

บทความพิเศษ

Multiorgan Failure in Dengue Hemorrhagic Fever Related to Hemophagocytic Syndrome

ถนอมศรี ศรีชัยกุล

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ม.ม.ทิตล, ที่ปรึกษาอาวุโสผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยา โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมาภาวะแทรกซ้อนที่พบในไข้เลือดออกนั้นมีลักษณะเปลี่ยนไปจากเดิม (unusual complications) ปรากฏการณ์นี้มีมีความสำคัญเพราะนอกจากอุบัติการณ์ที่พบมากขึ้นแล้ว ความรุนแรงและอัตราการตายของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวยังทวีคูณขึ้นด้วย สาเหตุสำคัญอันหนึ่งซึ่งทำให้อัตราตายสูงขึ้นได้แก่ ความไม่รู้ถึงกลไกสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว จึงทำให้การรักษาพยาบาลไม่ได้ผล จุดประสงค์ของบทความนี้เพื่อเสนอแนะให้แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วย DHF เพิ่มความสนใจในการค้นหากลไกสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนแบบพิศดาร (unusual complications) ในผู้ป่วย DHF เพื่อนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง จนสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยลงได้ต่อไป

ลักษณะทางคลินิกของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวคือ มักจะเกิดตามระบบของอวัยวะต่างๆ เช่น มีระบบสมองหรือทางตับที่รุนแรง โดยที่ผู้ป่วยอาจมี shock นำหน้ามาก่อนหรือไม่ก็ได้ ระบบอาการที่พบมากเป็นอันดับแรกคือทางสมอง (encephalopathy) จากรายงานของโรงพยาบาลเด็กโดยแพทย์หญิงศิริเพ็ญ และคณะ พบว่า encephalopathy เกิดในผู้ป่วย DHF ประมาณร้อยละ 3 ภาวะแทรกซ้อนซึ่งพบรองลงมาและมักเกิดร่วมกับ

encephalopathy คือภาวะแทรกซ้อนทางตับซึ่งอาจรุนแรงจนเกิดอาการตับวาย (hepatic failure) และมี hepatic encephalopathy ตามมา²⁴ อัตราตายของผู้ป่วยที่มี encephalopathy ร่วมกับ hepatic failure ที่มีรายงานไว้ในผู้ป่วยเด็กสูงมากถึงร้อยละ 50¹ และร้อยละ 11³ ตามลำดับ สำหรับภาวะแทรกซ้อนทางตับและสมองนั้นยังเกิดได้ในผู้ป่วย prolong shock, severe acidosis, disseminated intravascular coagulation (DIC) ซึ่งนำไปสู่ภาวะ bleeding และ multiorgan failure^{4,5}

Isolate encephalitis คืออาการอักเสบของสมองเพียงระบบเดียวซึ่งในระยะหลังมีรายงานชุกขึ้นในผู้ป่วย DHF ทั้งเด็กและผู้ใหญ่⁶⁷ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีอาการไม่รุนแรง มักรอดชีวิตแต่อาจมีความพิการเกิดตามมาภายหลัง สาเหตุในการเกิด isolate encephalitis นั้น เกิดจาก dengue virus จู่โจมเข้าสู่เซลล์สมอง⁶⁸ และที่เยื่อหุ้มสมอง ดังที่มีรายงานไว้ว่าสามารถตรวจพบ dengue virus antigen ในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยที่เป็น DHF และมี encephalitis⁹⁻¹¹

ในปัจจุบัน กลไกสาเหตุของการเกิดภาวะแทรกซ้อนแบบพิศดาร (unusual complications) ในผู้ป่วย DHF นั้นยังไม่ทราบแน่นอน อย่างไรก็ตาม น่าจะมีสาเหตุหลายประการร่วมกันทำให้เกิดขึ้น ประการแรกคือ ภาวะแทรกซ้อนตามระบบต่างๆ เกิดเป็นส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่มีอาการ prolong shock รุนแรง มี acidosis

