

Dra Diana Inés Liberatore

Jefa de Inmunología del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires

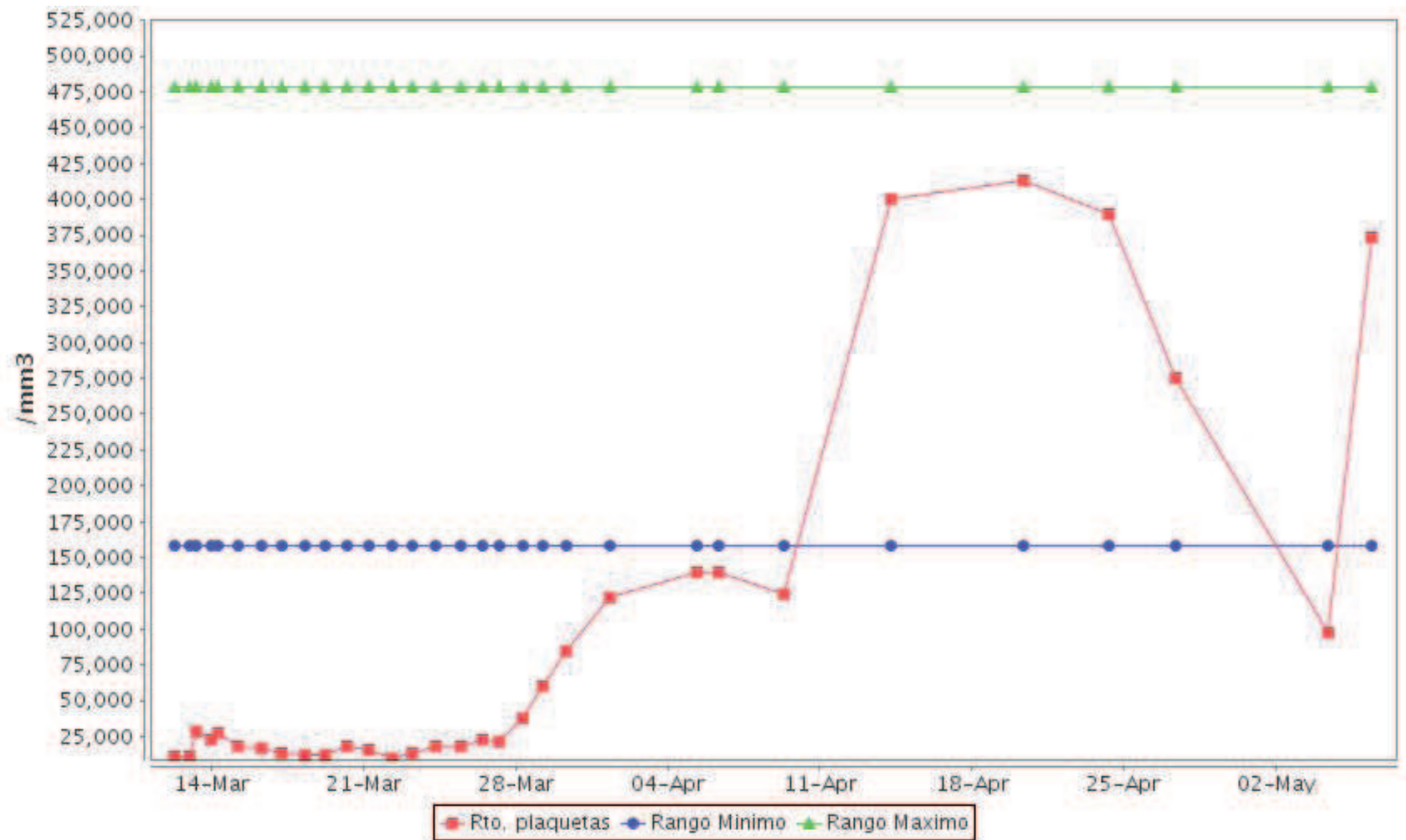
Profesora Adjunta del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires

