



6th Infectivology Today®



INFEZIONI E SINDROME EMOFAGOCITICA

“una malattia da conoscere”

Lorenzo Minoli

Clinica Malattie Infettive Università di Pavia
c/o Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sindrome Emofagocitica

(also know as «linfoistiosi emofagocitica» HLH)

La linfoistiosi emofagocitica (HLH) fu descritta per la prima volta nel 1952 da due pediatri scozzesi James Farquhar e Albert Clarieaux, che descrissero due bambini con una presentazione clinica non conosciuta caratterizzata da citopenie, epato-splenomegalia e febbre non remittente;

entrambi i bambini morirono poche settimane dopo l'esordio clinico;

all'autopsia evidenza di diffusa infiltrazione nei linfonodi, milza, fegato e midollo di linfociti e istiociti di aspetto benigno con emofagocitosi;

identificarono la sindrome come reticulosi emofagocitica familiare ora nota come linfoistiosi emofagocitica (HLH).

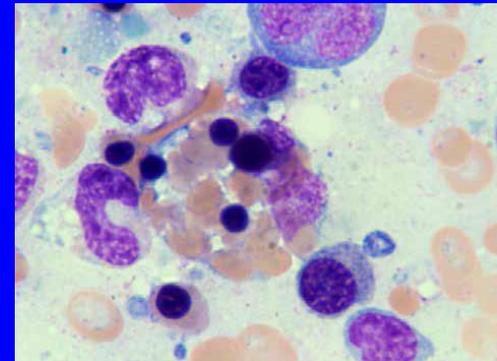
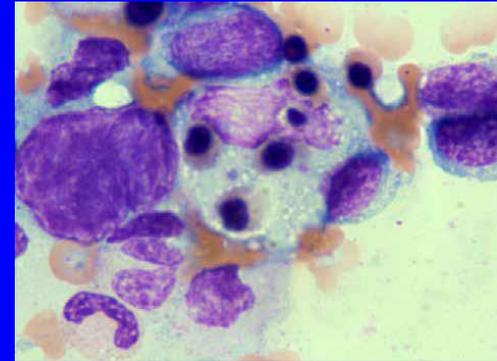
Incidenza^{1,2} sottostimata: 3,6/1.000.000/adulti/anno forme secondarie a emopatie maligne; 0,9/1.000.000 secondarie a infezione

• Emofagocitosi

- Definizione

- Fagocitosi da parte di macrofagi di eritrociti, leucociti, piastrine e loro precursori nel midollo e altri tessuti

- Fenomeno aspecifico di riscontro in diverse condizioni come anemia emolitica, neoplasie maligne, infezioni e nella sindrome emofagocitica.



• Sindrome emofagocitica

Rara e grave sindrome iperinflammatoria causata da intensa ipercitochinemia dovuta a una elevata ma inefficace attivazione di un processo immunitario con infiltrazione linfocitaria e disfunzione multiorgano e uno stato di shock.

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

E' bene sapere e ricordare che HLH rappresenta la forma clinica più grave e spesso fatale di **malattie iperinfiammatorie** nelle quali il sistema immunitario è causa di danni nei tessuti dell'ospite

CASO CLINICO (1)

Anamnesi prossima: uomo di 22 anni affetto da IRC secondaria a sindrome di Alport, in terapia emodialitica dal 2008;

In ottobre 2011 viene ricoverato nella nefrologia di riferimento con un quadro acuto febbrile con brividi, faringodinia e cefalea;

Diagnosi di polmonite da HCMV (Rx con polmonite interstiziale, BAL con CMVDNA pari a 313.498 copie/ml vs DNA-emia 681 copie /ml) **e sierologia positiva per Mycoplasma;**

Terapia: ganciclovir ev + antibiotici.

CASO CLINICO (2)

Continua ad essere febbrile con comparsa in Novembre di dispnea, progressiva pancitopenia e iperferritinemia;

BOM: istiocitosi con emofagocitosi; TC torace: polmonite interstiziale;

Diagnosi : sindrome emofagocitica da riattivazione di HCMV;

Dicembre 2011: aggravamento di citopenia e distress respiratorio con trasferimento presso il San Matteo.