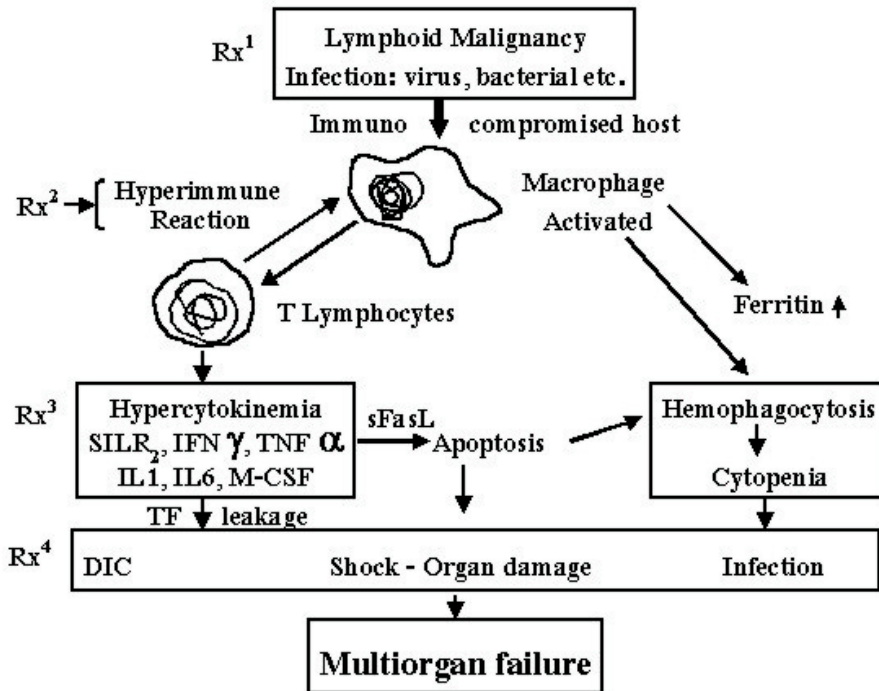
ได้รับต้นฉบับ 24 มิถุนายน 2550 ให้ลงตีพิมพ์ 30 กรกฎาคม 2550
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.เกียรติคุณ พญ. ถนอมศรี ศรีชัยกุล
ที่ปรึกษาอาวุโสผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยา โรงพยาบาลวิชัยยุทธ ถนน
พระรามหก เขตพญาไท กทม. 10400

และ DIC มีเลือดออกมากจนเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ^{2,4,5} ประการที่สองคือ การจู่โจมของ dengue virus เข้าสู่อวัยวะต่างๆ โดยตรง จากการศึกษาในผู้ป่วย DHF ทั้งที่ถึงแก่กรรมและยังมีชีวิตอยู่ตรวจพบเชื้อไวรัสเดงกีได้ในอวัยวะต่างๆ กล่าวคือ จากผิวหนัง ปอด กล้ามเนื้อหัวใจ ต่อม้ำเหลือง ไช้กระดูก และเกร็ดเลือด¹²⁻¹³ จากตับ¹⁴⁻¹⁵ สมอง⁶⁸ และน้ำไขสันหลัง⁹⁻¹¹ ประการสุดท้ายคือ การเกิด hemophagocytic syndrome (HPCS) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่รุนแรงมาก มักพบใน host ที่มีระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ กลไกต้นเหตุเกิดจาก interaction ระหว่างเดงกีไวรัสกับ host-macrophage ส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบ immune อย่างรุนแรง ทำให้มีการไหลเวียนที่ผิดปกติ ต่อมาเกิดการเสื่อมหน้าที่ของเซลล์และการตายของเซลล์ (apoptosis) ในระบบต่างๆ จนเกิดเป็น multiorgan failure ซึ่งมักพบที่ตับก่อน สำหรับผู้ป่วย DHF นั้น อวัยวะที่เสื่อมหน้าที่มักเป็นที่สมองและตับ เหตุใดจึงพบมากที่อวัยวะทั้งสองนี้ยังไม่มีความชัดเจน