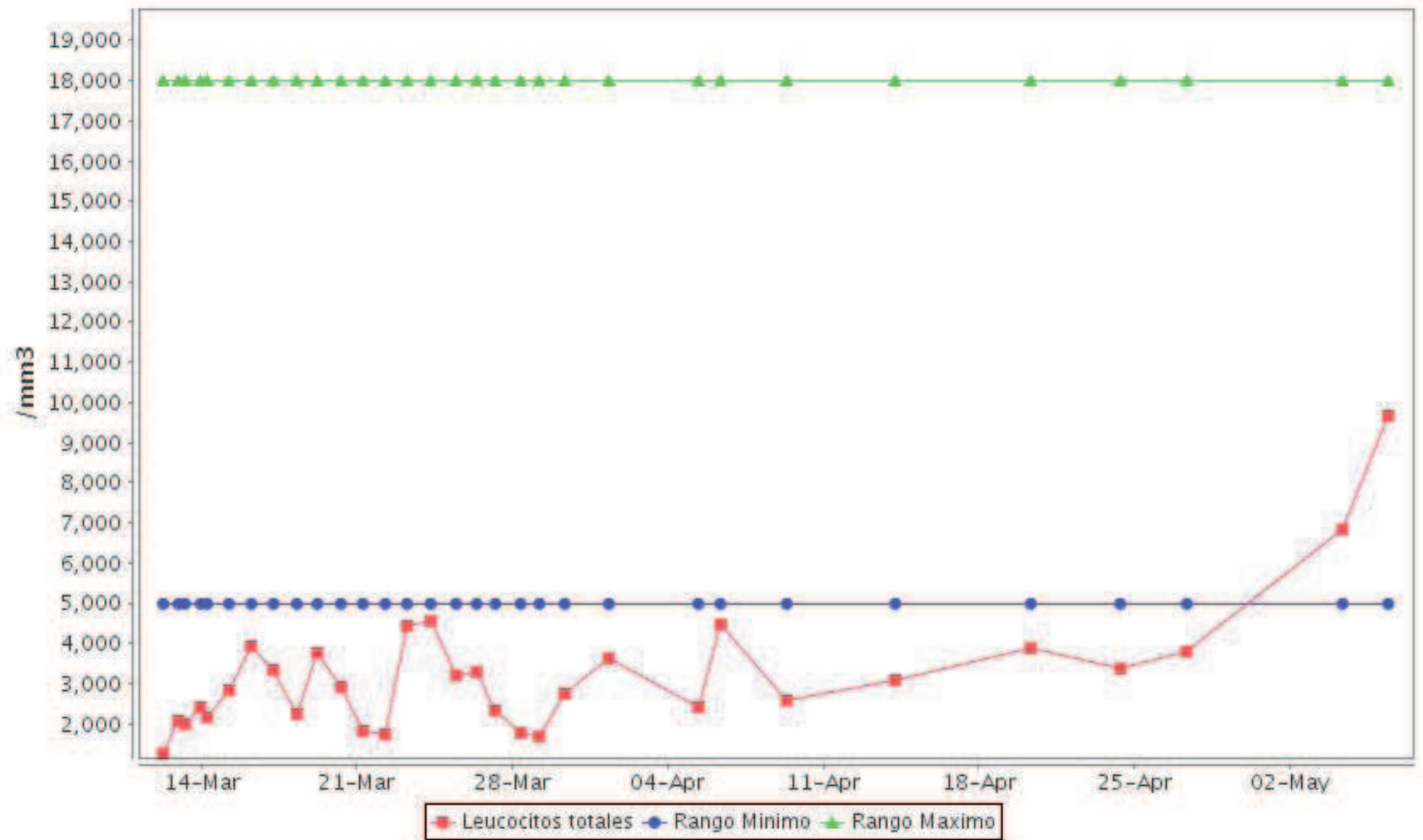
Doctora en Medicina de la Universidad de Buenos Aires

