

JORNADA CHILENA DE HEMATOLOGÍA Y MEDICINA TRANSFUSIONAL



LINFOHISTIOCIDOSIS HEMOFAGOCITICA

Dra. María Angélica Wietstruck
Hemato-Oncólogo Pediatra
Agosto 2015



Red de Salud
UC • CHRISTUS





LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA

- Clasificación actual
- Aspectos fisiopatológicos relevantes:
 - Importancia de la citotoxicidad mediada por gránulos para la regulación de la respuesta inmune
- Diagnóstico.
 - Espectro de manifestaciones clínicas. Causas y consecuencias de la “tormenta citoquínica”
 - Laboratorio
- Estrategias de tratamiento. Resultados Prot HLH
- Experiencia Universidad Católica de Chile
- Conclusiones y desafíos futuros



Linfohistiocitosis Hemofagocítica

- Síndrome de incidencia variable (1 por 1.000.000 hab)
- Más común en la edad pediátrica. Incidencia en adultos cada vez mayor.
- Diagnóstico: alto índice de sospecha.
 - Síntomas y signos inespecíficos.
 - Exámenes confirmatorios no existen, y los de mayor utilidad no están disponibles en Chile.
- Descrita por primera vez en 1939 (Scott y Robb-Smith: “histiocytic medullary reticulosis”), pero los descubrimientos genéticos son recientes (1999).



CLASIFICACION ACTUAL DE LOS SINDROMES LINFOHISTIOCITICOS

Primario o genético (25% en edad pediátrica)

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)

- Tipo 1
- Tipo 2
- Tipo 3
- Tipo 4
- Tipo 5

Síndromes de inmunodeficiencias congénitas

- Chediak Higashi
- Griscelli tipo 2
- Hermansky-Pudlak
- Linfoproliferativos lig X
- Wiskott Aldrich
- Inmunodeficiencia combinada severa



CLASIFICACION ACTUAL DE LOS SINDROMES LINFOHISTIOCITICOS

Secundario o reactivo

Asociados a infección (50%)

- Virus: Herpesvirus (VEB), HIV, ADV, Hepatitis, PVB19.....
- Bacterias: estafilococo, campilobacter, mycoplasma...
- Parásitos: Leishmania....
- Hongos: Candida, criptococos, aspergillus....

Asociados a malignidad (27%)

- Hematopoyéticas:
 - Linfoma/Leucemias cél T o NK
 - Linfomas cél T anaplásico
 - Leucemias agudas
 - Linfomas Hodgkin y No Hodgkin
- Tumores sólidos:
 - CA hepatocelular
 - CA próstata
 - CA pulmón

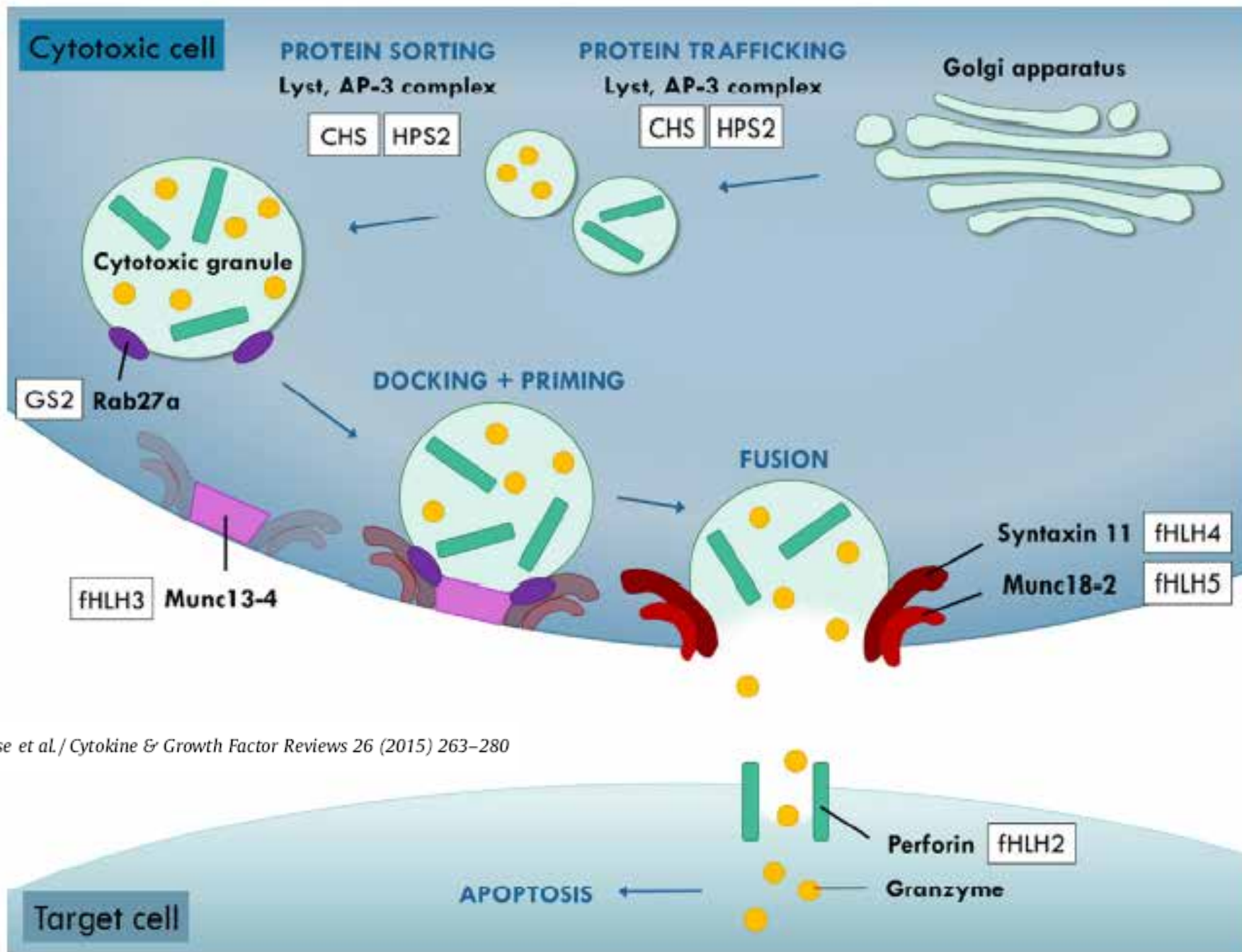


CLASIFICACION ACTUAL DE LOS SINDROMES LINFOHISTIOCITICOS

Secundario o reactivo

Síndromes de Activación Macrofágica (MAS) asociados a Enfermedades Autoinmunes (7%)

- Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs)
- Enfermedad de Still
- LES
- Enfermedad de Kawasaki
- Artritis Reumatoide





Defectos genéticos asociados con la Linfohistiocitosis Familiar (FHLH)