Hemophagocytic syndrome (HPCS)¹⁶⁻¹⁸ เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่มีลักษณะสำคัญคือ มี progressive cytopenia ร่วมกับ multiorgan failure อวัยวะที่มีพยาธิสภาพเกิดเรียงตามลำดับคือ ตับ สมอง ไต หัวใจ และปอด (acute respiratory distress syndrome) มีเลือดออกได้จากภาวะ DIC อาการทางตับจะแสดงโดย enzyme transaminase มากขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีการอักเสบและการตายของเซลล์ตับ ต่อมาจะมีอาการเหลืองมากขึ้นชัดเจน ซึ่งมักเกิดประมาณวันที่ 7 ขึ้นไปของการเกิด HPCS ต่อมามีอาการไตวายและอาการทางสมองตามมา และมักลงท้ายด้วย ARDS พยาธิสภาพของระบบต่างๆ เป็นผลจากการหลั่ง cytokine เข้าในกระแสเลือดอย่างมากมาย cytokines นี้ได้จาก T lymphocyte ซึ่งถูกกระตุ้นโดย macrophage ซึ่งมี hyperactivity จากการจู่โจมของ dengue virus cytokine ที่ออกมาในกระแสเลือดมีหลายตัว ที่สำคัญมาก

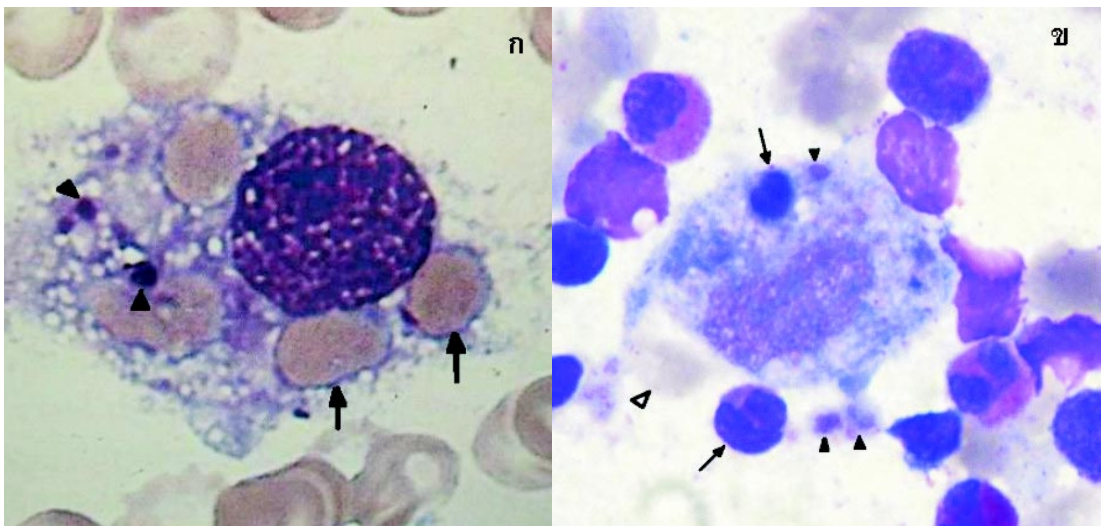
คือ tumor necrosis factor (TNF) interleukin 2 (IL2) และ γ -interferon (IF N γ) cytokines ต่างๆ นี้ทำอันตรายต่อผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการหลั่ง tissue factors ร่วมกับการไหลเวียนที่ช้าลงจึงเกิดภาวะลิ่มเลือดกระจาย (DIC) ตามมา ยิ่งทำให้การไหลเวียนขัดข้อง มีการขาด oxygen ที่ไปเลี้ยงที่เซลล์ของอวัยวะต่างๆ ตามมา เซลล์จะบวม เสื่อมสมรรถภาพ และตายไป เกิดเป็นพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ (รูปที่ 1) สำหรับ macrophage ซึ่งทำหน้าที่มากผิดปกติจะจับเม็ดเลือดกิน (hemophagocytosis) (รูปที่ 2) ทำให้เกิด progressive pancytopenia อย่างรวดเร็ว การที่เกร็ดเลือดต่ำมากร่วมกับการเกิด DIC จะทำให้มีเลือดออกได้มากมาย ในอวัยวะต่างๆ การรักษา HPCS นั้นจำเป็นต้องรักษาต้นเหตุและปรับปฏิกิริยา immune ให้เข้าสู่สภาพสมดุล โดยการใช้ pulse methyl prednisolone และ intravenous immunoglobulin G ขนาดสูง ซึ่งจะได้ผลดีมาก ในระยะแรกเริ่มที่ผู้ป่วยยังมีพยาธิสภาพที่ตับเพียงอย่างเดียว แต่ถ้ามีพยาธิสภาพลุกลามไปที่อื่นๆ แล้ว เช่น ไตวาย สมองไม่ทำงาน จะไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) และการใช้ยาเคมีบำบัดที่รายงานไว้คือ etoposide (VP-16) การเปลี่ยนถ่ายพลาสมาจะช่วยเอาของเสียต่างๆ โดยเฉพาะ cytokines ออกไปจากเลือด อย่างไรก็ตาม อัตรารอดของผู้ป่วย HPCS ที่ให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการเหลืองจัด และมี multiorgan failure นั้นมีน้อย ดังนั้นการวินิจฉัยและการรักษาตั้งแต่ระยะแรกเริ่มจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้