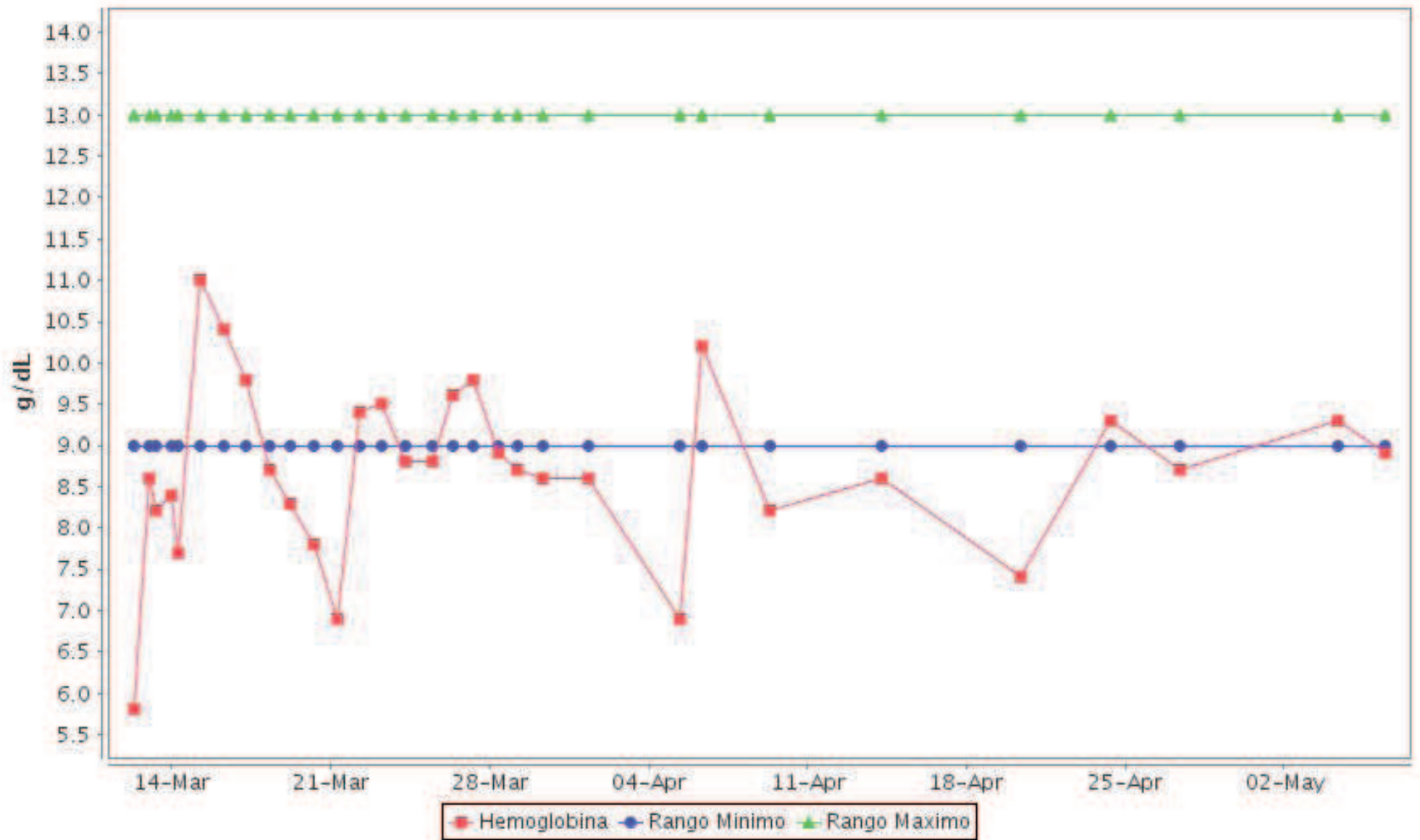
diana.liberatore@hiba.org.ar



Varón de 2 meses de edad, febril (10 días de evolución), con esplenomegalia, pancitopenia, sin foco infeccioso evidente. ¿Cuáles son los diagnósticos probables?







Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)



The diagnosis of HLH† may be established:

A. Molecular diagnosis consistent with HLH: pathologic mutations of *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, or *BIRC4*

or

B. Five of the 8 criteria listed below are fulfilled:

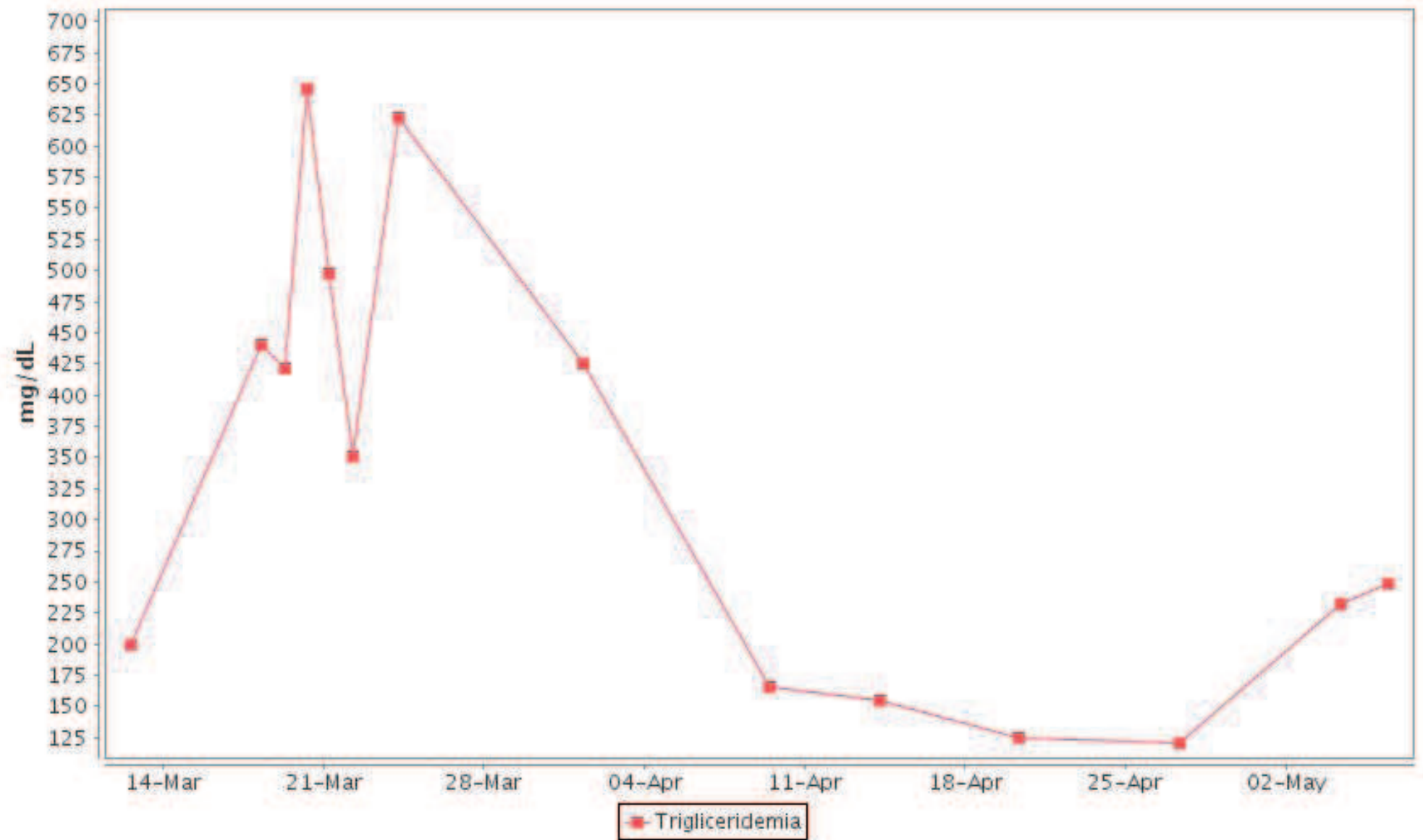
1. Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Splenomegaly
3. Cytopenias (affecting at least 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
Hemoglobin < 9 g/dL (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 10 g/dL)
Platelets $< 100 \times 10^9/\text{mL}$
Neutrophils $< 1 \times 10^9/\text{mL}$
4. Hypertriglyceridemia (fasting, > 265 mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (< 150 mg/dL)
5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes, or liver
6. Low or absent NK-cell activity
7. Ferritin > 500 ng/mL‡
8. Elevated sCD25 (α -chain of sIL-2 receptor)§