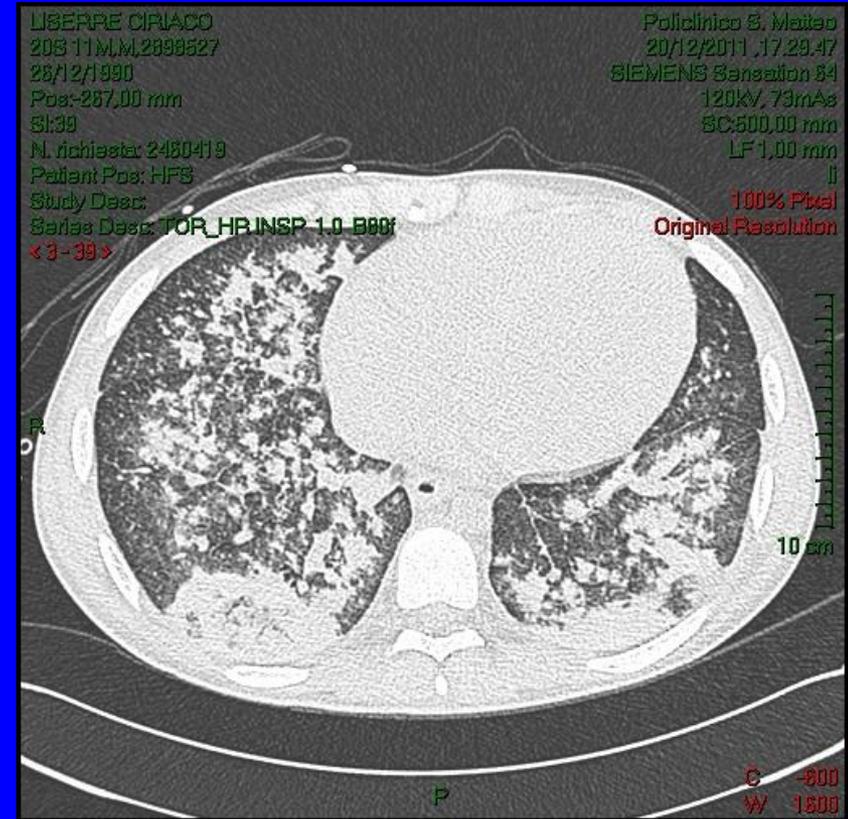
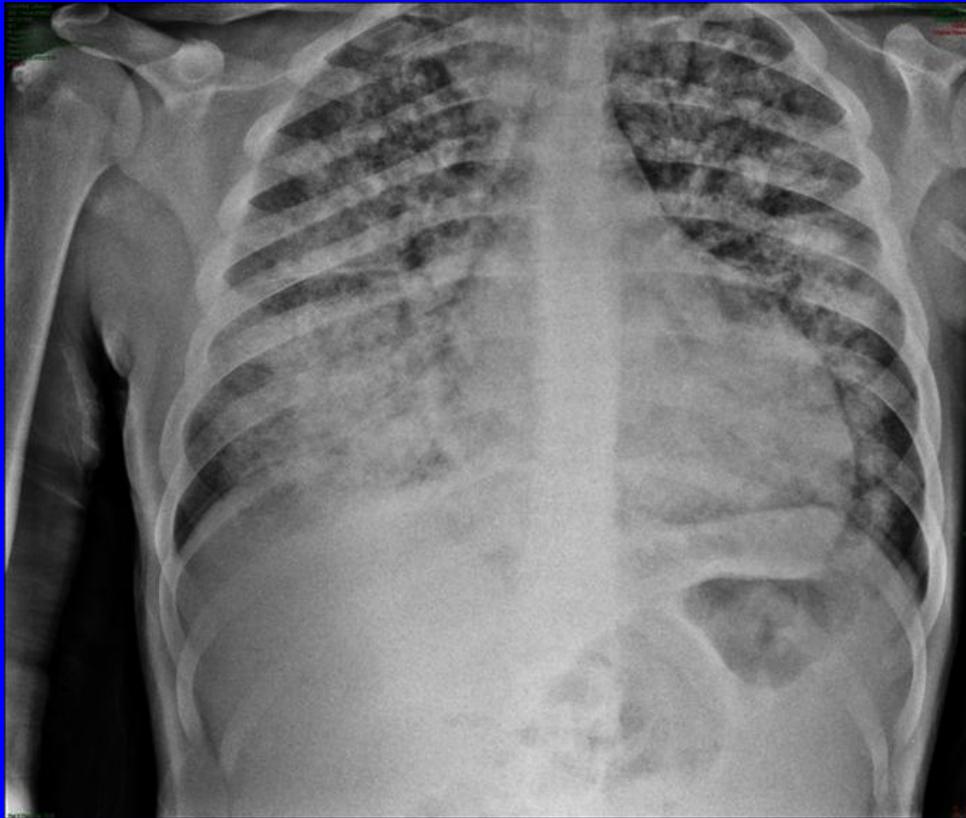
CASO CLINICO (3)

- All'arrivo: dispnea (SpO2 74%), febbrile (38,5), pressione 130/80 mmHg, battiti cardiaci 140 bpm; emottisi, splenomegalia e rumore sistolico 2/6
- Esami di laboratorio
 - WBC 4.570 mmc (73% N, 7% N a banda, 12% linfociti, 7% monociti, 1% eosinofili);
 - Hb 7,4 g/dl, PLT 61.000 mmc;
 - AST 31, ALT 40, ALP 120, bilirubina totale 1,7 mg/dl, bilirubina diretta 0,5 mg/dl, fibrinogeno 332 mg/dl
Ferritina 3937 ng/ml;
 - BOM : macrofagi ripieni di piastrine, eritrociti e nuclei cellulari compatibili con emofagocitosi.

CASO CLINICO (4)

- Terapia: aggiunge steroidi a ganciclovir e antibiotici;
- Deterioramento rapido: cPAP e dopo 24 ore in ICU;
- TC: infiltrati multipli peribronchiali panlobulari e addensamenti intralobulari interstiziali ad albero in fiore ; linfoadenopatia mediastinica non colliquativa;
- **Zhiel-Nielsen +** ; BAL + coltura per BK
- BOM : granulomi con istiociti epiteliodi contenenti batteri acido-alcool resistenti;
- Mantoux -, **Quantiferon +**; leucopenia, **ferritina 33.324 ng/ml**, piastrinopenia sintomatica con epistassi
- Terapia: INI, RIF, EMB (PRZ non somministrata x transaminasi ↑) + desametazone 10 mg/m²/die IgG vena alte dosi (500 mg/kg/die).