การเกิด HPCS ในผู้ป่วยไข้เลือดออกนั้นมีรายงานไว้ รายงานแรกโดย Nelson และพวก ในปี 1966¹⁹ พบในผู้ป่วยที่ถึงแก่กรรมด้วย DHF 9 ราย Nelson ได้ตั้งข้อสังเกตไว้ว่า HPCS อาจมีบทบาทเกี่ยวกับความรุนแรงของ DHF ก็ได้ ทั้งนี้โดยอาศัยข้อสังเกตว่า ในผู้ป่วย DHF ซึ่งไม่มีอาการรุนแรงจะไม่พบ hemophagocytosis ในไขกระดูก ซึ่งตนเองและผู้อื่นได้ทำการ



TF = tissue factor sFasL = soluble fas ligend

รูปที่ 1 Pathophysiology of Hemophagocytic Syndrome



รูปที่ 2 ก. Hemophagocytosis ของเม็ดเลือดแดง (→) และแกร็ดเลือด (▼)

ข. Hemophagocytosis ของแกร็ดเลือด (▼) และเม็ดเลือดขาว (→)

ศึกษากันหมกในระยษนั้น²³ เรื่องของ HPCS ใน DHF นั้นได้หยุดซงักไปนาน เพราะหลังจากนั้นไม่มีการศึกษาไขกระดูกใน DHF อีกเลย HPCS นั้นเริ่มมามีรายงานอีกในระยษตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991 และมีรายงานประปรายตลอดมา^{24,28} จากการค้นรายงานดังกล่าวพบว่ามีเพียง 6 ราย^{24,27} ที่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับวิเคราะห์อาการทางคลินิกได้ กล่าวคืออุบัติการณ์ของ HPCS พบในเด็ก 3 ราย และผู้ใหญ่ 3 ราย พบว่า ผู้ป่วยทุกรายเกิด HPCS ระหว่าง acute viremia และมี cytopenia ชัดเจน 4 รายมีความดันโลหิตต่ำ และ 1 รายมีตับเสียหายที่ผู้ป่วยทั้ง 6 ราย รอดชีวิต โดยได้รับการรักษาประคับประคองสำหรับ DHF จะเห็นว่าจากอาการทางคลินิกผู้ป่วย DHF 6 รายนี้ไม่มี multorgan failure ซึ่งเป็นปัจจัยวัดชี้ความรุนแรง HPCS เลย จึงนับว่า HPCS ที่รายงานไว้ในผู้ป่วย 6 ราย นั้นไม่รุนแรง สามารถดีขึ้นได้เองโดยมิต้องใช้อิมมูโนมอดูเลเตอร์ในการรักษาแต่อย่างใด

จากประสพการณ์ของผู้เขียนนั้นพบ HPCS เพียงหนึ่งราย แต่มีความแตกต่างจากที่มีผู้รายงานไว้เพราะมีความรุนแรงมาก กล่าวคือ พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หญิงอายุ 46 ปี non-shock และเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระยษ convalescent โดยตรวจพบภาวะแทรกซ้อนถึง 4 ระบบ กล่าวคือ ระบบเลือดพบ hemolytic anemia, severe thrombocytopenia, mild DIC ทางตับพบ liver enzyme สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว มีอาการทางสมองโดยพบอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง และมี acute psychosis ในระยษ 2 อาทิตย์ต่อมา มีหัวใจวาย (congestive cardiac failure) และน้ำในช่องปอด เนื่องจากผู้ป่วยมี HPCS ชัดเจนและรุนแรงมาก จึงจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย pulse methyl prednisolone ซึ่งปรากฏว่าไม่ได้ผลภายใน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยกลับมีอาการมากขึ้น จึงได้ให้ intravenous immunoglobulin G ขนาดสูงคือ หนึ่งกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมเป็นเวลา 2 วัน ร่วมกับการรักษาประคับประคองเต็มที่จนผู้ป่วยรอดชีวิต