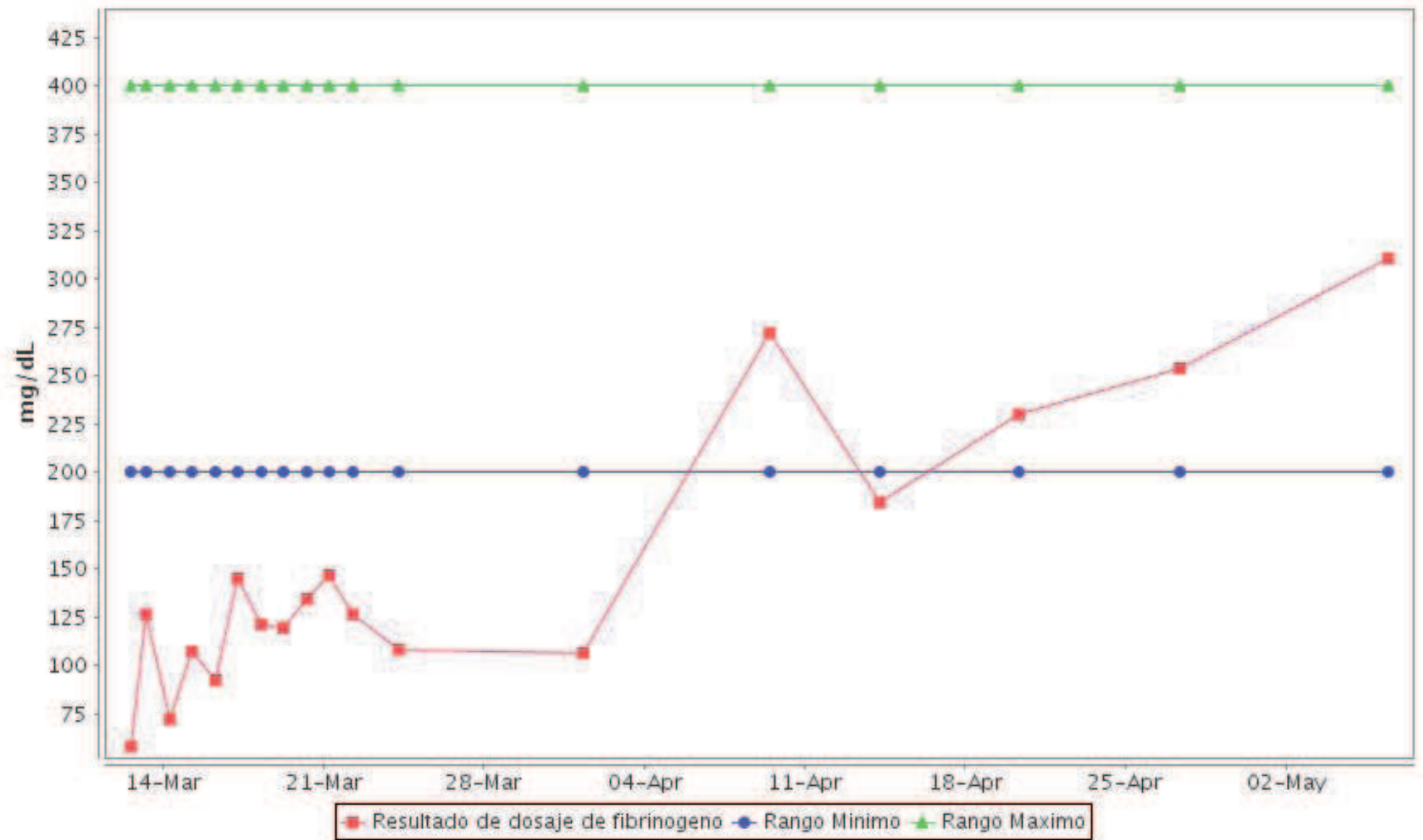
*Adapted from Henter et al.⁷

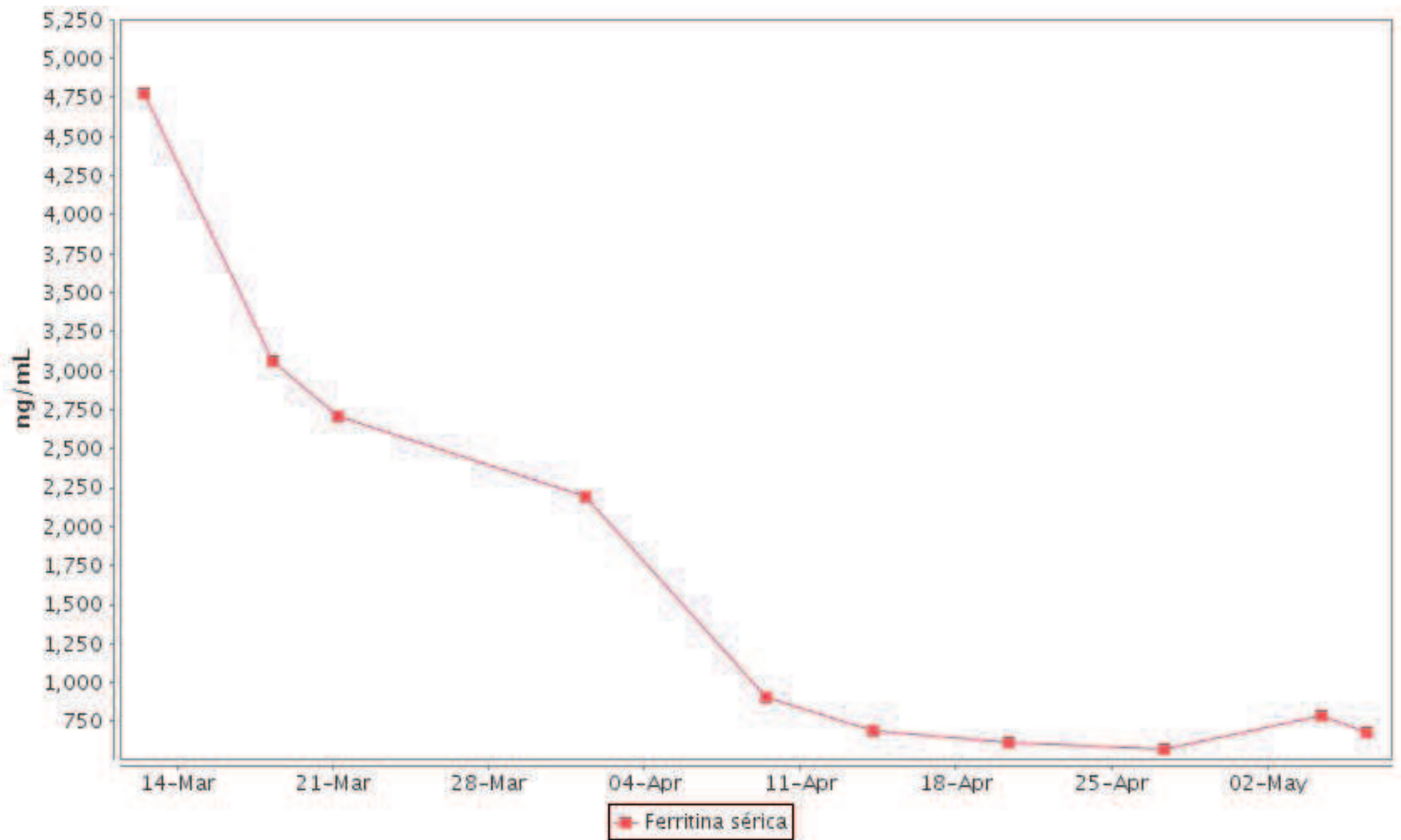
†In addition, in the case of familial HLH, no evidence of malignancy should be apparent.

