



# 38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA

26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017 • Ciudad de Córdoba • Córdoba • Argentina



## Aprendiendo Inmunodeficiencias Primarias

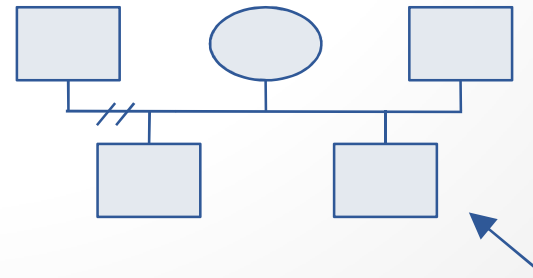
Desde la clínica al tratamiento

Claudia Merhar  
Pediatra Inmunóloga  
Hospital Italiano Bs. As  
[claudia.merhar@hospitalitaliano.org.ar](mailto:claudia.merhar@hospitalitaliano.org.ar)



# CASO CLÍNICO

- Varón de 5 meses
- Motivo de consulta:  
Derivado de Río Gallegos  
Fiebre de 5 días de evolución  
Pancitopenia
- Antecedentes personales:
  - Recién nacido a término
  - Peso adecuado para la edad gestacional
  - 3 episodios de fiebre sin foco, de 3 días de duración, sin aislamiento de germen.
- Antecedentes familiares:



**Enfermedad actual:**

Fiebre de 5 días de evolución, decaimiento  
No foco clínico evidente

**Examen físico:**

Febril  
Hemodinámicamente compensado  
Palidez generalizada y petequias  
Esplenomegalia

**Laboratorio:**

Hemograma  
Hb: 6.7 g/dL Hto 19%  
Gb: 1610/mm<sup>3</sup> (N 18% L 70%)  
Plaquetas: 16000/mm<sup>3</sup>

VSG 80 mm/h. PCR 34 mg/dL  
TGO 326 UI/mL TGP 249 UI/mL

**Ecografía:**

Esplenomegalia homogénea de 130 mm de diámetro longitudinal máximo  
(normal 65 cm)

## Serologías:

- ✓ HIV
- ✓ VDRL
- ✓ Toxoplasmosis
- ✓ CMV IgG e IgM
- ✓ Parvovirus IgG e IgM
- ✓ Epstein-barr virus VCA IgM
- ✓ Hepatitis A y B



Negativas

Hemocultivos, antibióticos

Se interconsulta con servicio de hematología y oncología pediátrica. Comienza con hiperhidratación

PAMO: Normocelular. Sin atipias

LCR: normal

CORTICOIDES: se suspenden al descartar proceso linfoproliferativo. Había cedido la fiebre, pero reinicia al suspenderlos

Biopsia de médula ósea: Celularidad conservada. No blastos, no células hemofagocíticas, no macrófagos espumosos

Varón de 5 meses  
Fiebre de una semana de evolución  
Pancitopenia  
Esplenomegalia

## SOSPECHAS DIAGNÓSTICAS

- Proceso infeccioso: no
- Proceso oncohematológico: no
- Vitamina B12 y ácido fólico: normales
- Anemia de Fanconi: DEB normal
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: no
- Enfermedad De Gaucher: no
- **Inmunodeficiencia Primaria?**

Dosaje de Inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias normales

# LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA (HLH) “SINDROME HEMOFAGOCITICO”

- Cuadro grave y en ocasiones fatal
- Generalmente *subdiagnosticado*
- Patogenia:

Respuesta inflamatoria exagerada pero ineficaz que lleva a un estado de hiperinflamación severa. Causado por excesiva activación de linfocitos y macrófagos que producen altos niveles de citoquinas

