

Smjernice za dijagnostiku i liječenje hemofagocitne limfohistiocitoze

Ena Ranković¹, Nadira Duraković^{1,2}, Lana Desnica¹, Josip Knežević³, Boris Karanović⁴, Zrinko Šalek⁵, Sara Dejanović⁵, Inga Mandac Smoljanović⁶, Marino Narančić¹, Vlatka Periša^{7,8}, Hrvoje Holik⁹, Ivan Krečak^{10,11,12}, Branimir Barišić¹³, Ana Zelić Kerep¹, Tamara Vasilj¹⁴, Marijo Vodanović^{1,15}, Dražen Pulanić^{1,2}

¹ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb*

² *Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu*

³ *Odjel za laboratorijsku imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb*

⁴ *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb*

⁵ *Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvovornih matičnih stanica, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb*

⁶ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur*

⁷ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb*

⁸ *Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku*

⁹ *Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod*

¹⁰ *Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije*

¹¹ *Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci*

¹² *Veleučilište u Šibeniku*

¹³ *Odjel za hematologiju i koagulaciju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh*

¹⁴ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava*

¹⁵ *Zdravstveno veleučilište Zagreb*

Uvod

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) je rijedak, ali izrazito ozbiljan sindrom sistemske imunološke disregulacije koji karakterizira nekontrolirana aktivacija makrofaga i limfocita, što dovodi do citokinske oluje i multiorganskog zatajenja. HLH se dijeli na primarni oblik, koji je genetski uzrokovan, te sekundarni oblik, koji nastaje kao odgovor na infekcije, malignitete, autoimunosne bolesti i druge okidače (1,2). S obzirom na izrazito lošu prognozu bez pravovremene dijagnoze i terapije, rana identifikacija bolesti i usmjeren terapijski pristup od presudne su važnosti za smanjenje morbiditeta i mortaliteta.

Na 5. sastanku Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem na Brijunima u rujnu 2025. raspravljalo se o smjernicama za dijagnostiku i liječenje bolesnika s HLH-om koje su prikazane u ovom radu, prema dosadašnjim saznanjima o pato-

fizologiji ovog poremećaja, te dostupnim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima.

Dijagnostički protokol

Dijagnostički pristup HLH-u započinje kliničkom sumnjom temeljenom na prisutnosti karakterističnih simptoma poput protrahiranog febriliteta, citopenija u dvije ili više krvnih loza te hepatosplenomegalije.

Početne laboratorijske pretrage uključuju procjenu funkcije jetre i bubrega, upalnih markera, fibrinogena, feritina i triglicerida. Ukoliko su pretrage dostupne, potrebno je provesti i određivanje specifičnih imunoloških parametara poput solubilnog CD25, koji je marker aktivacije T-limfocita, te aktivnosti NK stanica koja odražava funkcionalni imunološki status pacijenta. Klinička obrada obvezno uključuje analizu koštane srži u svrhu identifikacije hemofagocitoze ili maligne hematološke bolesti u podlozi (Tablica 1.).

Tablica 1. Dijagnostički algoritam – preporuka Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema.

| | |
|----------------------------|--|
| 1. Klinička sumnja | Febrilitet, citopenije, povišen feritin |
| 2. Početne pretrage | fibrinogen, trigliceridi, LDH, hepatogram, bilirubin, bubrežna funkcija, imunoglobulini kvantitativno, SE Solubilni CD25 (sIL-2R)* Aktivnost NK stanica * Analiza koštane srži (citološka punkcija ili biopsija kosti) UZV abdomena (osvrn na organomegaliju) |
| 3. Dijagnostički kriteriji | HLH-2004: zadovoljava 5/8 kriterija HLH-2024: zadovoljava 5/7 kriterija HScore \geq 169 |
| 4. Dodatne pretrage | Mikrobiološka analiza -mikrobiološke kulture, virusologija (COVID-19..), PCR CMV i EBV DNA.... Imunološke pretrage (ANA, ENA, ANCA, C3, C4, ukupni komplement) Screening na malignu bolest (MSCT V/T/A/Z, ev. PET-CT) Genetsko testiranje i screening na primarne imunodeficiencije (kod djece, te ako postoji sumnja na primarni HLH u odrasloj dobi) MR mozga (u slučaju neuroloških simptoma, ev. CT mozga) Lumbalna punkcija (svima): citologija, biokemija, mikrobiologija |
| 5. Protočna citometrija* | Podtipovi limfocita (CD3+ CD8+ CD38++HLA DR+) NK-stanična funkcija/degranulacija (površinska ekspresija CD107a)*-obavezno u reaktivaciji HLH u malog djeteta (analiza u inozemnom laboratoriju) Perforin * Površinska ekspresija SAP i XIAP (kod muških)* |
| 6. Klasifikacija HLH | Primarni ili sekundarni |