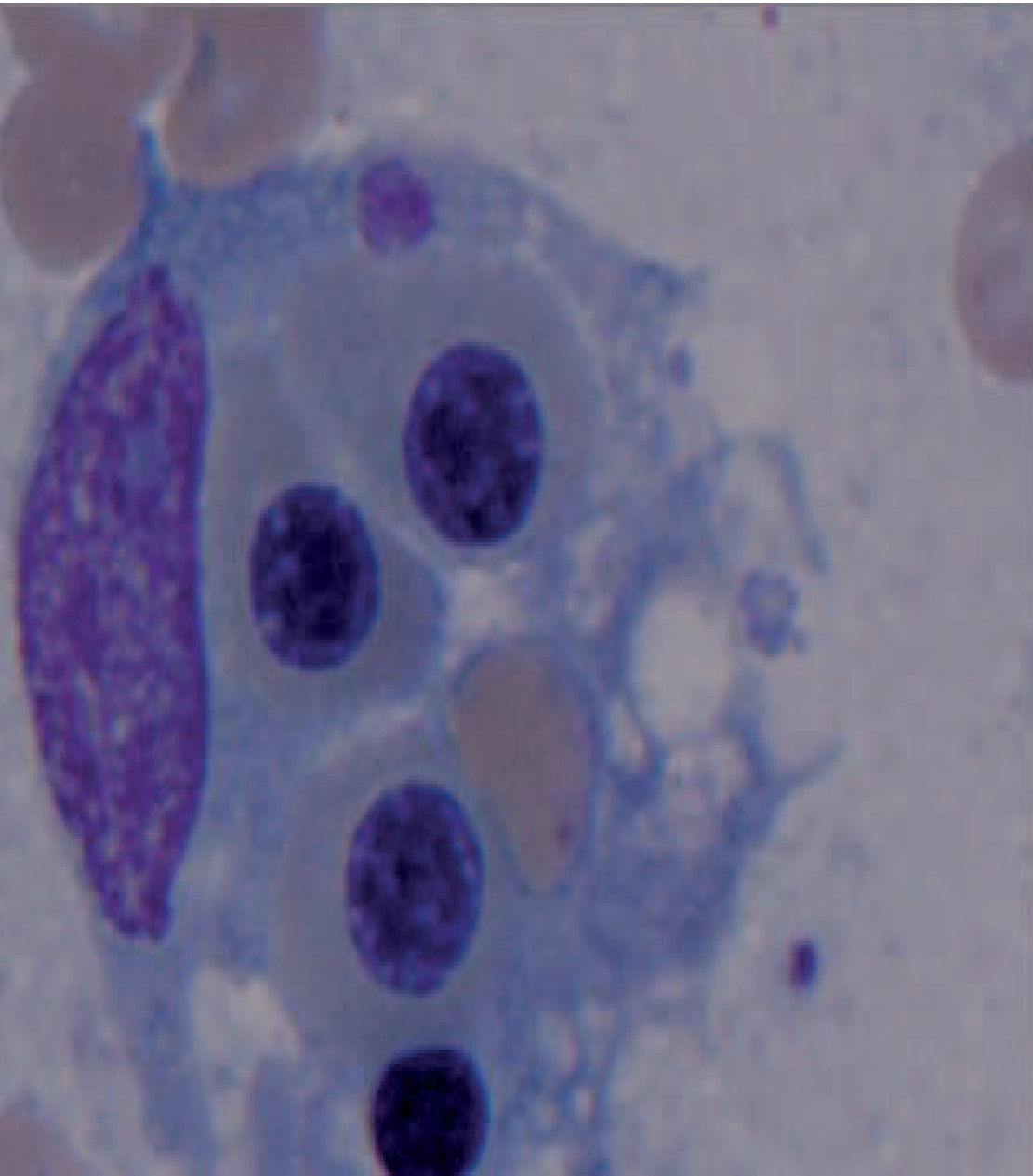
‡Although the HLH-2004 protocol uses ferritin > 500 ng/mL, we generally view ferritin > 3000 ng/mL as concerning for HLH and ferritin $> 10\,000$ as highly suspicious.⁸

§Elevations above age-adjusted, laboratory-specific normal levels (defined as > 2 SD from the mean) appear more meaningful than the original designation of > 2400 U/mL because of variations between laboratories.¹⁷



