIH, ...) et un traitement probabiliste antimycobactérien doit être instauré.</p> <p>Dans le cas du lupus érythémateux disséminé ou le syndrome le syndrome hémophagocytaire peut se déclencher en l'absence d'infection identifiable, le syndrome hémophagocytaire peut répondre favorablement à la seule corticothérapie. L'adjonction d'un autre traitement immunosuppresseur comme la cyclosporine ou le cyclophosphamide est souvent nécessaire, en raison soit de la sévérité du syndrome hémophagocytaire, soit d'autres complications propres au lupus.</p> <p>D'exceptionnelles observations ont été faites chez des patients avec une maladie de Still ayant répondu favorablement au traitement par les inhibiteurs du TNFalpha ou de l'IL-1beta après échec du traitement avec corticoïdes et la cyclosporine. Chez les enfants avec une maladie de Still ayant une prédisposition particulière de développer un SAM, la maladie peut être déclenchée par l'initiation de nombreux médicaments, y compris par les inhibiteurs du TNFalpha. Chez les patients adultes, l'ATG a été utilisé avec succès dans des patients n'ayant pas répondu au traitement avec corticoïdes et la cyclosporine. L'adjonction des immunoglobulines à fortes doses aux corticoïdes et la cyclosporine dans le traitement des formes acquises est controversée.</p>	5, 6, 7



Site : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Titre :

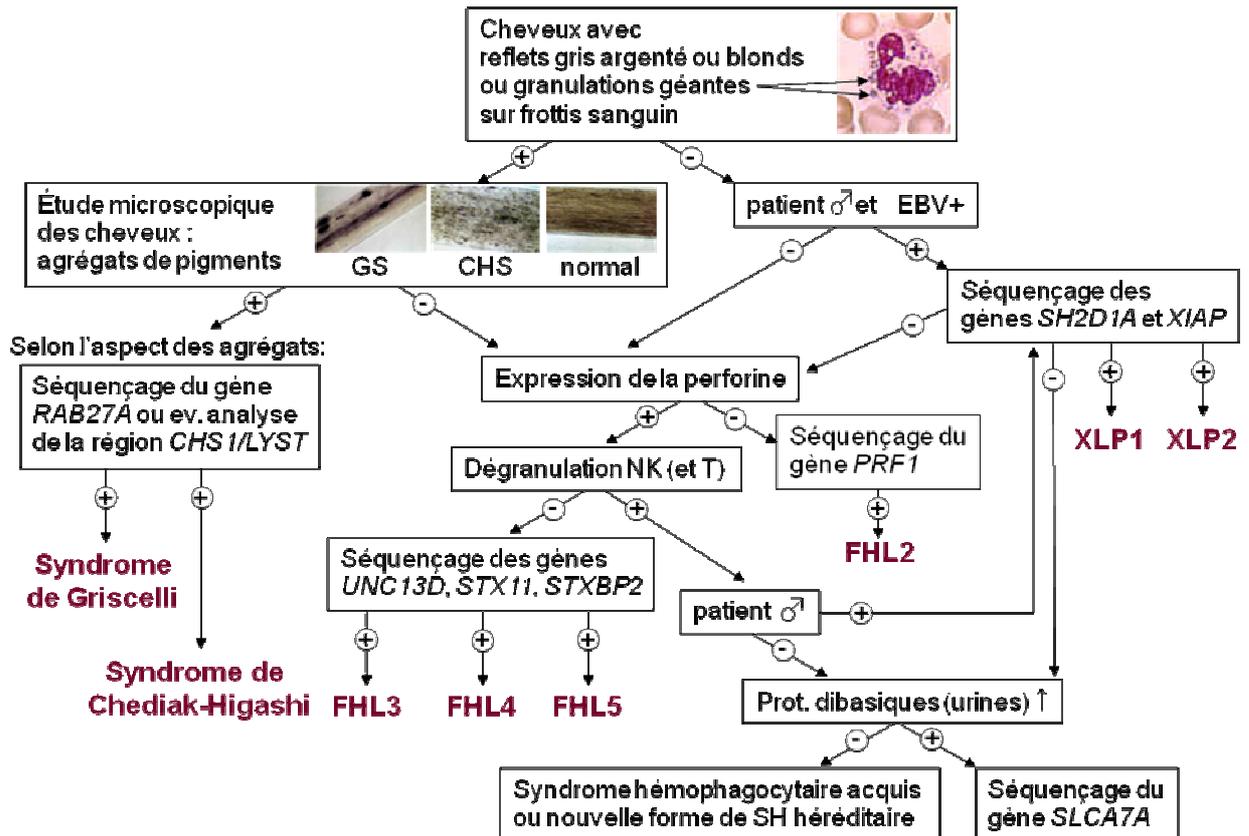
**Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire**