ได้ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นนี้บ่งชี้ว่า HPCS นั้นเกิดใน DHF ได้ แต่จะมีอาการรุนแรงแค่ไหนคงแล้วแต่ระยษที่แพทย์ผู้รักษาตรวจพบ การรักษา HPCS จึงจำเป็นต้องขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ว่าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเพียงไร ถ้ามีอาการรุนแรงจำเป็นต้องรีบรักษาด้วย regimen ที่ได้ผลคือ pulse methyl prednisolone และ IVIgG ดังกล่าวข้างต้น

ในปัจจุบันผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นไข้เลือดออกมีมากขึ้น และมักมีภาวะแทรกซ้อนตามระบบต่างๆ ที่รุนแรงมากขึ้น เป็นปรากฏการณ์ทางคลินิกซึ่งแปลกไป (unusual complications) จากที่เคยพบมาใน DHF สมัยก่อนเมื่อ 10 ปีที่แล้ว ข้อสำคัญคือเมื่อเกิดแล้วผู้ป่วยมีอัตราตายค่อนข้างสูง เพราะแพทย์ไม่ทราบกลไกสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวนี้ จึงรักษาได้ไม่ถูกต้องทันเหตุ

การสรุปแต่เพียงว่าภาวะแทรกซ้อนที่ตับหรือสมองเป็นผลจากการจู่โจมของเดงกีไวรัสต่อเซลล์ของอวัยวะที่มีพยาธิสภาพนั้นไม่เพียงพอ และทำให้เกิดผลร้ายตามมา เพราะแพทย์จะท้อถอยเนื่องจากไม่มียารักษา dengue virus ในขณะนี้ โดยความเป็นจริงแล้วการเกิดพยาธิสภาพน่าจะโดยตรงไปตรงมาเพียงแค่วีรัสที่รุนแรงแล้วจู่โจมเซลล์จนเกิดพยาธิสภาพตามมาเท่านั้น แต่น่าจะนึกถึงผลที่เกิดหลังจากไวรัสจู่โจม host อย่างรุนแรงแล้วเกิดปฏิกิริยา immune ซึ่งเป็นผลจาก interaction ระหว่างเชื้อไวรัสเดงกีกับ macrophage ของ host เกิดการกระตุ้นอย่างรุนแรงจนเกิดเป็น HPCS ขึ้นได้ ความเข้าใจดังกล่าวจะช่วยทำให้แพทย์มีหนทางในการรักษาผู้ป่วยให้รอดชีวิตได้โดยการใช้อิมมูโนมอดูเลเตอร์ตั้งแต่ระยะต้นที่มีเริ่มมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง โดยยึดหลักการวินิจฉัย HPCS ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ซึ่งประกอบด้วย progressive cytopenia และ organ failure และการตรวจพบ hemophagocytosis ในไขกระดูกด้วยการวินิจฉัยรวดเร็ว การรักษาที่ถูกต้องรวดเร็ว จะช่วยชีวิตผู้ป่วยไว้ได้

การศึกษาเรื่อง HPCS ในผู้ป่วย DHF นั้นควรจะกระทำต่อไปในอนาคต เพราะจะเป็นการเปิดศักราชใหม่ในการศึกษากลไกของการเกิดภาวะแทรกซ้อนแบบพิศดาร (unusual complications) ในผู้ป่วย DHF ซึ่งจะทำให้เข้าใจในเรื่องพยาธิกำเนิดของ complications เหล่านี้ ร่วมกับความเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของเชื้อเดงกี และปฏิกิริยา immune ต่างๆ ให้ถ่องแท้ยิ่งขึ้น ซึ่งจะ เป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยไทยอย่างมาก トラบเท่าที่ DHF ยังคงเป็นปัญหาสำคัญสำหรับผู้ป่วยไทยอยู่ตลอดไป