*kada/ako bude moguće određivati kod nas

SAP-SLAM associated protein

XIAP-X-linked inhibitor of apoptosis

Preporučuje se za dijagnozu hemofagocitne limfohistiocitoze koristiti jedan od triju validiranih dijagnostičkih alata – HLH-2004, HLH-2024 ili HScore

– ovisno o dostupnosti pretraga i laboratorijskih mogućnosti (Slika 1).

Slika 1. HLH-2004 i HScore kriteriji za dijagnozu HLH-a.

| |
|--|
| A. Obiteljska bolest/poznati genski defekt ILI |
| B. Klinički i laboratorijski kriteriji |
| 1. Vrućica |
| 2. Splenomegalija |
| 3. Citopenija \geq 2 stanične linije |
| Hemoglobin $<$ 90 g/L |
| (ispod 4 tjedna $<$ 120 g/L) |
| Neutrofili $<$ $1 \times 10^9/L$ |
| 4. Hipertrigliceridemija i/ili hipofibrinogenemija |
| Trigliceridi \geq 3 mmol/L |
| Fibrinogen $<$ 1,5 g/L |
| 5. Feritin \geq 500 μ g/L |
| 6. sCD25 \geq 2400 U/ml |
| 7. Smanjena ili odsutna aktivnost NK stanica |
| 8. Hemofagocitoza u koštanoj srži, CNS-u ili limfnim čvorovima |
| *Za dijagnozu je potrebno 5 od 8 kliničkih i laboratorijskih kriterija. |

| Parametar | Vrijednost i bodovi |
|--|---|
| Imunosupresija | Ne – 0 / Da – 18 |
| Tjelesna temperatura ($^{\circ}C$) | $<$ 38,4 – 0 / 38,4–39,4 – 33 / $>$ 39,4 – 49 |
| Organomegalija (uvećana jetra/slezena) | Nema – 0 / Jetra ili slezena – 23 / Oba – 38 |
| Citopenije (broj zahvaćenih linija) | 1 linija – 0 / 2 linije – 24 / 3 linije – 34 |
| Feritin (ng/mL) | $<$ 2000 – 0 / 2000–6000 – 35 / $>$ 6000 – 50 |
| Trigliceridi (mmol/L) | $<$ 1,5 – 0 / 1,5–4,0 – 44 / $>$ 4,0 – 64 |
| Fibrinogen (g/L) | $>$ 2,5 – 0 / \leq 2,5 – 30 |
| AST (U/L) | $<$ 30 – 0 / \geq 30 – 19 |
| Hemofagocitoza u koštanoj srži | Ne – 0 / Da – 35 |

Usporedni prikaz dijagnostičkih sustava za hemofagocitnu limfohistiocitozu (HLH). HLH-2004 kriteriji³ zahtijevaju ispunjenje \geq 5 od 8 parametara, dok HScore boduje kliničke i laboratorijske pokazatelje; vrijednost HScorea \geq 169 ukazuje na visoku vjerojatnost HLH-a.

HLH-2004 i HLH-2024 kriteriji temelje se na istim kliničkim i laboratorijskim parametrima, ali HLH-2024 ne uključuje procjenu NK stanične aktivnosti ni genetsku analizu. HScore je zaseban kvantitativni alat koji na temelju devet kliničkih i laboratorijskih varijabli brzo procjenjuje vjerojatnost HLH-a, s visokom prediktivnom vrijednošću (1,2,4,5).