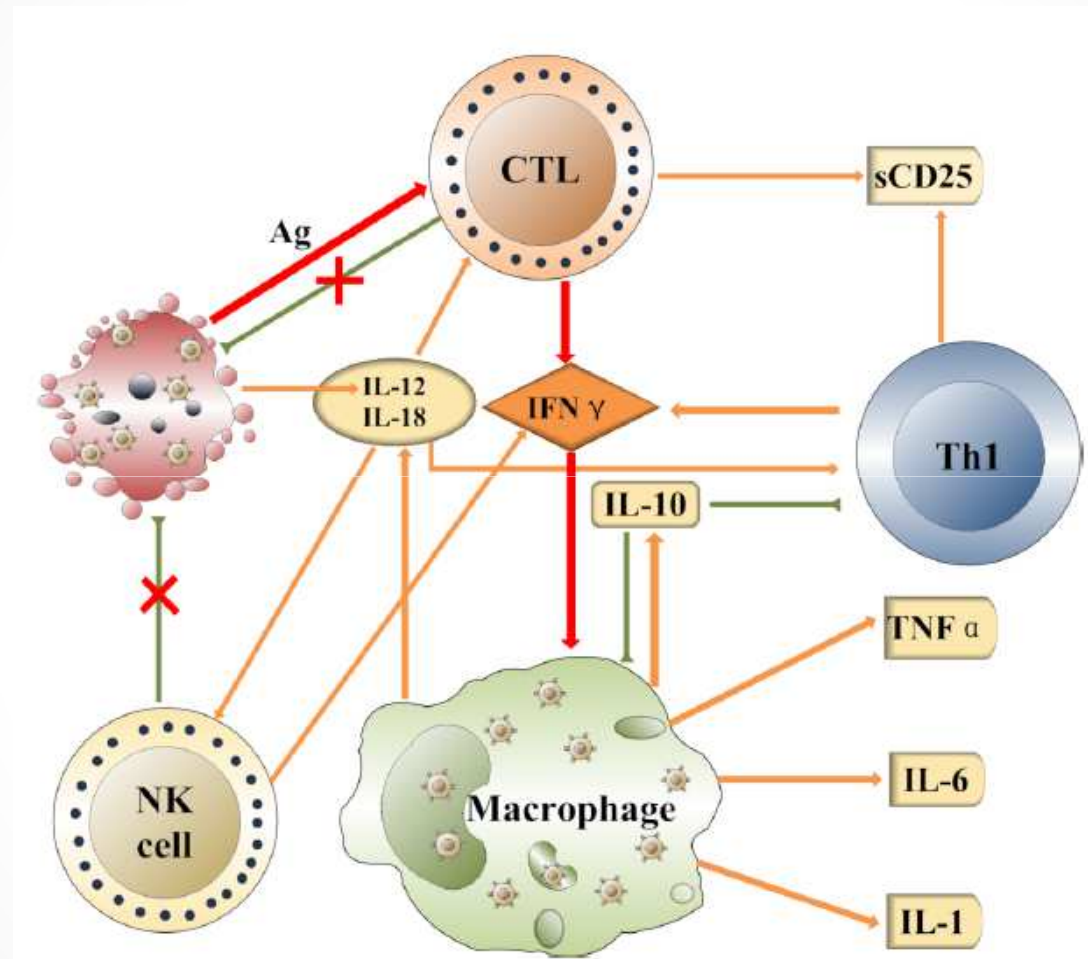
- Etiología:

Primaria (genéticas)

Secundario (adquirido)



# FISIOPATOLOGÍA



Yong-Min Tang. "Advances in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Pathogenesis, Early Diagnosis/Differential Diagnosis, and Treatment".  
TheScientificWorldJOURNAL (2011) 11, 697–7087

## CUADRO CLÍNICO

- Usualmente *inespecífico*
- **Fiebre prolongada, Esplenomegalia (con o sin hepatomegalia)**
- **Bicitopenia** → **Pancitopenia**
- Compromiso neurológico (irritabilidad, alteración del sensorio, convulsiones), alteración de LCR (hiperproteíorraquia, pleocitosis)
- Ictericia, falla hepática, ascitis, edemas



# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

## 5/8

### Crterios clínicos

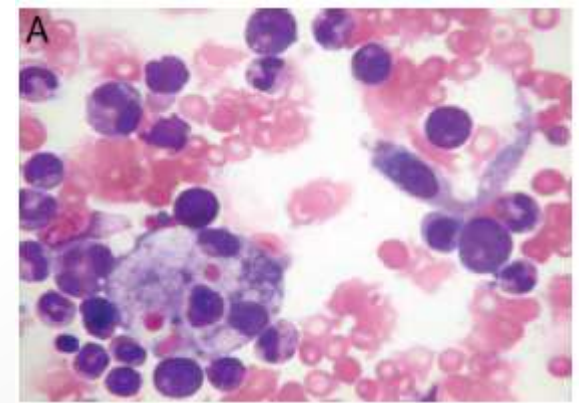
- Fiebre
- Esplenomegalia

### Crterios de laboratorio

- **Bicitopenia:** Hb < 9 g/dl; N < 1000/mm<sup>3</sup>; Plaq < 100000/mm<sup>3</sup>
- Hipofibrinogenemia (<150 mg/dl) y/o hiperTG (>295 mg/dl)
- Ferritina > 500 µg/L (>10000 µg/L → 96% de especificidad)
- IL2R (CD25) soluble > 2400 U/ml
- ↓ o ausencia actividad de linfocitos NK