CEREDIH\_R004\_v1

Date de mise à jour :

Page : 7/9

**Arbre décisionnel des explorations et des diagnostics devant un syndrome hémophagocytaire primitif**



	<p>Titre :</p> <p><b>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire.</b></p>	<p>CEREDIH_R00xx_v1</p> <p>Date de mise à jour : xx/xx/2009</p> <p>Page : 8/9</p>
<p>Site : <a href="http://www.ceredih.fr">www.ceredih.fr</a></p>		

**Tableau: Conditions associées à un syndrome hémophagocytaire et facteurs déclanchant**

<p><b>Maladies génétiques:</b></p> <p>Déficits immunitaires :</p> <p>LHF 1 (gène : inconnu)</p> <p>LHF 2 (gène : <i>PRF1</i>)</p> <p>LHF 3 (gène : <i>UNC13D</i>)</p> <p>LHF 4 (gène : <i>STX11</i>)</p> <p>LHF 5 (gène : <i>STXBP2</i> ou <i>Munc18.2</i>)</p> <p>Syndrome de Griscelli type 2 (gène : <i>RAB27A</i>)</p> <p>Maladie de Chediak-Higashi (gène : <i>CHS1/LYST</i>)</p> <p>XLP 1 (gène : <i>SH2D1A</i>)</p> <p>XLP 2 (gène : <i>XIAP</i>)</p> <p>Maladies métaboliques</p> <p>Intolérance aux protéines dibasiques (gène : <i>SLC7A7</i>)</p>	<p><b>Agents infectieux</b></p> <p>EBV</p> <p>VIH</p> <p>Adénovirus</p> <p>M. tuberculosis et avium</p> <p>Leishmania donovani</p>
<p><b>Maladies systémiques et inflammatoires</b></p> <p>Maladie de Still</p> <p>Lupus érythémateux disséminé</p>	<p><b>Médicaments, syndrome hémophagocytaire décrit:</b></p> <p>(anti-inflammatoires)*</p> <p>(certains immunosuppresseur)*</p> <p>Chimiothérapie</p> <p><b>Autre facteur déclanchant décrit :</b></p> <p>Nutrition parentérale</p>
<p><b>Maladies malignes</b></p>	

EBV=virus Epstein Barr ; LHF=lymphohistiocytose familiale; XLP=X-linked lymphoproliferative disease;  
 \* syndrome hémophagocytaire décrit surtout chez les patients avec maladie de Still lors d'un changement de traitement

	<p>Titre :</p> <p><b>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire.</b></p>	<p>CEREDIH_R00xx_v1</p> <p>Date de mise à jour : xx/xx/2009</p> <p>Page : 9/9</p>
<p>Site : <a href="http://www.ceredih.fr">www.ceredih.fr</a></p>		

#### **Bibliographie :**

1. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-131.
2. Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:348-53.
3. Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics*. 2007;120:e622-628.
4. Pachlopnik Schmid J, Moshous D, Boddaert N, Neven B, Dal Cortivo L, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, de Saint Basile G, Fischer A. Hematopoietic stem cell transplantation in Griscelli syndrome type 2: a single-center report on 10 patients. *Blood*, 2009; 114:211-8.
5. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:477-81.
6. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:299-314.
7. Coca A, Bundy KW, Marston B, Huggins J, Looney RJ. Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. *Clin Immunol*. 2009;132:10-8.