Table 7 Genetic defects associated with FHL

FHL subclass	Chromosome	Gene	Gene function	Protein
FHL-1	9q21.3-q22	Unknown	Unknown	Unknown
FHL-2	10q21-22	<i>PFR1</i>	Induction of apoptosis	Perforin
FHL-3	17q25	<i>UNC13D</i>	Vesicle priming	Munc13-4
FHL-4	6q24	<i>STX11</i>	Vesicle transport	Syntaxin11
FHL-5	19p13.2-3	<i>STXBP2 (UNC18B)</i>	Vesicle transport	Munc18-2
Other HLH-associated diseases				
CHS-1	1q42.1-q42.2	<i>LYST</i>	Vesicle transport	Lyst
GS-2	15q21	<i>RAB27A</i>	Vesicle transport	Rab27a
XLP-1	Xq25	<i>SH2D1A</i>	Signal transduction and activation of lymphocytes	SAP
XLP-2	Xq25	<i>BIRC4</i>	Various signaling pathways	XIAP

Notes: Modified with permission from the Annual Review of Medicine, Volume 63 © 2012 by Annual Reviews, <http://www.annualreviews.org>.²⁰ Modified with permission of American Society of Hematology, from Hematology American Society of Hematology Education Program, Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Janka G, zur Stadt U.¹⁸ Copyright © 2005; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

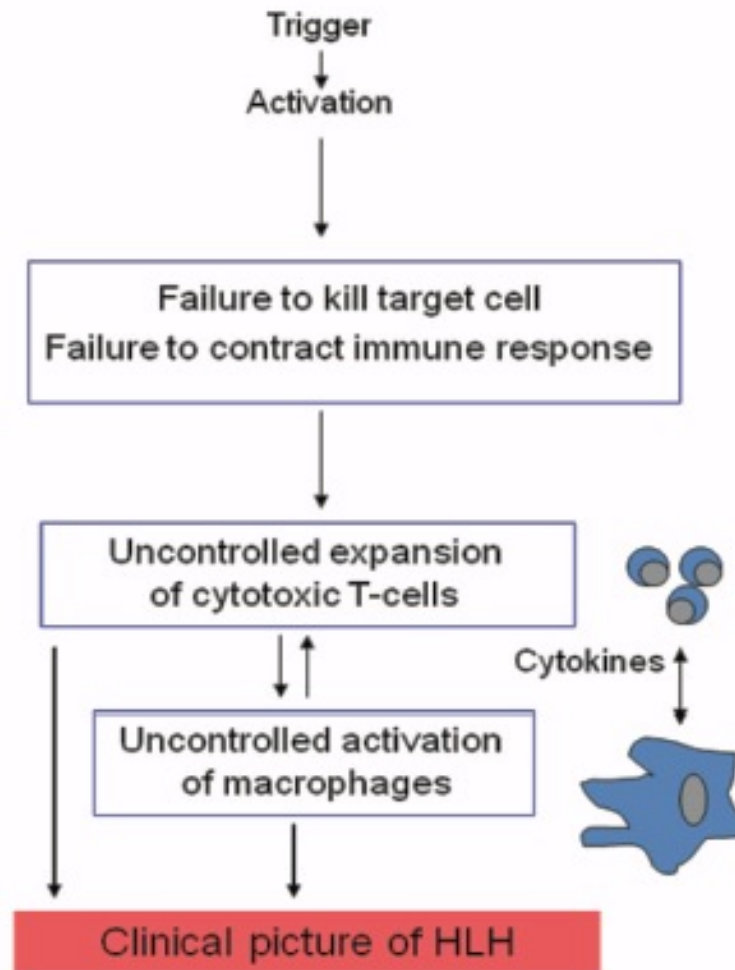
Abbreviation: FHL, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.



Fisiopatología HLH

En las formas adquiridas o secundarias no se conocen alteraciones genética ni afectación del proceso de citotoxicidad mediada por gránulos.

La activación del sistema inmune puede ocurrir de forma anormal o exagerada, o la remoción del Ag puede ser inadecuada, lo que se traduce en una estimulación inmune permanente y una hemofagocitosis inapropiada





Criterios para el diagnóstico de HLH

1. Identificación molecular de una mutación genética asociada a HLH (Suficiente por si solo): PRF1, UNC13D, Munc18-2, RAB27A, STX11, SH2D1A, BIRC4, STXBP2.

2. Al menos 5 de los siguientes criterios diagnósticos:

A. Criterios clínicos:

1. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia

B. Laboratorio:

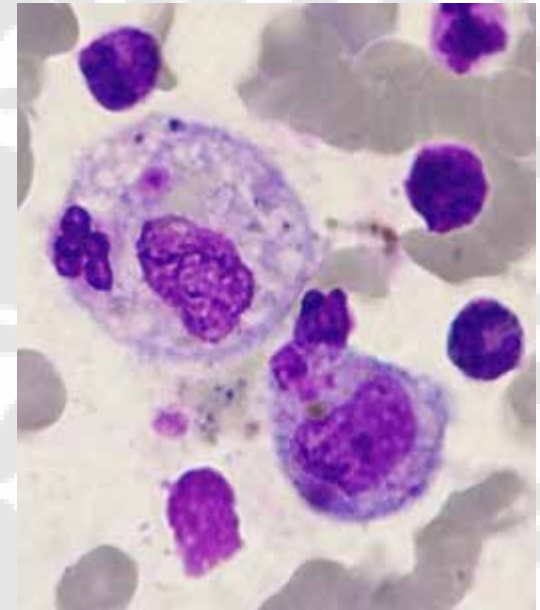
3. Citopenias (al menos 2 líneas en sangre periférica): Hb $< 9\text{g/dL}$; plaquetas $< 100.000/\text{microL}$; RAN $< 1000/\text{microL}$.
4. Hipertrigliceridemia ($>265\text{ mg/dL}$) y/o Hipofibrinogenemia ($< 150\text{mg/dL}$)

C. Criterios Histopatológicos

5. Hemofagocitosis en MO, bazo, hígado, ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad.

D. Criterios más recientes (agregados en guía 2004)

6. Actividad de células NK baja o ausente
7. Ferritina $> 500\text{ ug/I}$ (Idealmente > 3000)
8. CD25 Soluble (Receptor soluble IL-2) $>2400\text{U/ml}$ o $> 2\text{DS}$ ajustado por edad.