### Crterios histológicos

- Hemofagocitosis en MO, bazo o GL (40%)



## NUESTRO PACIENTE...

**Fiebre**  
**Esplenomegalia**  
**Pancitopenia**

**Fibrinógeno 115 mg/dL (<150 mg/dL) / Triglicéridos 165 mg/dL (>265 mg/dL)**  
**Ferritina 3500 µg/L (<500 µg/L)**

*IL2R (CD25) soluble > 2400 U/ml*  
*↓ o ausencia actividad de linfocitos NK*

→ *(No realizados)*

Hemofagocitosis: no

**HLH**

# TRATAMIENTO

## **1° Suprimir la hiperinflamación**

Protocolo HLH-2004

## **2°**

Formas primarias

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Formas Adquiridas

Tratamiento de la causa

# ETIOLOGÍA

## PRIMARIO/GENÉTICO

Historia Familiar-Consanguinidad  
 Edad temprana de presentación  
 Hipopigmentación (albinismo oculocutáneo)  
 Recurrencia  
 Compromiso de SNC

**HLH Subtypes and Their Genetic Defects<sup>2,10</sup>**

HLH Subtype	Genetic HLH		
	Gene/Protein	Function	Location
FHL1	Unknown	Unknown	9q21.3-locus 6
FHL2	<i>PFR1</i> /perforin 1	Cell lysis, membrane pore formation	10q21-22
<b>FHL3</b>	<i>UNC13D</i> /Munc 13-4	Cytolytic granule exocytosis	17q25
FHL4	<i>STX11</i> /syntaxin 11	Intracellular vesicle trafficking	6q24
FHL5	<i>STXB2</i> /syntaxin binding protein 2 or <i>UNC18B</i>	Intracellular vesicle trafficking	19p13
Griscelli syndrome type 2	<i>RAB27A</i> /Rab27a	Vesicle docking on microtubules	15q21
Chédiak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Vesicle maturation and sorting	1q42.1-q42.2
Hermansky-Pudlak syndrome type 2	<i>AP3B1</i>	Encoding $\beta$ subunit of AP3, vesicle maturation and transport	5q14.1
XLP type 1	<i>SHD2D1A</i> /SAP protein	Polarization of cytolytic granules for transport to the immunological synapse	Xp25
XLP type 2	<i>BIRC4</i> /XIAP protein	Unclear	Xp25

“Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis”.  
 Flavia G. N. Am J Clin Pathol 2013; 139:713-727

# ETIOLOGÍA

## SECUNDARIO/ADQUIRIDO

### HLH Subtypes and Common Disease Associations

Infection	Reported Associations
Viral	Herpesviruses (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenovirus, HAV, HBV, HCV, measles, mumps, rubella, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza
Bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Ehrlichia</i> spp, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Fungal	<i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Pneumocystis</i> spp, <i>Histoplasma</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp
Parasitic	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp, <i>Babesia</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp, <i>Leishmania</i> spp
Malignancy	
Hematologic	Peripheral T-cell/NK-cell lymphomas, ALCL, ALL, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, acute erythroid leukemia
Nonhematologic	Prostate and lung cancer, hepatocellular carcinoma
MAS	Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease, systemic lupus erythematosus, seronegative spondyloarthropathies

● “Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis”.  
Flavia G. N.Am J Clin Pathol 2013;139:713-727

# RESUMEN

- Incluir siempre al HLH en los diagnósticos diferenciales de todo paciente con fiebre prolongada y esplenomegalia

*(“El que busca encuentra”)*

- Shock séptico que no responde a antibióticos (con o sin aislamiento de germen)
- Falla hepática fulminante
- Hemograma, fibrinógeno, triglicéridos y ferritina
- Hemofagocitosis: uno de los criterios menos específico, el hecho de no presentarlo, no invalida el diagnóstico
- Los criterios pueden no ser simultáneos
- Valoración interdisciplinaria (clínico-hematólogo-inmunólogo-reumatólogo)
- **El diagnóstico temprano es crucial para disminuir la morbimortalidad**