Nakon postavljanja kliničke sumnje na HLH započinje se dijagnostička evaluacija stanja za potvrdu dijagnoze HLH-a. Ukoliko nije već poznata maligna bolest ili infekcija, potrebno je učiniti široku obradu kako bi se podležeće stanje identificiralo, jer je dio adekvatnog liječenja i terapija stanja koje je dovelo do ovog imunskog zbivanja. Ova dodatna dijagnostika obuhvaća širok spektar pretraga s ciljem preciznog definiranja etiologije HLH-a, što je od presudnog značaja za odabir odgovarajućeg liječenja (Tablica 1.). Prije svega, nužno je provesti

detaljnu hematološku analizu kako bi se isključile hematološke malignosti, koje su čest okidač sekundarnog HLH-a. To uključuje analizu koštane srži, limfnih čvorova ili drugih zahvaćenih tkiva, s posebnim naglaskom na identifikaciju limfoma, leukemija i drugih malignih procesa. Istovremeno, važno je isključiti infektivne uzročnike jer brojne virusne, bakterijske, gljivične i parazitske infekcije mogu potaknuti ili oponašati kliničku sliku HLH-a. Specifični mikrobiološki testovi, uključujući PCR za Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV) te testiranje na druge patogene, trebaju biti rutinski uključeni u dijagnostički proces. Preporučuje se i serološki probir za autoimunosne sistemske bolesti koje mogu biti povezane sa sekundarnim HLH-om (Tablica 1.). Molekularnu genetsku analizu treba učiniti kod djece i odraslih kod kojih se sumnja na primarni HLH (1,2,6). Uzorak se šalje u Centar za translacijska istraživanja KBC Zagreb.

Tablica 2. Terapijski protokol u prvoj liniji liječenja - preporuka Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema.

Terapijski protokol

1.linija terapije-Indukcija (1.-8.tjedan)

| | |
|---|---|
| deksametazon | 10 mg/m ² po ili iv /2 tjedna, 5 mg/m ² /2 tjedna, 2,5 mg/m ² /2 tjedna, 1.25 mg/m ² / tjedna dana, taper do kraja 8. tjedna p.o. ili i.v alternativno metilprednizolon 1 g iv/3-5 pa dexta 10 mg/m ² , alternativno taper MP # |
| IVIg | maksimalno 2 g/kg iv ## |
| intratekalna terapija (ako je zahvaćen CNS) | kortikosteroid it (deksametazon 4 mg it ili hidrokortizon prema dobi <1 g 9 mg, 1-2 g 10 mg, 2-3 g 12 mg, >3 g 15 mg) metotreksat it (doza MTXa prema dobi: 1 godina 6 mg; 1-2 godine 8 mg; 2-3 godine 10 mg; 3 godine ili više 12 mg) 1xtjedno do likvorske remisije |

Izbor između sljedećih dodatnih terapija (ovisno o podlozi i težini bolesti)

| | |
|--------------|--|
| Ciklosporin | 2-6 mg/kg u dvije dnevne doze po (koncentracija 150-250 µg/L) * |
| Ruksolitinib | 2x10 mg do 2x20 mg dnevno, po (može i na nazogastričnu sondu) ** |
| Etopozid | 150 mg/m ² iv dva puta tjedno prva 2 tjedna, potom jedanput tjedno do max 8 tjedana (prema HLH -94 protokolu) može smanjenje doze kod starijih >70 g (1x tjedno 50-100 mg/m ²) i kod TT<10 kg 5 mg/kg iv |
| Anakinra | početna doza (IV / SC) 2-4 mg/kg/dan podijeljeno u 2-3 doze dnevno *** titracija prema kliničkom odgovoru. (do 8 mg/kg/dan) |
| Tocilizumab | 8 mg/kg iv (max 800 mg) **** |

Razmotriti kod:

- # težih kliničkih slučajeva: MOF, MAS
- ## infekcija ili autoimunih bolesti, zahvaćenosti srca ili CNSa
- * autoimunih bolesti
- ** ne-malighnih uzroka HLH-a
- *** MAS
- **** nakon CART stanične terapije

UVIJEK LJEČITI I BOLEST ILI STANJE U PODLOZI (npr. INFEKCIJU, LIMFOM..)

TRAJANJE TERAPIJE INDIVIDUALNO, PREMA ODGOVORU I OVISNO O OKIDAČU U PODLOZI

Kod EBV-HLH razmotriti primjenu rituksimaba 375mg/m² 1x tjedno, 4 doze

Preporučuje se izvođenje lumbalne punkcije svim pacijentima, neovisno o prisutnosti neuroloških simptoma, dok se magnetska rezonanca mozga

provodi u slučaju kliničkih znakova ili simptoma zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava. Ukoliko pretraga postane dostupna u rutinskoj dijagnostici,

preporučuje se, učiniti protočnu citometriju radi funkcionalne evaluacije limfocita, čime se dodatno precizira dijagnoza (Tablica 1.).