Hemofagocitosis: su presencia hace el diagnóstico muy probable (en el contexto clínico) pero su ausencia no lo descarta. No se correlaciona con la gravedad



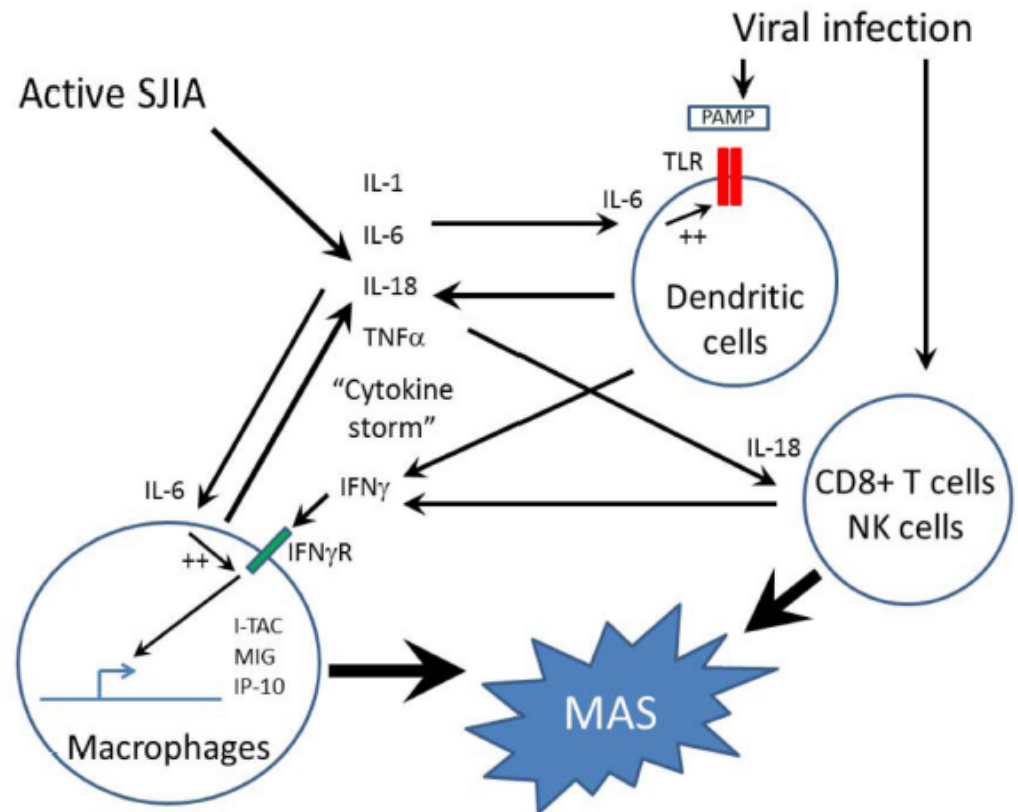
Síndrome de Activación Macrofágica (MAS)

MAS Study Group

- Fiebre persistente sobre 38°
- Recuento de plaquetas en descenso
- Recuento de leucocitos en descenso
- Hiperferritinemia >5000 ug/ml
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Descenso en VHS
- Evidencia de hemofagocitosis en médula ósea (a veces difícil de evidenciar en la primera muestra)
- HipoFibrinogenemia
- Hipertrigliceridemia

Davi S et al.

J Rheumatol 2011;38:764-768



Schulert G et al: Best Pract and Research Clin Rheumatology 28(2014) 277-292



Traducción clínica de la tormenta citoquímica

276

E. Brisse et al./Cytokine & Growth Factor Reviews 26 (2015) 263–280

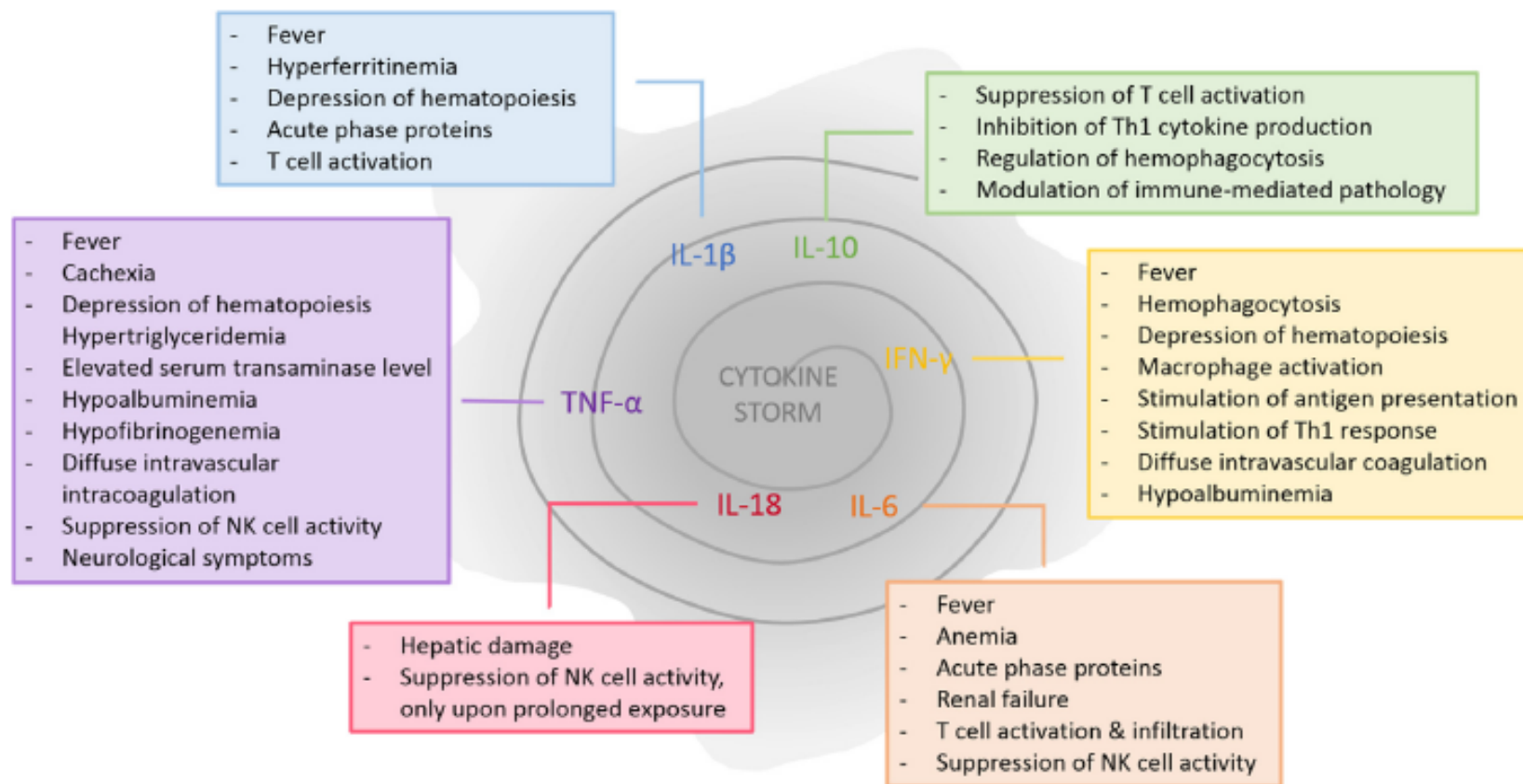


Fig. 4. Relationship between key cytokines detected in HLH patients and characteristic features of HLH they can mediate. Serum levels of IL-10 are reported to be elevated in patients, but its anti-inflammatory effects seem insufficient in tempering the observed hyperinflammation [7,125–131].