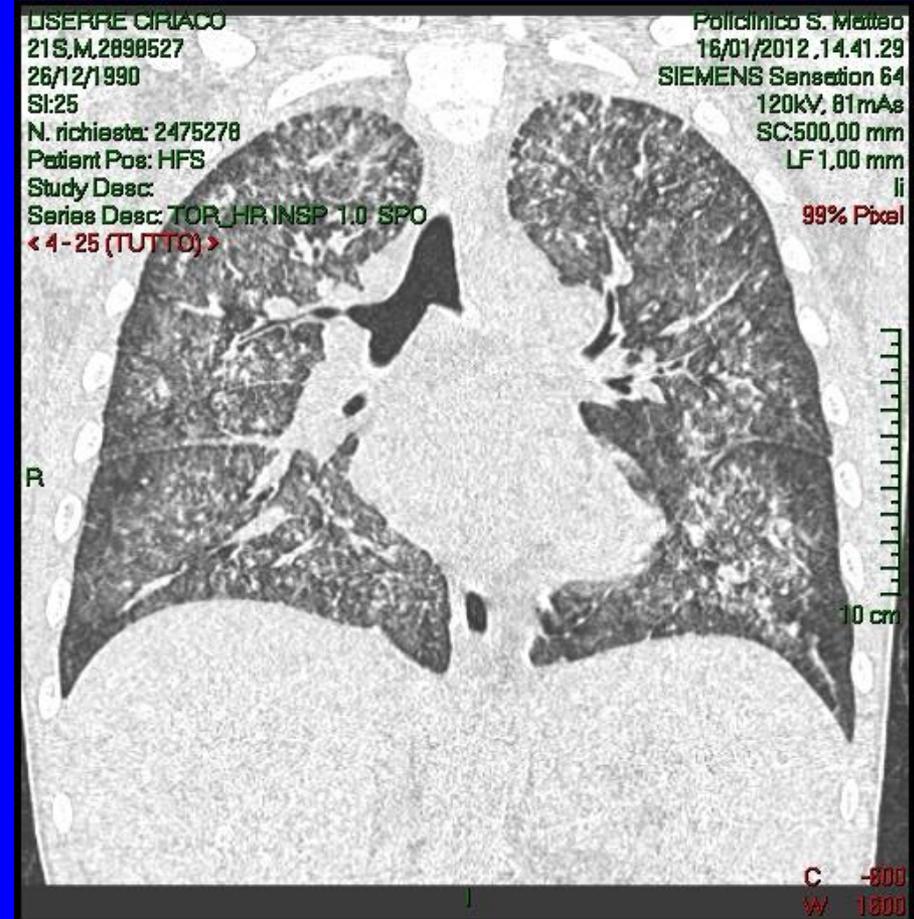
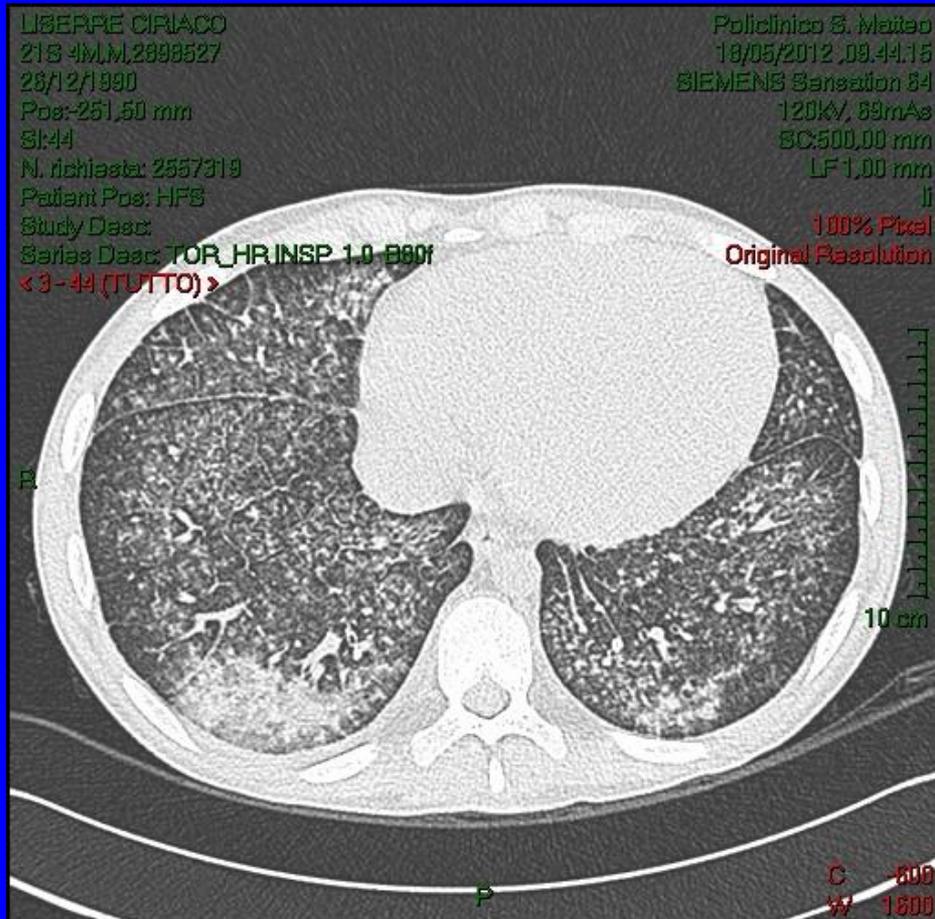
20 Dicembre 2011 - Massivi infiltrati condensativi panlobulari e linfadenopatia mediastinica



CASO CLINICO (5)