Prema tim parametrima, HLH se može klasificirati kao primarni, uzrokovan genetskim mutacijama, ili sekundarni, povezan s vanjskim faktorima.

Prva linija liječenja

Ciljevi liječenja HLH-a su brzo suzbijanje prekomjerne imunološke aktivacije i citokinske oluje te kontrola i eradikacija temeljnog okidača. Okosnicu početnog liječenja HLH-a čine sistemski kortikosteroidi. Njihovu primjenu ne treba odgađati osim ako postoje jasne kontraindikacije. U slučaju sumnje na istodobnu infekciju — uključujući mogućnost da je precipitirajući uzročnik HLH-a — odmah započeti odgovarajuću empirijsku ili ciljanu antimikrobnu terapiju (1,2,6,7).

Za sekundarne oblike HLH-a u odraslih ne postoje univerzalno prihvaćene, randomiziranim ispitivanjima utemeljene smjernice. Posljednjih se desetljeća rutinski primjenjuju pedijatrijski protokoli HLH-94/HLH-2004 (deksametazon + etopozid ± ciklosporin A, intratekalna terapija). Navedeni protokoli nisu prospektivno validirani za odraslu populaciju. S obzirom na toksičnost standardne terapije, slabiju podnošljivost u starijih bolesnika s komorbiditetima i rizik pretjerano agresivnog liječenja u sekundarnom HLH-u, novije ciljane terapije sve se češće razmatraju kao dodatak ili pak alternativa konvencionalnim protokolima (1).

U inicijalnoj fazi liječenja HLH-a naše smjernice preporučuju primjenu deksametazona u dozi od 10 mg/m² jednom dnevno, peroralno ili intravenski (Tablica 2.). Kao alternativa u teškim prezentacijama mogu se primijeniti intravenske „pulsne“ doze metilprednizolona (npr. 1 g/dan kroz 3–5 dana) radi brzog prekida hiperinflamacije, nakon čega slijedi postupno smanjenje doze prilagođeno kliničkom i laboratorijskom odgovoru (1,7).

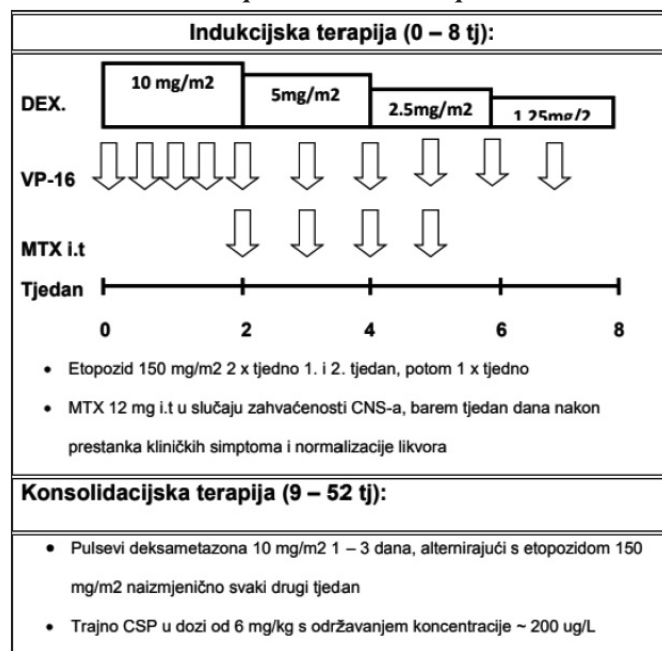
Intravenski imunoglobulini (IVIG) se u HLH-u mogu razmotriti kao adjuvantna terapija osobito kod zahvaćanja srca (npr. kardiomiopatija) ili središnjeg živčanog sustava, kao i u infekcijom-povezanom HLH-u te u sklopu MAS-a (eng. Macrophage Activation Syndrome), odnosno sindroma aktivacije makrofaga u podlozi autoimunskih ili autoinflamatornih bolesti. Primjenjuju se u maksimalnoj ukupnoj dozi do 2 g/kg (1,7).

U bolesnika s dokazanom zahvaćenošću središnjeg živčanog sustava preporučuje se intratekalna

terapija metotreksatom u kombinaciji s kortikosteroidom, s dobnim prilagodbama doze i tjednom primjenom do tjedan dana nakon kliničko/likvorske remisije.