Frecuencia de hallazgos clínicos

Finding	Percentage of FHL cases with finding at diagnosis ^{6,13-15}	Percentage of secondary HLH cases with finding at diagnosis ^{16,17}
Fever	~100%	~100%
Hepatosplenomegaly	~100%	~80%–90%
Cytopenias	~100%	~80%
Hypertriglyceridemia (fasting)	70%	40%
Hypofibrinogenemia	60%–65%	40%
Elevated ferritin	70%	95%
Hemophagocytosis	85%	Variable and not necessary to make initial diagnosis if other features present ^{19,20}
Decreased NK-cell activity	100%	30%
Elevated sCD25	90%	Percentage not found in secondary HLH literature
LDH	40%–45%	100%
ALT	30%–35%	Percentage not found in secondary HLH literature
AST	30%–35%	Percentage not found in secondary HLH literature
Bilirubin	~30%	Percentage not found in secondary HLH literature
CSF cells	35%–40%	Percentage not found in secondary HLH literature
CSF protein	45%	Percentage not found in secondary HLH literature

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Supresión de hiperinflamación

- CORTICOIDES
- IVIG
- CSA
- Anticitoquinas (anti IL1B: anakinra)

Eliminación del gatillante

- Terapia antiinfecciosa
- Tratamiento de enfermedad maligna
- Tratamiento de la enf reumatológica

Eliminación de cél activadas y CPA infectadas

- Corticoides
- VP16
- Anticuerpos contra cél T (alentuzumab) o Linf B (Rituximab)

Terapia de soporte

- Antifúngicos
- Antibióticos
- Terapia transfusional
- Soporte ventilatorio y DVA

Reemplazo del sistema inmune defectuoso con TPH

Corto plazo

Largo plazo



Monitoreo

De la actividad de la enfermedad

- Fiebre
- sIL-2R o en su defecto Ferritina
- Recuentos sanguíneos
- Fibrinógeno
- Pruebas hepáticas

De la terapia de soporte trasfusional

- TP, TTPA, INR
- Recuento de Hb y plaquetas
- Fibrinógeno
- Dímero D
- Tromboelastograma de ser posible

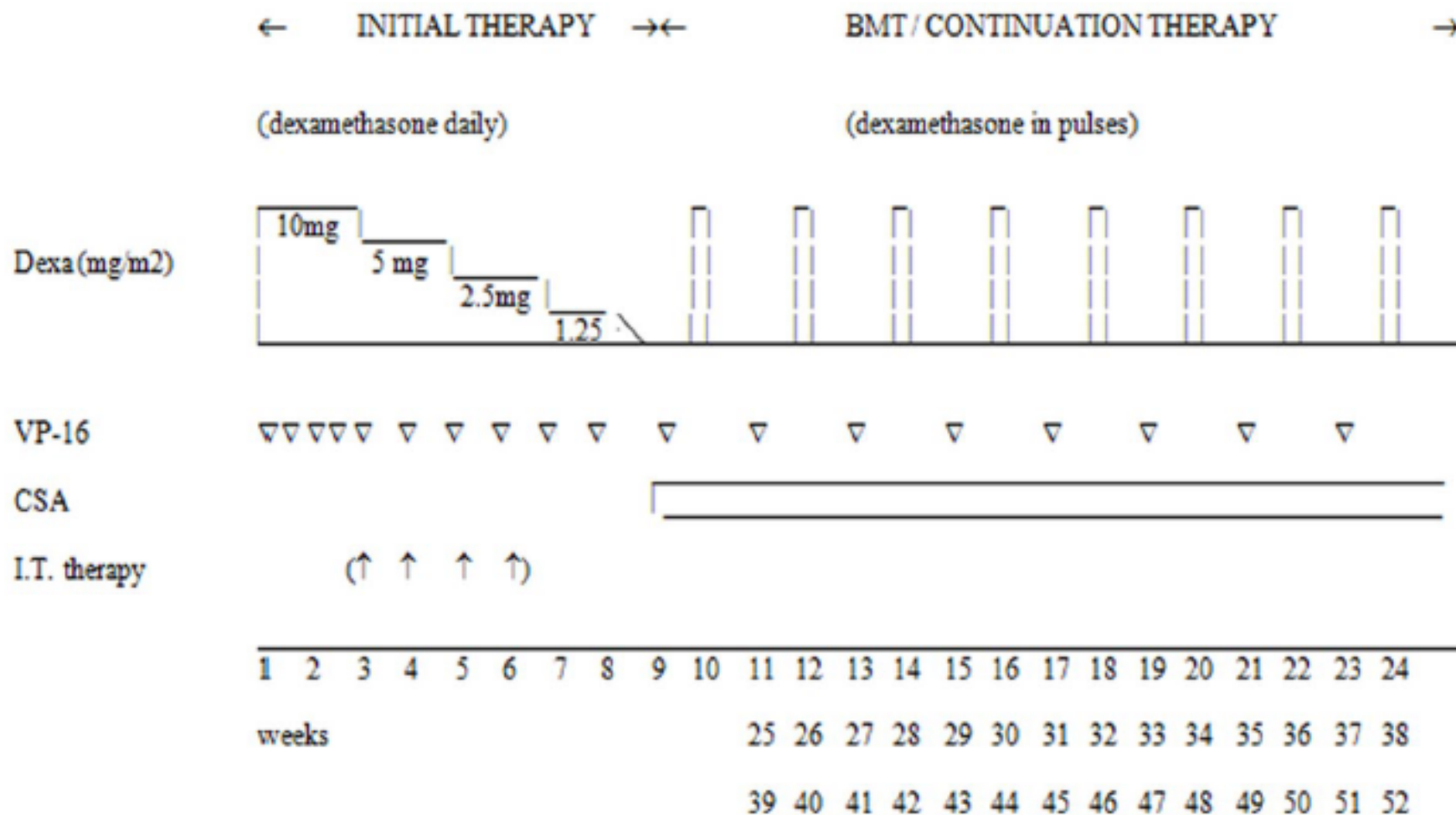
De las complicaciones infecciosas

- Títulos virales
- PCR
- Hemocultivos seriados
- imágenes



Protocolo de tratamiento HLH 94

Julio 1994-Diciembre 2003





Primer reporte de resultados del protocolo HLH 94 Blood Oct 2002. Vol 100 No.7

Table 5. Survival as reported in the 3 largest reports on HLH

Publication	Year of report	Number of patients	Survival
Janka (review) ¹	1983	121	5% (1 yr)*
Arico et al ²	1996	122	22% (5 yr)†
Present study	2002	113	55% (5 yr)†
Present study (familial cases)	2002	25	51% (5 yr)†

*Of 121 patients reviewed, 5 of 101 with follow-up data survived more than 12 months.

†Probability of survival according to Kaplan-Meier estimate.

