LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA PRIMARIA: REVISIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

ALCAIDE JIMÉNEZ R., NAVARRO GARCÍA AJ., ZAMORA SICILIA A., GARRIDO SÁNCHEZ MJ., RAMOS ELBAL E., BERMÚDEZ CORTÉS M.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

INTRODUCCIÓN

- Síndrome de activación inmune patológica, caracterizado por una respuesta inflamatoria exagerada, con una proliferación incontrolada de linfocitos T citotóxicos y macrófagos activados, que liberan gran cantidad de citocinas.

- Se estima que afecta a 1 cada 50.000 nacidos vivos.

- Suele debutar en los primeros meses de vida.

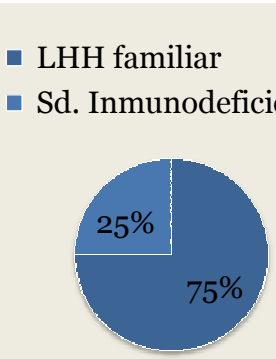
- Presenta herencia autosómica recesiva.

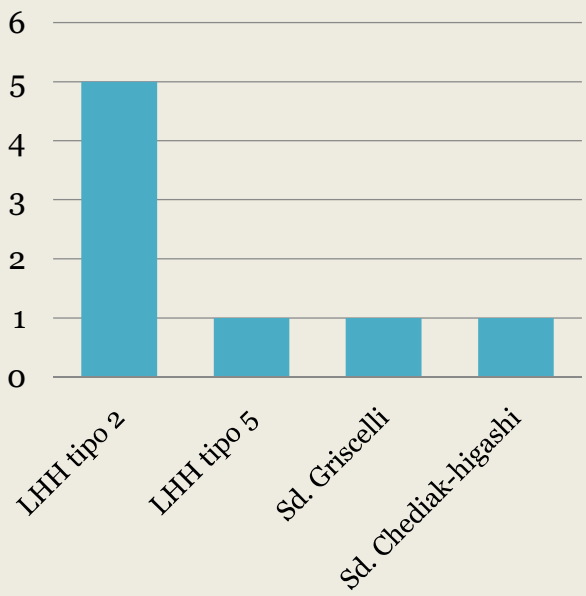
OBJETIVOS Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de linfohistiocitosis hemofagocítica primaria durante un periodo de **9 años (2008 - 2017)** mediante recogida de datos:

- Epidemiológicos
- Clínicos
- Analíticos
- Tratamiento
- Evolución

RESULTADOS





Edad: 75% diagnosticados en los primeros 12 meses de vida. Rango de edad: **0-47 meses.**
Sexo: Predominio del sexo masculino **(6/8).**
Antecedentes familiares: 6 de los pacientes.