U kliničkoj praksi kod kritično bolesnih odraslih s malignitetom-povezanim HLH-om ili fulminantnim tijekom s višestrukim zatajenjem organa primjenjuje se etopozid prema HLH-94 protokolu (Slika 2.), 150 mg/m² iv dvaput tjedno prva 2 tjedna, potom 150 mg/m² iv jednom tjedno do ukupno 8 tjedana. Brzo djeluje na eliminaciju aktiviranih limfocita i makrofaga, ali nosi rizik od teške mijelosupresije, hepatotoksičnosti i sepse, osobito u imunokompromitiranih bolesnika (1,2,7,8).

Slika 2. Shematski prikaz HLH – 94 protokola³



Ruksolitinib (obično 2×10–20 mg per os, ili prilagođeno težini) koristi se u nemaligim HLH oblicima, osobito kada je prisutna citokinska oluja ili refraktorni tijek bolesti. Inhibicija JAK/STAT signalnog puta u većini slučajeva ne kontrolira podležeće stanje, malignu ili infektivnu bolest, samo modulira upalni odgovor te često mora biti kombiniran sa standardnom terapijom. Prednost je brzo djelovanje i dobra podnošljivost, ali treba pratiti hematološke parametre zbog rizika od citopenija (6,9,10).

Ciklosporin (2–6 mg/kg/dan u dvije doze per os, ciljna koncentracija 150–250 µg/L) koristi se za imunosupresiju kod autoimunskih HLH-a ili u održavanju remisije. Nuspojave uključuju nefrotoksičnost, hipertenziju i neurotoksičnost, stoga je potreban redovit terapijski monitoring (1,7).

Tocilizumab, monoklonsko protutijelo koje inhibira receptor za interleukin-6 (IL-6), koristi se kod

HLH-a povezanog s CAR-T terapijom ili kod sindroma citokinske oluje s visoko povišenim IL-6 u dozi od 8 mg/kg iv, maksimalno 800 mg. Može brzo sniziti upalu, no postoji rizik od reaktivacije infekcija i maskiranja sepse zbog supresije CRP-a (11,12).

Anakinra, rekombinantni humanizirani antagonist receptora za interleukin-1 (IL-1), obično se daje u početnoj dozi od 2-4 mg/kg IV, zaokruženo na najbližih 100 mg u 2-3 podijeljene doze. Može se titrirati do maksimalno 8 mg/kg/dan u podijeljenim dozama (ako je TT >100 kg, doza ne smije prelaziti 800 mg dnevno). Preferira se u MAS-u i autoimunim HLH-ima. Glavne nuspojave su leukopenija, porast jetrenih enzima i infekcije (7,13,14).

Pristup liječenju HLH-a mora biti individualiziran i usklađen s dinamikom bolesti, dostupnosti terapijskih opcija te odgovorom na primijenjene mjere.

Terapijski pristupi kod relapsa i refraktornih oblika

Unatoč primjeni standardnih protokola prve linije liječenja značajan broj bolesnika ne postiže zadovoljavajuću remisiju ili doživljava ponovnu aktivaciju bolesti (2).

Liječenje relapsnog i refraktornog HLH-a zahtijeva brzu individualizaciju, agresivnu imunomodulaciju, te pravovremeno upućivanje u transplantacijski centar kada je indicirano. U drugoj liniji mogu se primijeniti svi lijekovi iz prve linije koji ranije nisu korišteni. U novije vrijeme, posebnu pozornost izaziva primjena nivolumaba kod EBV-pozitivnog refraktornog HLH-a. Primjenjuje se svaka tri tjedna do postizanja negativizacije virusne DNA ili do pojave nepodnošljive toksičnosti; u slučaju postignute remisije razmatra se terapija održavanja svaka tri mjeseca tijekom jedne godine, s ciljem spriječavanja relapsa (16).

L-DEP protokol (metilprednizolon 15 mg/kg/3 dana, 0,75 mg/kg/4 dana, 0,25mg/kg/3 dana + peg-asparaginaza 2000 IU/m²/5. dan + etopozid 100 mg/m²/ 1., 8., 15. dan + liposomalni doxorubicin 25 mg/m²/1.dan, ciklus traje 21 dan) se u pedijatriji koristi kao druga linija liječenja refraktornog/relapsnog HLH-a, a može se primijeniti i u odraslih, pogotovo za refraktorni EBV-HLH (17).