- Non significativi miglioramenti clinici/ematologici; ferritina **2.298 ng/ml**;
- Ciclosporina interferisce con rifampicina
- Dopo 3 settimane da inizio terapia anti BK : febbre elevata (40°C), PCR 9,6 mg/dl , PTCI 61,1 ng/ml, **ferritina 11.788 ng/ml**, emocolture negative;
- cPAP, TC interstiziopatia diffusa, BAL alveolite emorragica;
- Quadro clinico: **alveolite emorragica e addominoalgie ecograficamente riconducibili a colecistite e coprostasi**

16 Gennaio 2012 - Quadro TC di interstiziopatia diffusa compatibile con alveolite emorragica diagnosticata al BAL

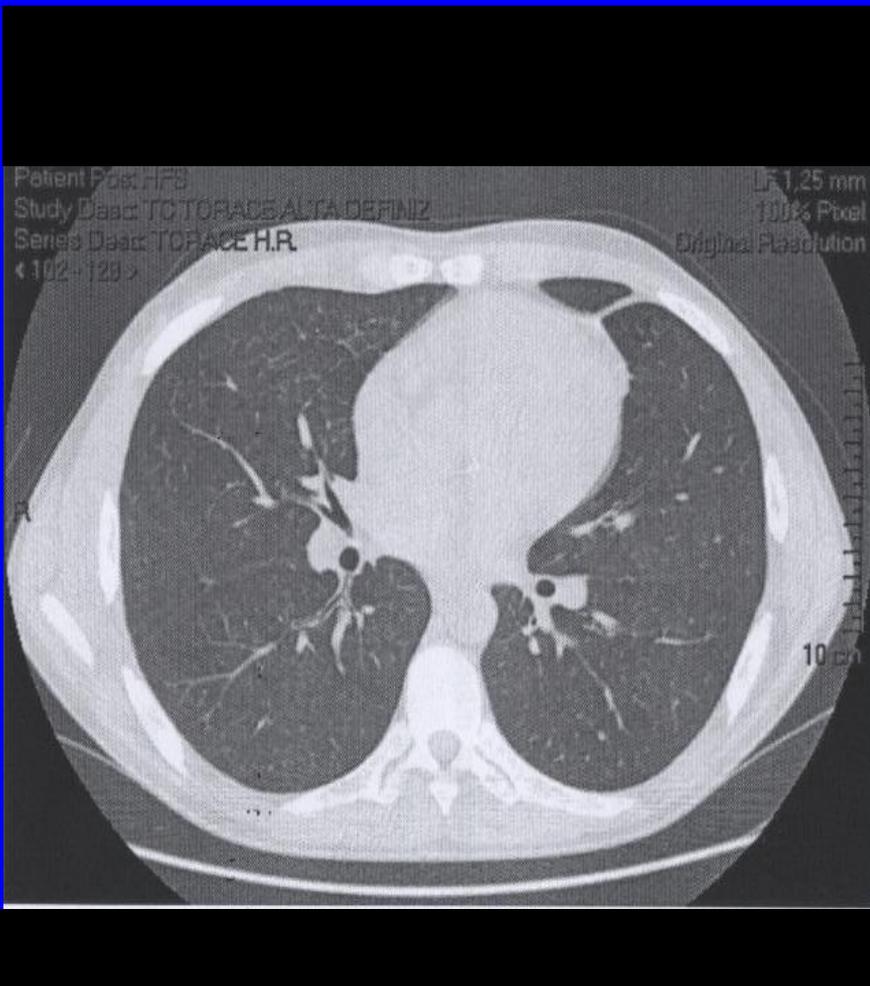
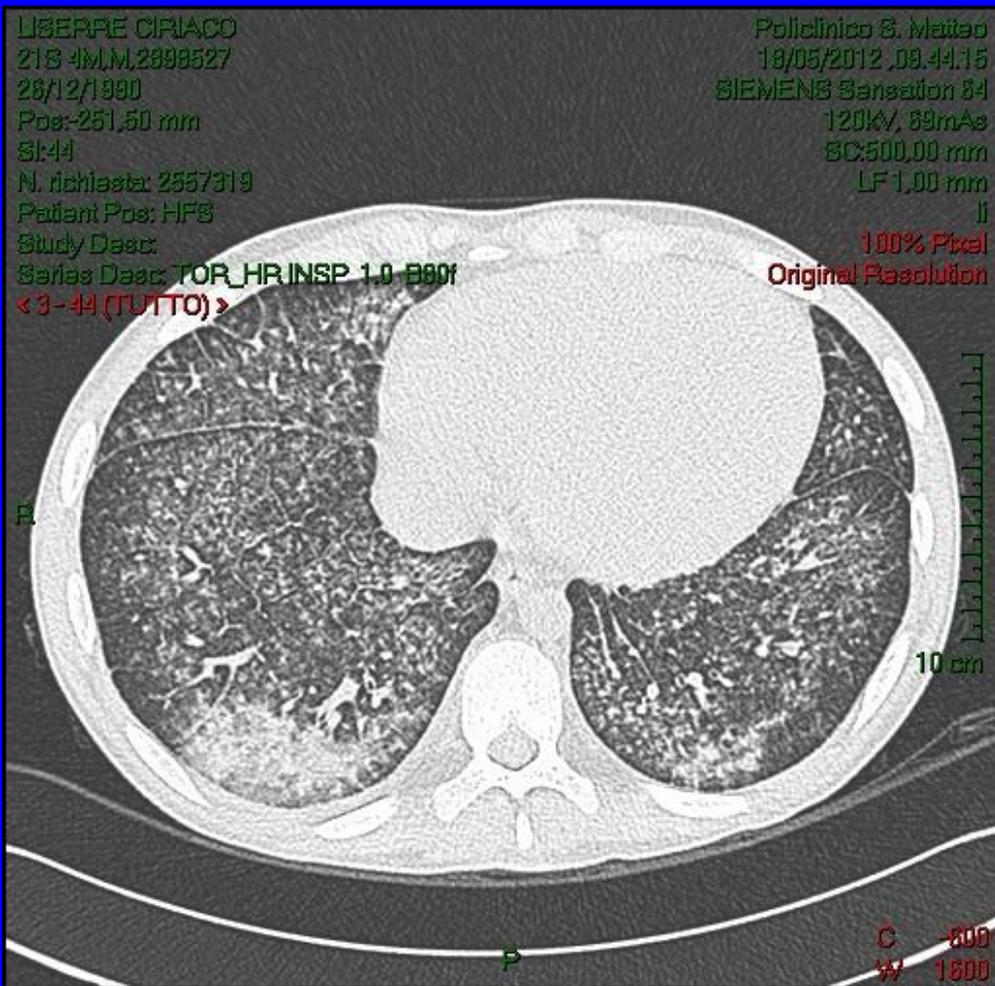