1 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 1983; 140:221-230

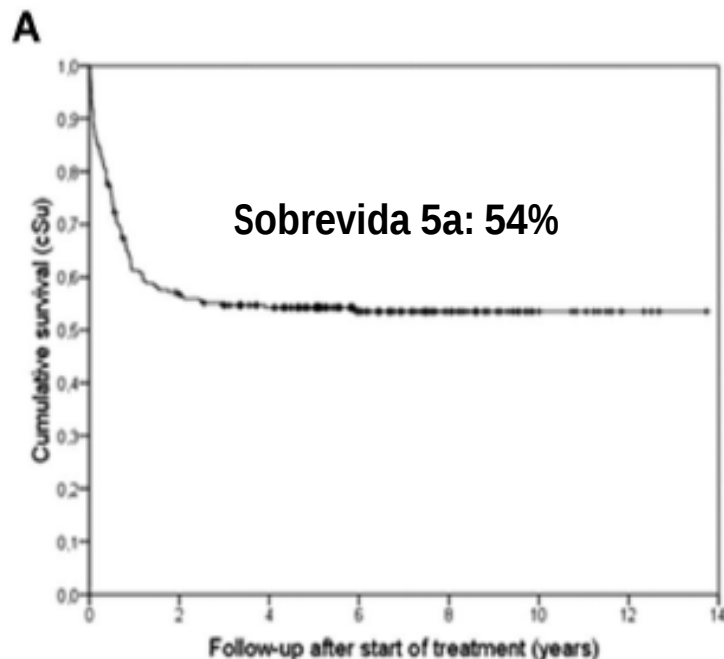
2 Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and pronostic factors: report of 122 from the International registry. Leukemia 1996; 10:197-203

Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol

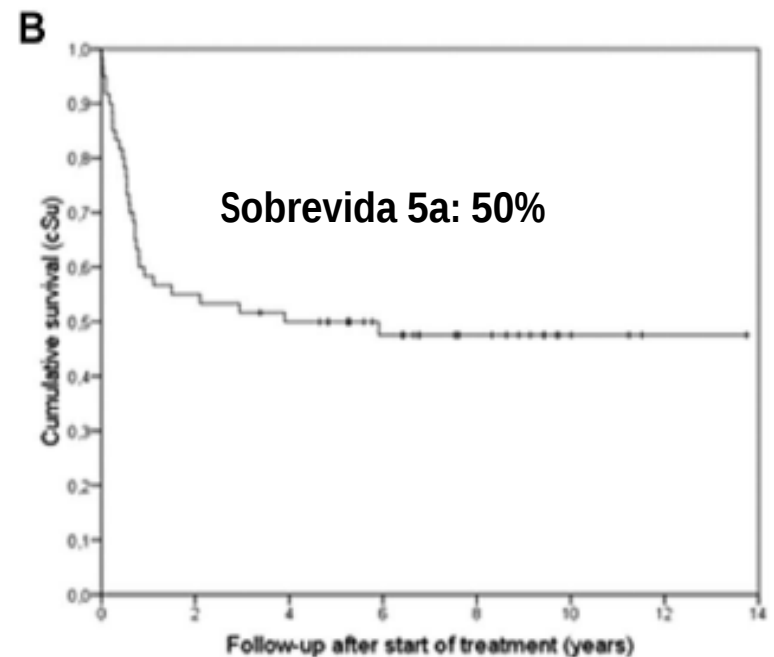
Helena Trottestam,¹ AnnaCarin Horne,¹ Maurizio Aricò,² R. Maarten Egeler,³ Alexandra H. Filipovich,⁴ Helmut Gadner,⁵ Shinsaku Imashuku,⁶ Stephan Ladisch,⁷ David Webb,⁸ Gritta Janka,⁹ and Jan-Inge Henter,¹ for the Histiocyte Society¹

¹Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; ²Department of Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Florence, Italy; ³Department of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁴Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH; ⁵St Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; ⁶Children's Research Hospital, Kyoto City Institute of Health and Environmental Sciences, Kyoto, Japan; ⁷Children's Research Institute, Washington, DC; ⁸Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; and ⁹Department of Hematology and Oncology, Children's University Hospital, Hamburg, Germany

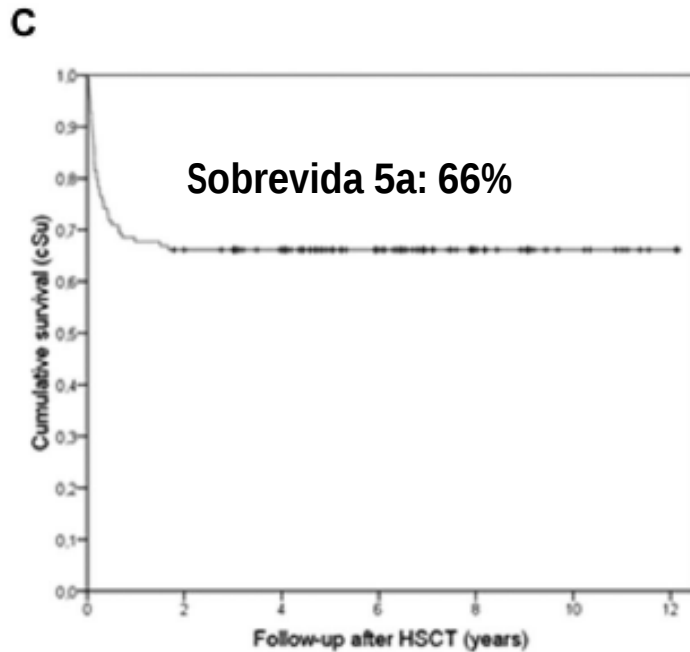
**Sobrevida de pacientes tratados
con Protocolo HLH 94
N= 249**



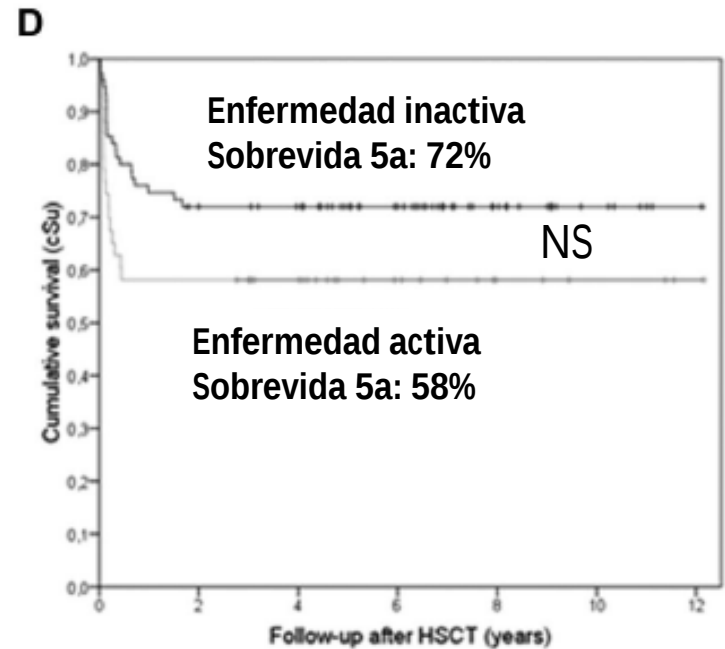
**Sobrevida de pacientes
con hermanos afectados
N= 60**