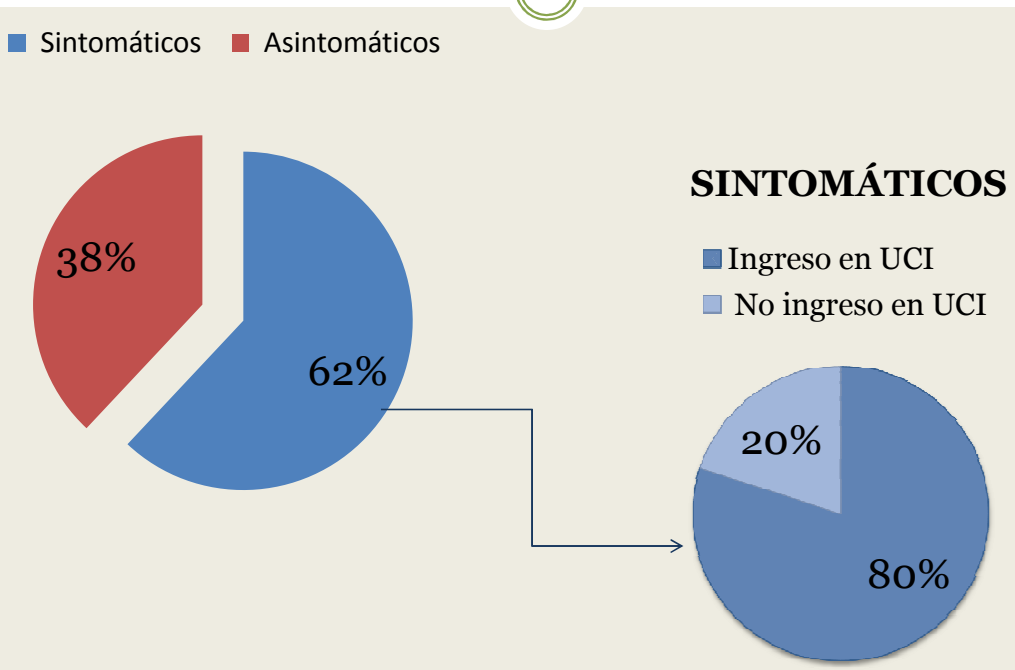
RESULTADOS

Primaria/genética	Gen	Cromosoma	Datos asociados
Familiar	–	–	–
Defectos conocidos	–	–	–
FHL1	No conocido	9q21.3 22	–
FHL2	*PFR1*	10q21-22	–
FHL3	*UNC13D*	17q25	–
FHL4	*STX11*	6q24	–
FHL5	*STXBP2*	1913.2-3	–
Defectos desconocidos	–	–	–
Asociada con inmunodeficiencias		–	–
Síndrome de Chediak Higashi	*LYST*	Iq42.1-q42.2	Albinismo oculocutáneo Infecciones piógenas
Síndrome de Griscelli tipo 2	*Rab27A*	15q21	Hipopigmentación
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	*SH2D1A*	Xq25	Hipogammaglobulinemia

- LHH tipo 2 se debe a una mutación en el **gen PFR1** que codifica un proteína llamada **perforina** presente en linfocitos T citotóxicos y NK.

Mutaciones detectadas en los 5 pacientes diagnosticados de LHH tipo 2:
- 3 hermanos: mutación g.5831C>T, c.1376C>T, r.1376c>u, p.P459L en **homocigosis.**
- 2 hermanas: mutaciones T435M y Q481P en **heterocigosis compuesta**.

RESULTADOS


Sintomáticos
Asintomáticos
38%
62%
SINTOMÁTICOS
Ingreso en UCI
No ingreso en UCI
20%
80%

RESULTADOS

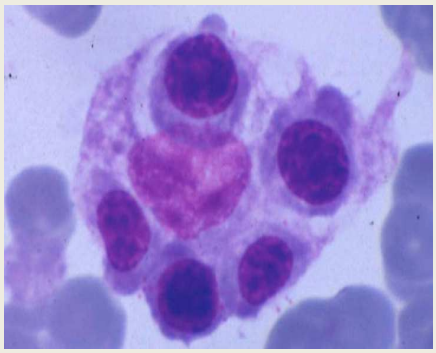
Tabla IV. Criterios diagnósticos propuestos en HLH-2004[13]

1. Diagnóstico molecular compatible con HLH: mutaciones en *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP2*, *Ra-b27A*, *STX11*, *SH2D1A* o *BIRC4*

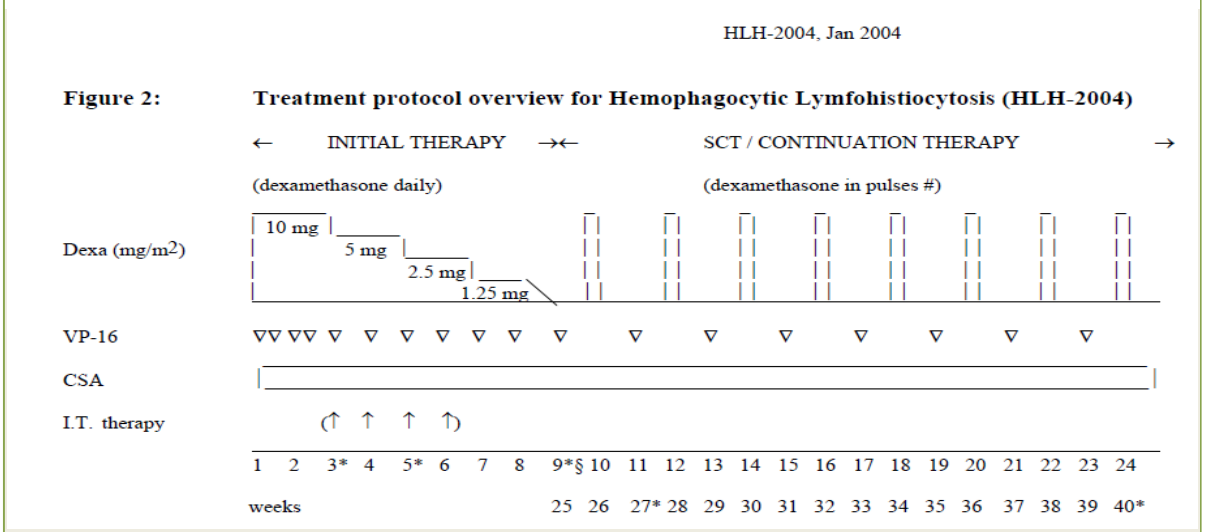
2. En ausencia de diagnóstico molecular, diagnóstico clínico: hallazgo de 5 de los siguientes 8 criterios:
   - Criterios diagnósticos iniciales:
     - Fiebre
     - Esplenomegalia
     - Bi-pancitopenia:
       - Hb ≤ 9 g/dl, plaquetas ≤ 100.000/mcl, neutrófilos ≤ 1.000/mcl
   - Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
   - Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios
   - Nuevos criterios diagnósticos:
     - Ferritina elevada (≥500 mcg/L)
     - Actividad de células NK baja o nula
     - CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2) elevado para la edad