CASO CLINICO (6)

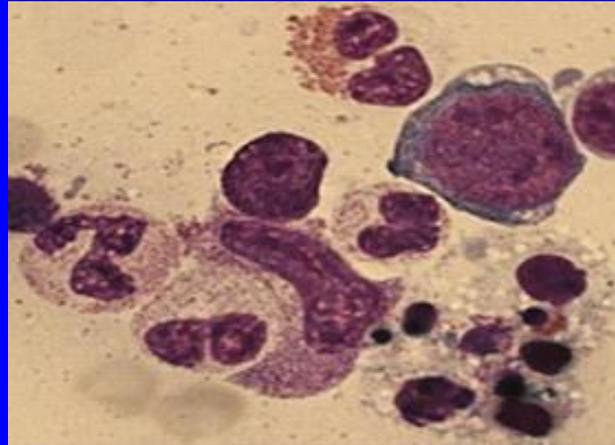
- Etoposide: rischio ↑ immunosoppressione e aplasia, IRC
- rATG (Genzyme®) 3,75 mg/kg/die per 5 gg + metilprednisolone 30 mg/tid
- In pochi giorni miglioramento condizioni cliniche, risoluzione della febbre e normalizzazione del profilo emocitometrico;
- A tre mesi dalla diagnosi: dimissioni con steroidi a scalare e mantenimento della terapia antitubercolare;
- A 18 mesi dalla diagnosi: TB e sindrome emofagocitica guarite e mantenimento di basse dosi a di alterni di steroidi (10 mg).

10 maggio 2012 - miglioramento delle lesioni polmonari (4 mesi dalla dimissione)

09/2013 - miglioramento definitivo lesioni polmonari (18 mesi dalla dimissione)