**Sobrevida de pacientes trasplantados
en Protocolo HLH 94
N= 124**

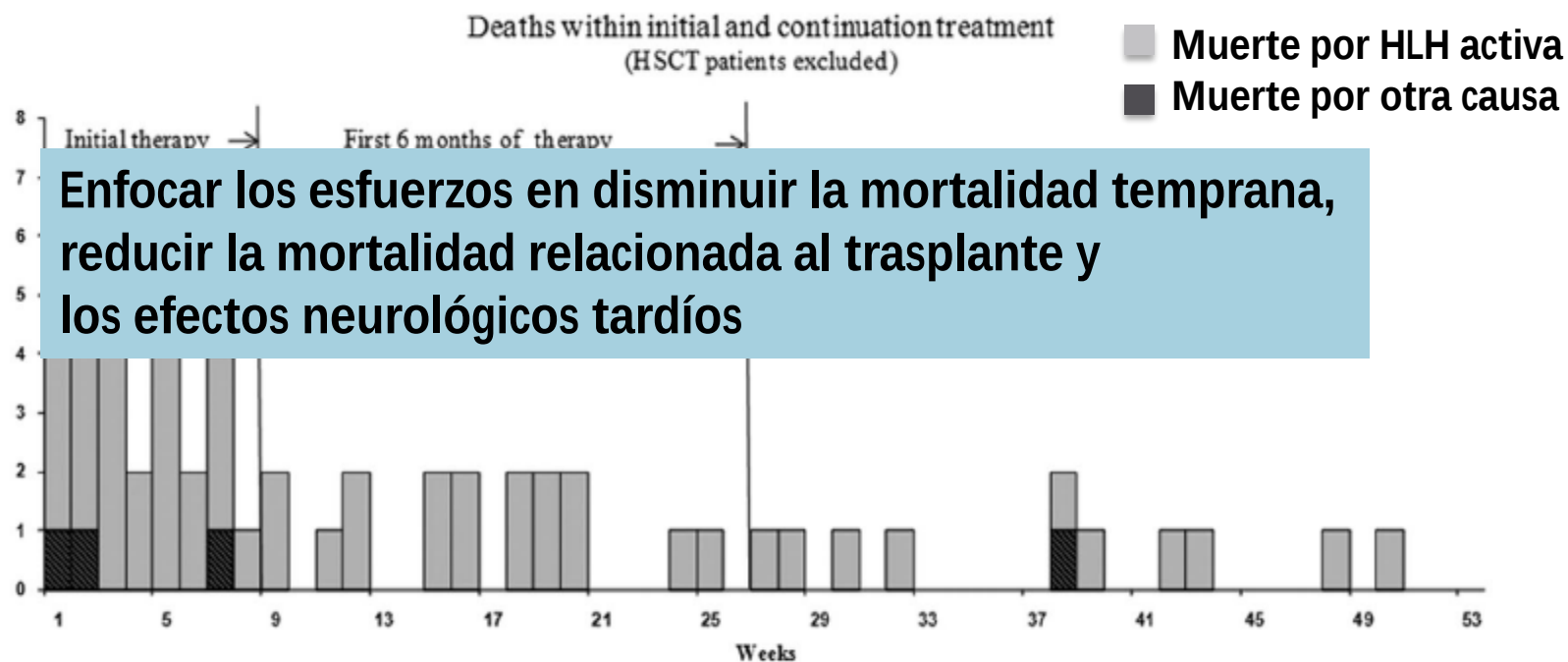


**Sobrevida de pacientes según actividad
de la enfermedad al momento del
Trasplante**





CAUSAS Y MOMENTO DE MUERTE DE PACIENTES QUE NO RECIBIERON TPH Semana 1 a 52 . N=64 pac





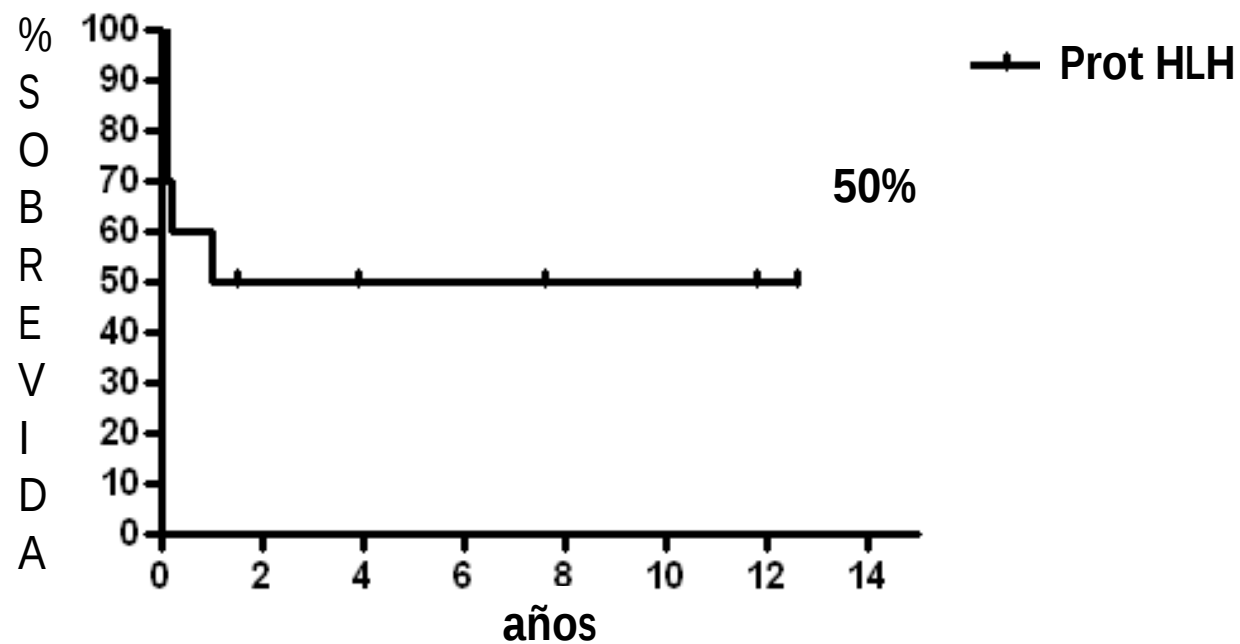
EXPERIENCIA HLH PEDIATRICO UC

- 2002-2015: 16 pacientes
- Rango de edad: 1 mes-16 años. Mediana 4 años
- Relación M/F : 1:1
- 4/16: solo corticoides (2 en el contexto de AIJs)
- 9/16: con indicación de TPH : Tipo familiar confirmado o por gravedad (falla hepática, falla multiorgánica)
 - 5/9 llegan a trasplante (2 donantes hermanos, 3 con SCU). Los otros fallecen por progresión de enfermedad (falla orgánica múltiple)
 - De los 5 trasplantados sobreviven 3.