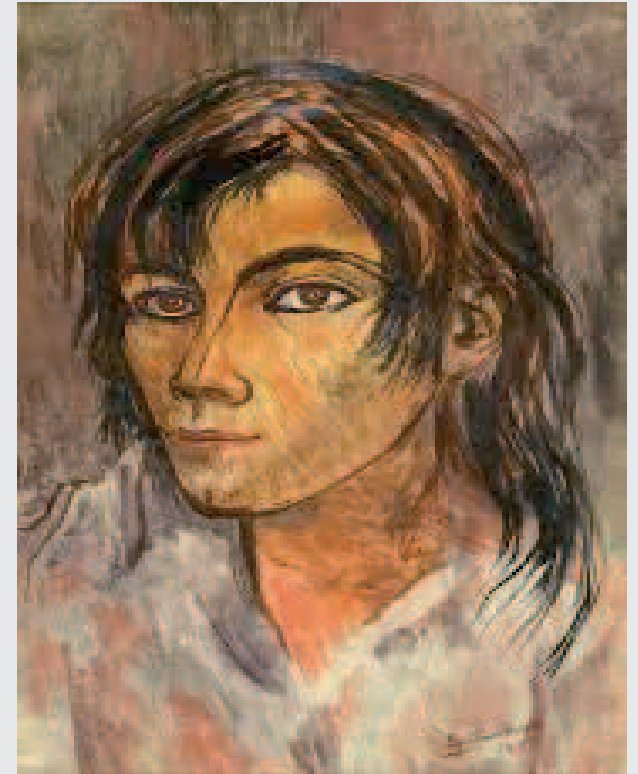






- Hemofagocitosis
- Compromiso del SNC. LCR: pleocitosis y/o proteinorraquia elevada
- Hepatitis crónica persistente (biopsia)
- Adenopatías, ictericia, edemas, rash
- Transaminasas aumentadas, hipoproteinemia, hiponatremia

Linfohistiocitosis
hemofagocítica:
primaria o secundaria



PRIMARIA (FHL)

Pueden ser de origen genético llamadas formas familiares/primarias (FHL) con una incidencia estimada de 1:50.000 nacidos vivos. Como son recesivas, muchas veces no hay antecedentes familiares.

También pueden ser gatilladas por infecciones virales lo que hace difícil el diagnóstico.



SECUNDARIA

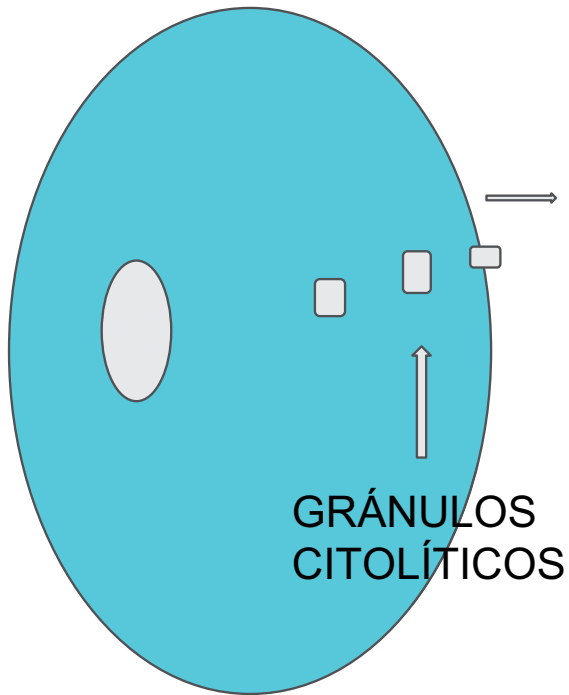
Enfermedades malignas, infecciones (EBV: puede gatillar una forma primaria o secundaria), enfermedades reumáticas (MAS: corticoides y ciclosporina)

Enfermedades en las que aparecen un episodio de HLH durante su curso clínica: XLP, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Griscelli