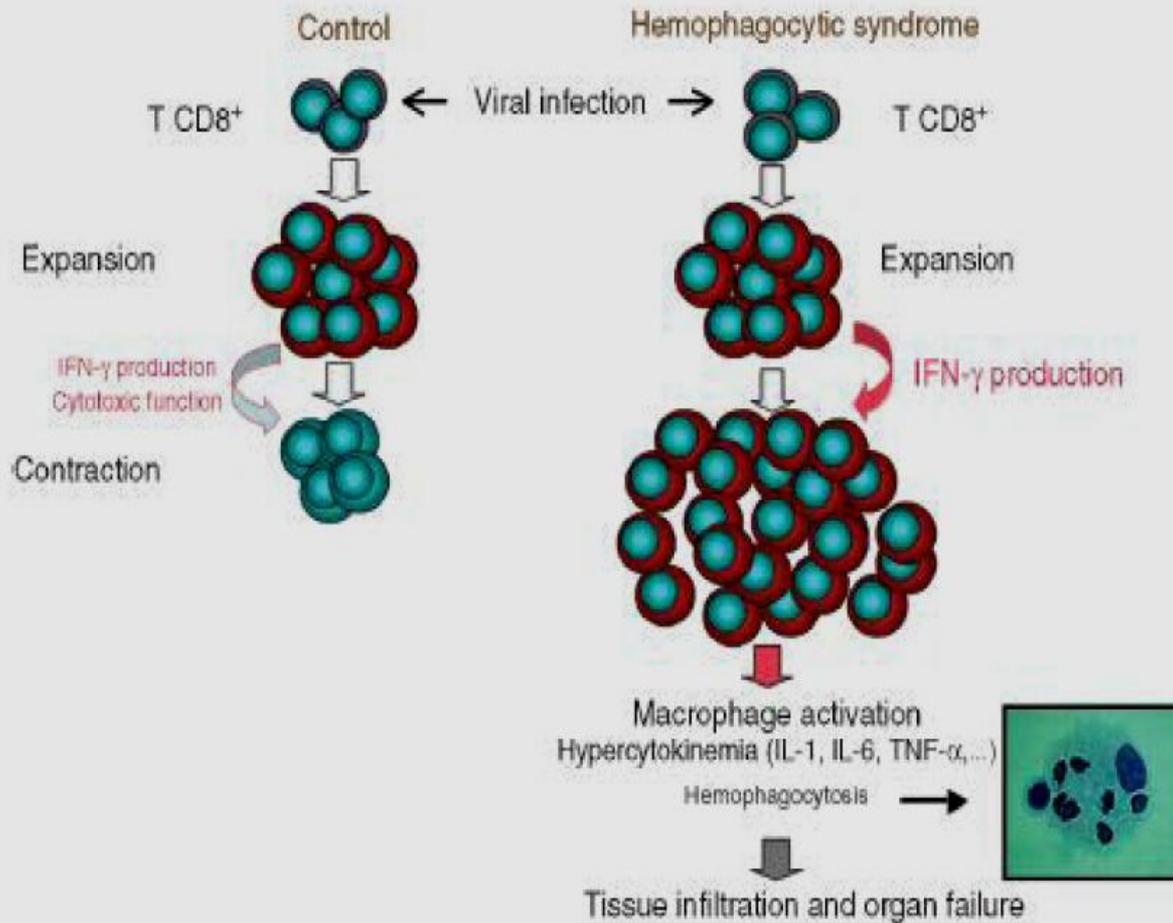


Linfoistiocitosi Emofagocitica HLH



Non una singola malattia, ma una sindrome clinica che può essere associata ad una serie di condizioni capaci di portare ad una simile caratteristica fenotipica di iperinfiammazione con ipercitochinemia ed eccessiva attivazione di linfociti e macrofagi

Fisiopatologia della HLH



Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005 Feb;203:165-79.

Livelli di citochine in bambini con HLH, sepsi, mononucleosi e controlli sani

	IFN γ	IL-10	IL-6
HLH	↑↑↑	↑↑↑	↑
Sepsis	↔	↑	↑↑↑
Infectious mononucleosis	↔	↔	↔
Healthy controls	↔	↔	↔

Abbreviations: HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IL, interleukin; IFN γ , interferon γ .

^aAdapted from Tang et al.⁶⁶

^bIFN γ > 75 pg/mL and IL-10 > 60 pg/mL have 98.9% sensitivity and 93% specificity for HLH.

Sindrome Emofagocitica (HLH)

HLH primitive genetiche

con difetto genetico noto

familiari (fHLH)

con difetto genetico sconosciuto

immuno deficienza (Chédiak-Higashi, Griscelli, X-linked)

HLH acquisite o secondarie

agenti infettivi (TLR9 o MyD88)

malattie autoimmuni (S. attivazione macrofagica IL18 o M-CSF)

malattie maligne (proliferazione aspecifica)

immunosoppressione/trapianti d'organo

farmaci

HLH primarie (genetiche)

- Ristretta neonati e piccoli bambini (80% < 1 anno);
- Incidenza 1.2 /1.000.000 /bambini/anno;
- Mediana di sopravvivenza < 2 mesi se non trattati;
- Maggior parte HLH primarie innescate da infezione;
- Familiari vs sindromi da immunodeficienza
 - entrambe genetiche ma HLH è l'unica manifestazione nella fHLH

HLH secondarie

➤ Infezioni

- molti episodi di HLH familiare sono innescate da una infezione per cui nella popolazione pediatrica bisogna escludere le cause genetiche.
- Virus sono i patogeni predominanti ↑ in corso primo-infezione
 - gruppo *Herpes* in particolare EBV, CMV, HHV8,
 - HIV, *Parvovirus* B19, HAV, morbillo , influenza (H1N1, H5N1)
 - In immunodepressi: CMV, HSV, VZV e EBV, adenovirus.
- Batteri
 - TB, Micobatteri, Brucella, Salmonella in HIV, piogeni
 - Germi intracellulari Rickettsie, Febbre Q,
 - isolati da emocolture , prelievi tissutali epatici, midollari, linfonodali.
- Parassiti
 - Toxoplasmosi , Leishmania, Plasmodi, pneumocistosi in HIV, Istoplasmosi , Funghi

HLH e Infezioni: aspetti particolari

- HLH induce grave immunosoppressione secondaria con anergia del sistema Th1 favorente le infezioni intracellulari e le riattivazioni; la mielosoppressione favorisce infezioni da piogeni e funghi;
- La primo-infezione da EBV può accompagnarsi ad una sindrome linfoproliferativa X relata (XLP) o sindrome di Purtillo che conferisce particolare suscettibilità a EBV;
- HIV si complica con HLH specie in presenza di malattia di Castelman da HHV8 (42%) , LH, LNH (28%), micobatteri (25%)

Criteri diagnostici HLH-2004

Criterio A: sufficiente a porre la diagnosi se è presente:

- identificazione anomalia molecolare coerente con una fHLH

Criterio B: 5 su 8 criteri permettono la diagnosi di HLH

- Febbre ●
- Splenomegalia ●
- Citopenie (almeno due linee) ●
 - emoglobina < 9 g/dl ←
 - piastrine < 100.000/mmc ←
 - Neutrofili < 1000/mmc
- Ipertrigliceridemia ●
 - trigliceridi a digiuno ≥ 3 mmol/L
 - fibrinogeno $\leq 1,5$ g/L
- immagini di emofagocitosi (midollo, fegato, milza o adenopatie) ●
 - attività NK bassa o assente
 - ferritina ≥ 500 uL/L ●
 - CD25 (recettore IL2) ≥ 2400 U/ml ●

TABLE 3. Distribution of Causes Associated With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (N=62)

Cause	No. (%) of patients
Malignant tumor, (n=32, 52%)	
T-cell lymphoma	19 (59)
B-cell lymphoma	6 (19)
EBV-associated PTLD	3 (9)
Hodgkin lymphoma	1 (3)
Chronic myelomonocytic leukemia	1 (3)
Hemangioendothelioma	1 (3)
Systemic histiocytosis	1 (3)
Infection, (n=21, 34%)	
EBV	6 (28)
Histoplasmosis	4 (19)
Cytomegalovirus	3 (14)
Bacterial	1 (4)
Mycobacterial	1 (4)
Blastomycosis	1 (5)
Not identified	5 (24)
Autoimmune, (n=5, 8%)	
Systemic lupus erythematosus	3 (60)
Mixed connective tissue disorder	1 (20)
Kikuchi disease	1 (20)
Idiopathic disease, (n=4, 6%)	
	4 (100)

EBV = Epstein-Barr virus; PTLD = posttransplantation lymphoproliferative disorder.