Edad	Sexo	Diagnóst.	Tratam.	TPH	Sobr(Dx/TX)	Evolución
4 años	M	Sec VEB	HLH	Si (hno id)	Si	Bien
2 años	M	HLH (?)	HLH	No	Si	Bien
2 años	F	HLH (EM?)	HLH	No	No (2m)	Enf progr.
5 años	F	Sec VEB	HLH	No	Si	AIJs 2a
3 años	M	Sec VEB	HLH	Si (hno id)	Si	Bien
10 años	F	FHLH conf	HLH	Si (SCU)	No(8a/1m)	FOM enf?
2meses	M	FHLH(?)	HLH	Si (SCU)	No (2m/4d)	Enf progr
3 meses	M	HLH(?)	HLH	No	No (1m)	Falla circ
8 meses	F	FHLH conf	HLH	Si (SCU)	Si	Comp SNC
13 años	F	Sec AIJs(?)	HLH	No	No(2 sem)	Enf progr
16 años	M	Sec LLA p	HLH	No	Si	En tto
5 años	F	Sec LLA d	HLH	No	No	Falla hep
11 años	M	HLH (?)	Corticoid	No	Si	Bien
3 años	M	HLH ET	Corticoid	No	Si	Bien
6 años	F	Sec AIJs	Cort+IVIG	No	Si	Tto AIJ
14 años	F	Sec AIJs	Cort+IVIG	No	Si	Tto AIJ



SOBREVIDA PACIENTES TRATADOS CON PROTOCOLO HLH UC (n=10)



11 años, niña previamente sana

Historia 7 días

Rash

Fiebre 39

Dolor abdominal,
diarrea
artralgias

Ingreso

Hemograma con
GB=25.000 x mm³. Resto
normal

Neumonía con derrame
pleural y pericárdico

AIJs??

Primeros 6 días: estudio infeccioso:
Rinovirus e IgM micoplasma +
Leucocitosis

**6to día de
hospitalización**

Febril

Mielograma: no
diagnóstico

Inicia Metilprednisolona

5to día de tto corticoidal

Persiste febril

Ferritina 2500

Fibrinógeno normal

TG 260

P hepáticas SGOT=60

Hemograma GB=27.000 x mm³

HLH?

Repetir mielograma

11 días de hospitalización:
Deterioro brusco de su estado general

Siguientes 24 horas

Compromiso pulmonar
grave

Plaquetas: 40.000 x mm³

Hipofibrinogenemia

Coagulopatía

Ferritina hasta 103.000

Tratamiento SAM

Dexametasona en dosis
altas

IVIG

2do día: VP16

FOM

Fallece a la 2da
semana de tto

Protocolo de sospecha HLH

Involucrar a inmunólogo reumatólogo, hemato-oncólogo.

Fiebre prolongada sin foco
Ferritina en alza >500
Recuentos hematológicos en descenso
Sospecha MAS

Iniciar dexametasona en dosis altas e inmunoglobulinas EV

Alteraciones hepáticas
Citopenias severas
Ferritina o CD25s muy elevado

Protocolo HLH

Paciente mejora y se hace afebril con exámenes que tienden a normalizarse

Observar, buscar gatillante y tratar

Resolución cuadro

Completa 8 sem de tto

Paciente persiste febril y se suman otras alteraciones que no estaban presentes

PROT HLH INDUCCION 8 SEM



Paciente persiste febril y evoluciona a la falla orgánica (hígado, pulmón) o compromiso SNC

Protocolo HLH y búsqueda de donante para TCPH

Si se sospecha de una forma familiar

Solicitar estudio de mutaciones, iniciar protocolo HLH y búsqueda de donante

Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation

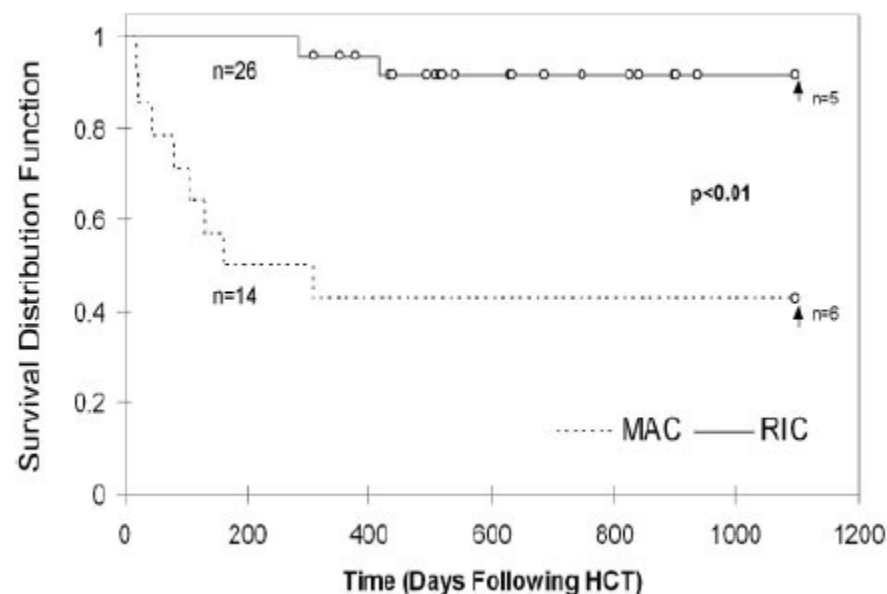
Rebecca A. Marsh,¹ Gretchen Vaughn,¹ Mi-Ok Kim,² Dandan Li,² Sonata Jodele,¹ Sarita Joshi,¹ Parinda A. Mehta,¹ Stella M. Davies,¹ Michael B. Jordan,^{1,3} Jack J. Bleesing,¹ and Alexandra H. Filipovich¹

¹Division of Bone Marrow Transplantation and Immune Deficiency, ²Division of Biostatistics and Epidemiology, and ³Division of Immunobiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH

BLOOD, 23 DECEMBER 2010 • VOLUME 116, NUMBER 26

Table 2. Graft characteristics

	MAC (n = 14)	RIC (n = 26)
Graft relation to patient		
Related (sibling)	1 (7%)	6 (23%)
Unrelated	13 (93%)	20 (77%)
Graft source		
Bone marrow	12 (86%)	24 (92%)
Peripheral blood	0	2 (8%)
Cord blood	2 (14%)	0
HLA match		
Full match, 8/8 (HLA A, B, and C, and DRB1)	9 (64%)	19 (73%)
Mismatch, 7/8 (HLA A, B, and C, and DRB1)	5 (36%)	7 (27%)
Graft cell dose		
Average total nucleated cell dose $\times 10^8/\text{kg}$	2.9	6.3
Median total nucleated cell dose $\times 10^8/\text{kg}$ (range)	3 (0.57-3.12)	7 (1.4-11.5)





Conclusiones

- **HLH es un síndrome heterogéneo manifestado por una excesiva inflamación y causado por factores genéticos y/o adquiridos.**
- **La forma genética involucra mutaciones en genes que afectan la citotoxicidad mediada por gránulos (apoptosis)**
- **La patogénesis de las formas adquiridas no se conoce bien aún**
- **Su evolución puede ser catastrófica. De ahí la importancia de una sospecha precoz y un tratamiento oportuno para tratar de eliminar los gatillantes y la excesiva respuesta inmune.**
- **El diagnóstico sigue siendo un desafío tanto clínico como de laboratorio.**
- **El TCPH tiene indicación en las formas familiares, cuando no haya respuesta a la terapia inicial o cuando la evolución sea grave. La búsqueda de un donante debe iniciarse a la brevedad y elegir un condicionamiento adecuado a la situación clínica del paciente**



Desafíos futuros....