เอกสารอ้างอิง

- Kalayanarooj S. Clinical manifestation of dengue: usual and unusual manifestations of dengue. *Studies/Collaborative Studies On Dengue infections/Dengue Hemorrhagic Fever. At Queen Sirikit National Institute of Child Health (Children's Hospital) Gangkok, Thailand 2003:98-9.*
- Kalayanarooj S, Osothkrapan S, Nimmannitya S. Abnormal elevation of hepatic transaminase in dengue hemorrhagic fever patients. *Studies/Collaborative Studies On Dengue infections/Dengue Hemorrhagic Fever. At Queen Sirikit National Institute of Child Health (Children's Hospital) Gangkok, Thailand 2003: 237-49.*
- Lum LCS, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993;24:467-71.*
- Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health 1987;18:398-406.*
- Chan KP, Lau GKF, Doraisingham S, Chan YC. Adult dengue deaths in Singapore. *Clinical and Diagnostic Virology 1995;4:213-22.*
- Nogueira RMR, Filippis AMB, Coelho JMO, Sequeira PC, Schatzmayr HG, Paiva FG, et al. Dengue virus infection of the central nervous system (CNS): A case report from Brazil. *Southeast Asian J Trop Med Hyg 2002;33:68-71.*
- Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apintanapong S, Pongthapisit V. Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol 2000;15:544-7.*
- Garcia-Rivera EJ, Rigau-Perez JG. Encephalitis and dengue. *Lacent 2002;360:261.*
- Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:341-5.*
- Angibaud G, Luaute J, Laille M, Gaultier C. Brain involvement in Dengue fever. *J Clin Neuroscience 2001;8:63-5.*
- Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet 2000;355:1053-8.*
- Innis BL. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Exotic viral infections. Edited by JS Porterfield. Chapman and Hall Medical, New York, 1995:103-46.*
- Laohapand T, Panchatikanond P, Malasit P, et al. Histopathology and localization of dengue virus antigen in tissues of dengue hemorrhagic fever patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990;20:707 (abstract).*
- Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2006;100:608-14.*
- Sumarmo H, Wulur E, Jahja DJ, Gubler W, Suharyono, Sorensen K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Wld Hlth Organ 1983;61:693-701.*
- Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmunity Reviews 3 2004:69-75.*
- Mihara H, Kato Y, Tokura Y, Hattori Y, Sato A, Kobayashi H, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome during mid-term pregnancy successfully treated with combined methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki 1999;40:1258-64.*
- Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the

- treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher* 1998;24:300-4.
19. Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R. Hematologic phagocytosis in postmortem bone marrows of dengue hemorrhagic fever. *Am J Med Sci* 1966;252:68-74.
 20. Bierman HR, Nelson ER. Hematodepressive virus disease of Thailand. *Ann Intern Med* 1965;62:867-84.
 21. Na-nakorn S, Suihgumrong A, Pootrakul S, Bhamarapavati N. Bone marrow studies in Thai haemorrhagic fever. *Bull WHO* 1966;35:54-5.
 22. Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R. Hematologic findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1964;13:642-9.
 23. Butthep P, Bunyaratvej A, Bhamarapavati N. Dengue virus and endothelial cell: a related phenomenon to thrombocytopenia and granulocytopenia in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:S246-9.
 24. Wong KF, Chan JKC, Chan JCW, Lim WWL, Wong WK. Dengue virus infection associated hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 1991;38:339-40.
 25. Rueda E, Mendez A, Gonzalez G. Hemophagocytic syndrome associated with dengue hemorrhagic fever. *Biomedica* 2002;22:160-6.
 26. Lu PL, Hsiao HH, TSAi JJ, Chen TC, Feng MC, Chen TP, et al. Dengue virus-associated hemophagocytic syndrome and dyserythropoiesis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:34-8.
 27. Ramanathan M, Duraisamy G. Haemophagocytosis in dengue haemorrhagic fever: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1991;20:803-4.
 28. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirarattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85:S530-41.