MECANISMO

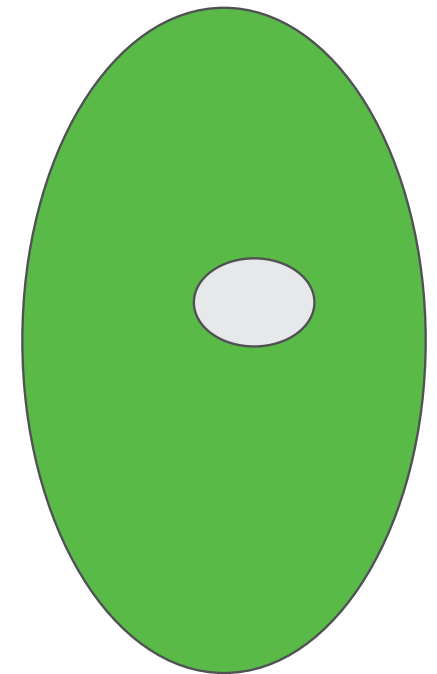
NK/LINFOCITO CITOTÓXICO



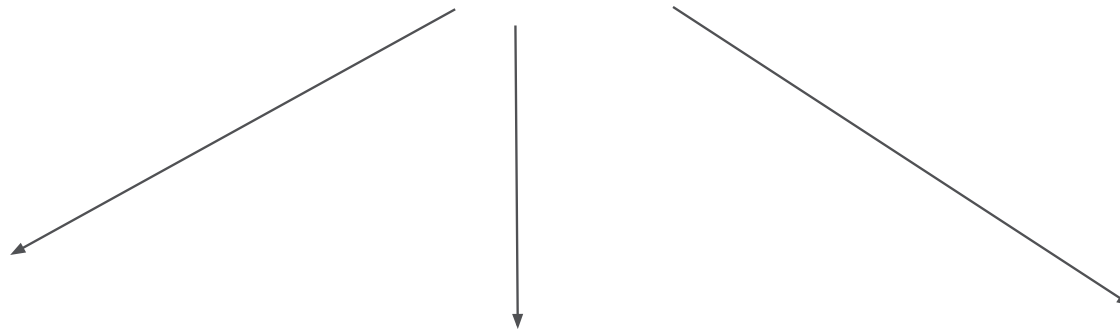
GRÁNULOS
CITOLÍTICOS

SINAPSIS INMUNOLÓGICA: PERFORINAS,
GENERAN POROS EN LA MEMBRANA,
1) PERMITIENDO LA ENTRADA DE
GRANZYMAS QUE INDUCEN LA APOPTOSIS
2) LISIS OSMÓTICA

CÉLULA TARGET



Hay un control inefectivo de la infección y una disregulación del sistema inmune.



No hay respuesta
citotóxica

T y NK persisten
activadas: gran
cantidad de citoquinas
IL-6, IL-8, IL-10, IL-18,
IFN- γ , TNF α .

Activación
macrofágica
anormal

Origen genético de la HLH primaria o familiar.

Mutaciones en los genes de las perforinas, la proteína Munc 13-4 (paso previo a la fusión de la vesícula a la membrana), STX11 (tráfico intracelular), STXBP2 (liberación) .

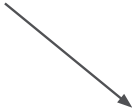
	GEN	
FHL 1	DESCONOCIDO	
FHL 2	PFR1	30-40%
FHL 3	UNC13D (fusión del gránulo con la membrana celular)	25-30%
FHL 4	STX11 (exocitosis)	10%
FHL 5	STXBP2 (liberación)	

Diagnóstico

CD107a: Proteína lisosomal que colocaliza con la perforina en los gránulos líticos de las células T y NK. Indica degranulación de las células NK, se expresa en la superficie de las células NK.

Individuos sanos: CD107 alpha mayor al 40%.

EXPRESIÓN DE PERFORINAS



DISMINUIDA

NORMAL



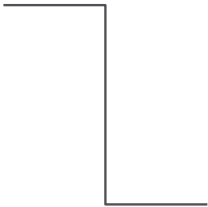
PRF1



DEGRANULACION CD107a



ANORMAL



HLH 3-5
CHH
GRISCELLI

Sospecha de HLH
VARÓN



Citometría de flujo: perforinas y CD107a

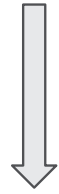


NORMAL

SAP/XIAP

ANORMAL

SH2D1A/BIRC



SINDROME
LINFOPROLIFERATIVO
LIGADO AL X

Table 1 Classification of haemophagocytic lymphohistiocytosis

Primary/genetic	Gene	Chromosome location	Associated features
Familial			
Known defects			
FHL1	Unknown	9q21.3-22	
FHL2	PFR1	10q21-22	
FHL3	UNC13D	17q25	
FHL4	STX11	6q24	
FHL5	STXBP2	1913.2-3	
Unknown defects			
Sporadic onset associated with immune deficiencies			
Chediak Higashi syndrome	LYST	1q42.1-q42.2	Oculocutaneous albinism, bruising, frequent pyogenic infections
Griscelli syndrome type 2	Rab27A	15q21	hypopigmentation
X linked lymphoproliferative disorder 1	SH2D1A	Xq25	hypogammaglobulinaemia
X linked lymphoproliferative disorder 2	XIAP		
Secondary/acquired			
Infectious			
Autoinflammatory/macrophage activation syndrome			
Malignancy			
Immunosuppression			
Metabolic			

FHL, familial haemophagocytic lymphohistiocytosis

TRATAMIENTO

Protocolo HLH 2004 de la Histiocyte Society

Corticoides, etopósido, ciclosporina, MTX intratecal si hay compromiso del SNC.

HSCT

Alta mortalidad sin tratamiento.