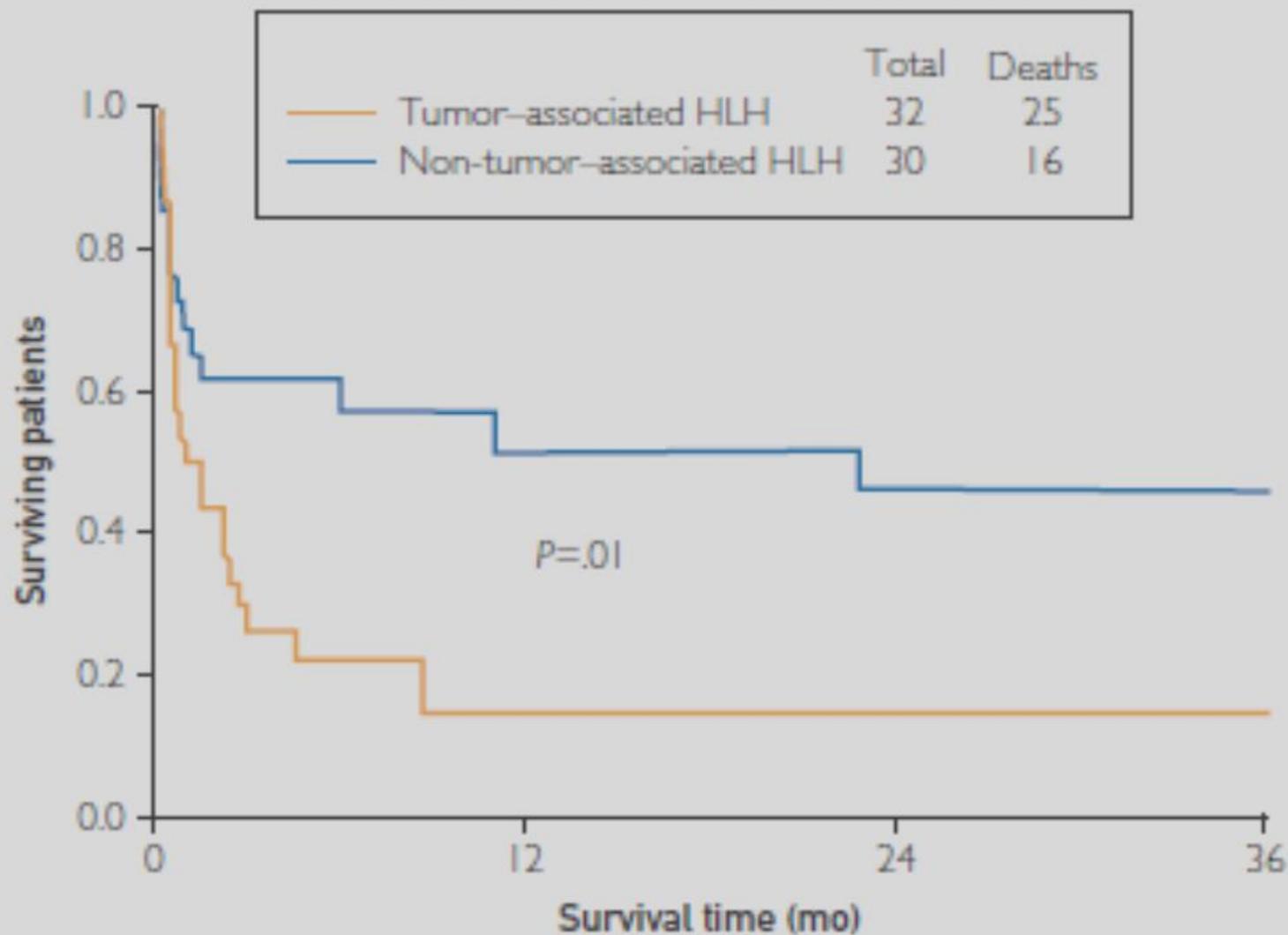


FIGURE. Kaplan-Meier survival analysis of patients with tumor-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) vs non-tumor-associated HLH.