Uloga alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Indikaciju za alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica imaju pacijenti koji su

nositelji homozigotne kombinacije gena povezanih s HLH-om, oboljeli koji imaju rekurentnu odnosno refraktornu bolest na prvu liniju terapije, koji imaju perzistentno odsutnu funkciju NK stanica, zahvaćen CNS i oni čija je HLH posljedica druge maligne hematološke bolesti. Dodatno se mogu razmotriti slučajevi kod kojih možemo postići remisiju HLH-a i očekujemo trajno izlječenje od hematološke bolesti koja je uzrokovala HLH, te kod kojih je postignuta normalizacija NK-stanične funkcije (18).

HLA-tipizaciju bolesnika potrebno je učiniti već pri postavljanju dijagnoze, a u slučaju srodnih donora preporučuje se genetski probir zbog mogućnosti skrivenih mutacija povezanih s HLH-om. Transplantaciju treba provesti čim je to moguće, idealno u fazi remisije, budući da je tada povezana s nižom transplantacijskom smrtnošću i boljim ishodima.

Zaključak

Liječenje HLH-a, osobito relapsnih i refraktornih oblika, zahtijeva brzu procjenu, individualiziran pristup i pravodobno uvođenje ciljane terapije. U bolesnika s visokorizičnim oblicima bolesti, transplantacija krvotvornih matičnih stanica ostaje ključna kurativna opcija te je treba planirati u remisiji. Rana dijagnostika, multidisciplinarna suradnja i dostupnost naprednih terapija presudni su za smanjenje smrtnosti i dugoročno preživljenje.

Literatura:

1. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618
2. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041–52. doi:10.1182/blood-2011-03-278127
3. Krečak I. Hemofagocitni sindrom. *Bilten KROHEM*. 2016;8(2):27–34.
4. La Rosée P, La Rosée F. HLH: diagnostics revisited and improved. *Blood*. 2024;144(22):2274–5. doi:10.1182/blood.2024026243
5. Khare N, Jinkala SR, Kanungo S. Performance of HScore in reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021;37(2):256–63. doi:10.1007/s12288-020-01342-
6. Wu Y, Sun X, Kang K, Wang B, Liu Q, Song X, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: current treatment advances, emerging targeted therapy and underlying mechanisms. *J Hematol Oncol*. 2024;17:106. doi:10.1186/s13045-024-01621-x
7. Lanyon P, Manson J, Tattersall R, Kay L, Hyde P. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): Guidance on the diagnosis, treatment, management and governance. London: Getting It Right First Time (GIRFT), NHS England; 2024 Jul. Updated 2025 Jun.
8. Bergsten E, Horne AC, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728–38. doi:10.1182/blood-2017-06-788349
9. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2020;105(5):e210–e212.
10. Zhou D, Huang X, Zhu L, Hu X, Yang X, Xie M, et al. Ruxolitinib combined with dexamethasone for adult patients with newly diagnosed HLH in China. *Blood*. 2025;148(3):318–27.
11. Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Faguer S; TAIDI study group. IL-6R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):166. doi:10.1186/s13054-020-02878-7
12. Major A, Collins J, Craney C, et al. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy using anti-cytokine therapy: an illustrative case and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(7):1765–69. doi:10.1080/10428194.2021.1881507
13. Whiteside NJ, Loughran C, Bharadwaj N, Badger R, Nahar M, Bishton MJ. A Multi-Centre Study of Outcomes of Anakinra for Trigger Factors of Adult HLH in England. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):5375. doi:10.1182/blood-2024-205551
14. Naymagon L. Anakinra for the treatment of adult secondary HLH: a retrospective experience. *Int J Hematol*. 2022;116(6):947–55. doi:10.1007/s12185-022-03430
15. Bichon A, Bourenne J, Allardet-Servent J, et al. High Mortality of HLH in ICU Regardless Etiology or Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:735796. doi:10.3389/fmed.2021.735796
16. Liu P, Pan X, Chen C, Guo Y, Yang C, Luo X, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory EBV-associated HLH in adults. *Blood*. 2020;135(11):826–33. doi:10.1182/blood.2019003
17. Meng G, Feng S, Wang Y. DEP regimen for the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of published experience. *Front Pharmacol*. 2025;16:1599873. doi:10.3389/fphar.2025.1599873. PMID:40567361; PMCID:PMC12187591.
18. Fu L, Wang J, Wei N, Wu L, Wang Y, Huang W, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent HLH: a single center analysis. *Int J Hematol*. 2016;104(5):628–35. doi:10.1007/s12185-016-2062-7