HLH diagnosed or suspected and genetic etiology is unknown

Rapid immunologic workup (days):
perforin/granzyme B protein expression
CD107a mobilization
SAP protein expression (males only)
XIAP protein expression (males only)

Genetic workup (weeks)

abnormal

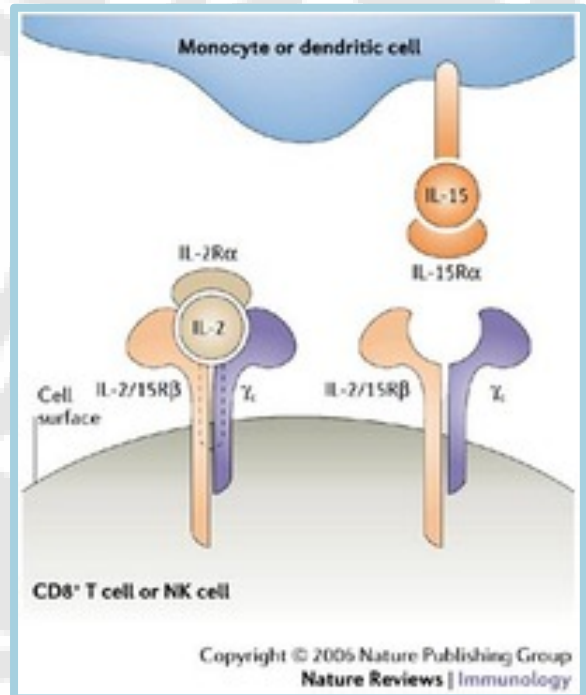
PRF1
MUNC13-4
STXBP2
STX11
RAB27A

abnormal

SH2D1A
BIRC4

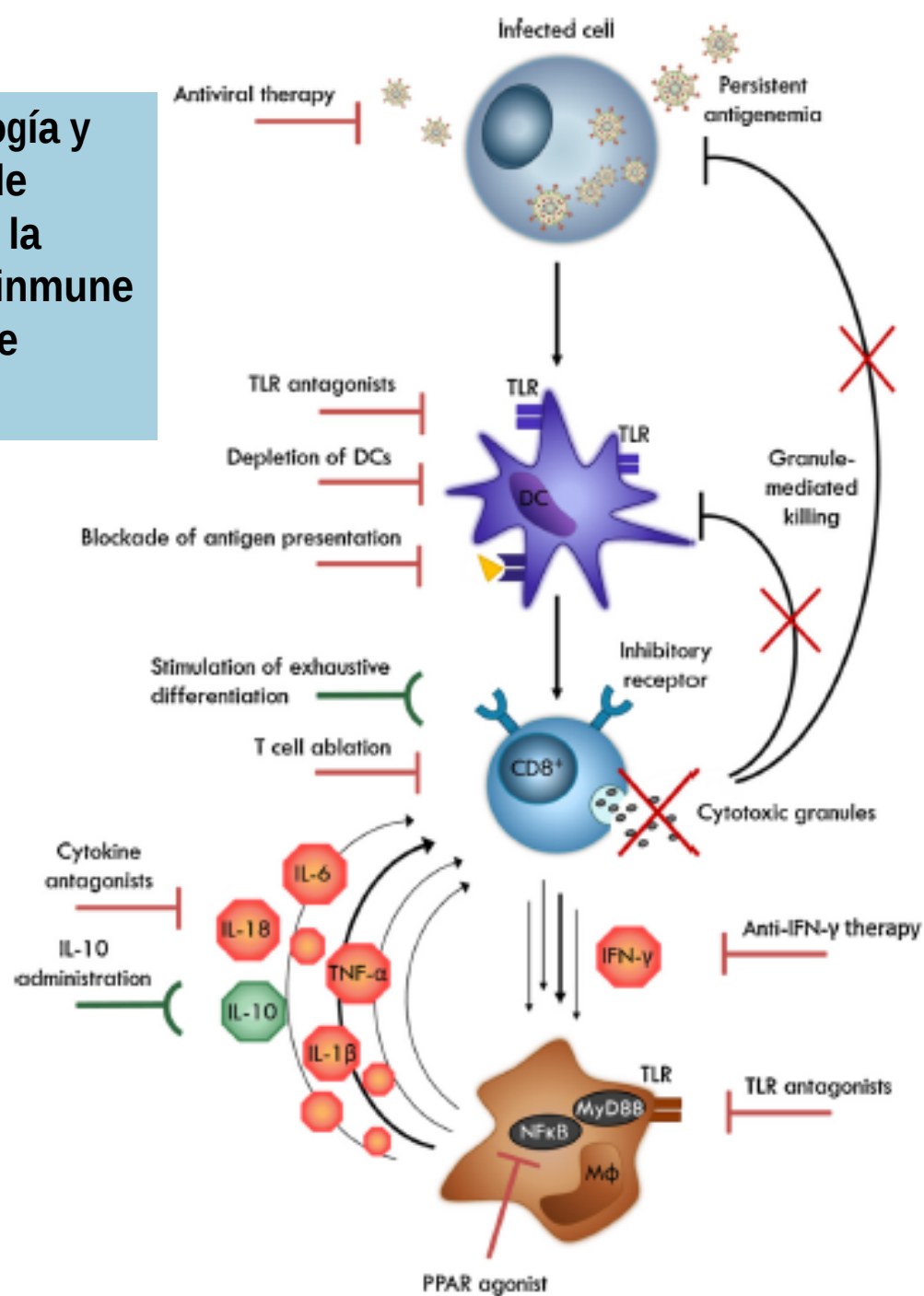
abnormal

abnormal



Optimizar nuestros
métodos diagnósticos

Conocer la fisiopatología y los puntos clave donde intervenir para abatir la exagerada respuesta inmune y prevenir el daño que ella provoca



Seguir estudios en curso



**REDUCED-INTENSITY CONDITIONING FOR CHILDREN AND
ADULTS WITH HEMOPHAGOCYTIC SYNDROMES OR
SELECTED PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES (RICHI)**

(Posted on clinicaltrials.gov as NCT01998633)

**BMT CTN PROTOCOL 1204
VERSION 2.0**

Study Chairpersons

Carl Allen, MD, PhD¹ and Michael Pulsipher, MD²

Protocol Team

K. Scott Baker, MD, MS³
Catherine Bollard, MD⁴
Lauri Burroughs, MD³
Lisa Filipovich, MD⁵
Stephen Grupp MD, PhD⁶
Rabi Hanna, MD⁷

Leslie Kean, MD, PhD³
Sung-Yun Pai, MD⁸
Alyssa Ramirez⁹
Philip Roehrs, MD¹⁰
Kirk Schultz, MD¹¹
Shalini Shenoy, MD¹²

Julie-An Talano, MD¹³
Peter Dawson, PhD⁹
Pam Budnick¹⁴
Mary Eapen, MD, MS¹³

**Sponsored by the National Institutes of Health
National Heart, Lung, and Blood Institute
National Cancer Institute**

Muchas gracias!....