Quadri Clinici di HLH

- Secondari a citochine e infiltrazione cellule immuni attivate
- Più comuni:
 - febbre prolungata : ↑ IL1, TNF alfa e IL-16
 - epatosplenomegalia : infiltrazione di cellule immuni attivate
 - citopenie: soppressione da TNFalfa e IFN-gamma, consumo da emofagocitosi , anemia e trombocitopenia.
 - neurologiche: infiltrazioni di cellule immuni attivate
crisi epilettiche, paralisi nervi cranici; PL: cellule attivate e ↑ proteine. Imaging TC/RM : anomalie diffuse, lesioni focali e calcificazioni parenchimali
- Meno comuni
 - linfoadenopatie, rash, ittero

Valori di Laboratorio in HLH

- Ferritina ↑: secreta da macrofagi attivati; > 10.000 96% S/SP
- Trigliceridi ↑: aumento TNF alfa sopprime lipoproteinlipasi
- LDH ↑
- Beta2 microglobulina ↑
- Fibrinogeno diminuito: ↑ plasminogeno dai macrofagi
- alterata attività NK
- ↑ recettore solubile IL2 (sCD25), sCD163
- Transaminite: infiltrazione linfo-istiocitaria

Terapia HLH

- **Desametazone**

- ruolo fondamentale nel trattamento HLH
- desametazone (1-15 mg/kg) o metilprednisolone passano BEE
- incluso nel protocollo HLH-2004

- **Ciclosporina A**

- inibitore proliferazione CTL
- ↓ produzione macrofagica di IL6, IL1, e TNF
- 3-6 mg/kg/die con livelli serici tra 100-200 ug/L

- **Etoposide**

- inibitore topo-isomerasi di tipo 2 (antraciclina), leucemogena >2g/m²
- EBV HLH in pop. pediatrica < 4 sett. esordio ♂ 90% vs 56%
- incluso nel protocollo HLH-2004, 100-150 mg/m² ripetibile ogni 15 gg

- **rATG, 3,5-4,5 mg/kg 8basse dosi)**

- **Rituximab,** solo EBV-HLH

- **IVIG,** solo adulti con efficacia globale 59%

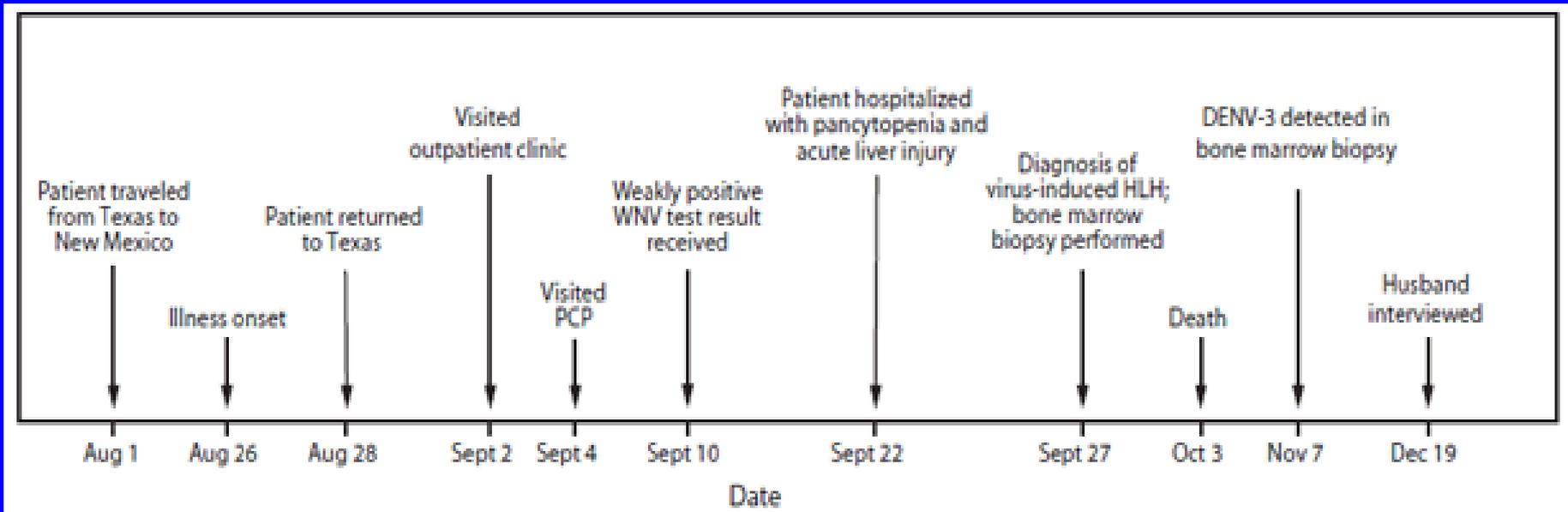
- **Plasmaferesi,** rimozione citochine , case report, TTP ?

- **Bioterapie,** anti TNF o suo recettore o Anakinra, solo Still refrattario

Terapia HLH

- **Protocolli HLH-94 e HLH-2004**
 - **Desametazone + etoposide + ciclosporina**
 - **Terapia in rachide se necessaria (MTX)**
 - **8 settimane terapia per malattia secondaria/non genetica**
 - **per forme genetiche terapia continua anche dopo le 8 settimane fino al trapianto di cellule staminali (SCT).**

Timeline of events surrounding the illness of a woman with dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis New Mexico and Texas, 2012



PCP = primary care physician; WNV = West Nile virus;
HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis;
DENV-3 = dengue virus-type 3.

Conclusioni

- Una HLH deve essere sospettata in presenza di tutte le **bi-citopenie febbrili**;
- E' necessaria una aggressività nella inchiesta anamnestico-etiological favorendo, dopo i primi esami negativi, le indagini istologiche (BOM 49% +, biopsie linfonodali, epatiche (47%), splenectomia (86% +) Galicier L. Réanimation (2014) 23: S 482-490 ;
- Una insufficienza d'organo, un ittero, una trombocitemia grave (< 30.000 mmc), alterazioni della emostasi (CID, ipofibrinemia) devono far pensare ad iniziare rapidamente una terapia sintomatica.