Diagnóstico basado en criterios de "International Histiocyte Society" 2004.

- El 100% presentaban fiebre, pancitopenia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia.
- 2 pacientes con afectación neurológica.
- Detección de hemofagocitosis en M.O en 3 pacientes.



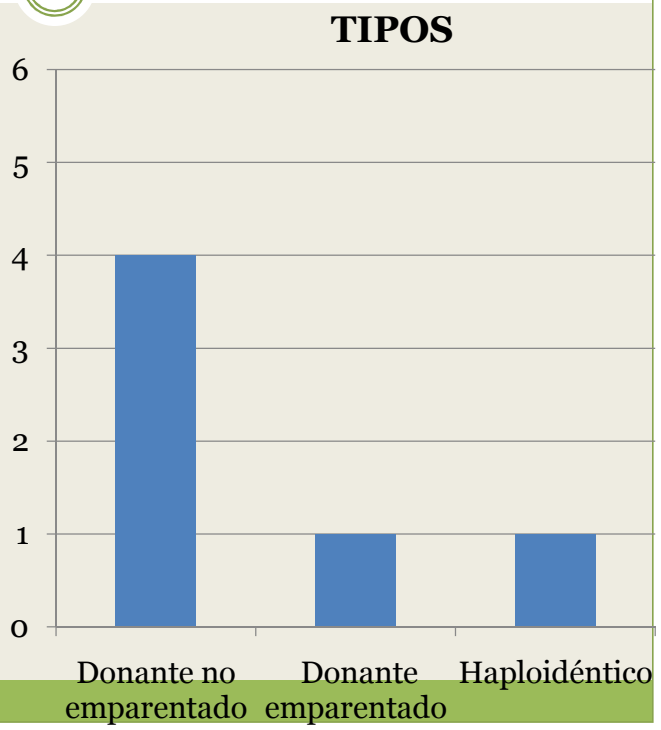
RESULTADOS



El 100% de los pacientes que presentaron síndrome hemofagocítico fueron tratados con quimioterapia según protocolo HLH 2004.

RESULTADOS

TPH
Trasplantados
No trasplantados
25%
75%


TIPOS
6
5
4
3
2
1
0
Donante no emparentado
Donante emparentado
Haploidéntico

RESULTADOS

- **Fallecimientos:** Dos pacientes por fallo multiorgánico debido a:
  - Sepsis por cándida Krusei
  - Síndrome de Lyell- necrolisis epidérmica tóxica

- **Secuelas:** Dos pacientes presentan secuelas neurológicas con diagnóstico de encefalopatía y epilepsia focal sintomática.

- **Complicaciones postrasplante:** El 83% de los pacientes trasplantados han presentado complicaciones infecciosas y EICH en diferente grado.

CONCLUSIONES

- Es una enfermedad infrecuente, pero con una evolución rápida y mortal.
- La mayoría de los casos debutan en los primeros 18 meses de vida.
- La clínica suele ser inespecífica siendo característico la rápida progresión.
- Es fundamental el conocimiento de la enfermedad para establecer la sospecha diagnóstica e iniciar precozmente el tratamiento.
- El tratamiento inmunomodulador permite frenar la actividad de la enfermedad.
- El TPH es el tratamiento definitivo.
- En pacientes trasplantados la supervivencia alcanza un 83%.