



Le sindromi emofagocitiche dell'adulto

Gianni Binotto
Ematologia ed Immunologia Clinica
Dipartimento di Medicina
Università-Azienda Ospedaliera di Padova

INFORMAZIONI GENERALI

Sede

Sala Convegni
Presidio Ospedaliero Ca' Foncello
Piazza Ospedale, 1
31100 Treviso
Tel. 0422 322749

ECM

Il convegno è stato accreditato presso il Ministero della Salute:
- Provider Studio ER Congressi SRL: ID 828-162226
- N. 8 crediti formativi destinati alle figure di Medico
Chirurgo (discipline di Ematologia, Oncologia,
Medicina Interna, Geriatria, Anatomia Patologica,
Radioterapia, Neurologia), Biologo e Infermiere.

Modalità di partecipazione

L'iscrizione è gratuita e si effettua online collegandosi al sito www.ercongressi.it sezione "I nostri congressi/2016".

Segreteria Scientifica

Dott. Filippo Gherlinzoni
Unità Operativa di Ematologia
Presidio Ospedaliero Ca' Foncello
31100 Treviso
Tel. 0422 322221 - Fax 0422 322542

Segreteria Organizzativa

Studio E.R. Congressi
Via Marconi, 36 - 40122 Bologna
Tel. 051 4210559 - Fax 051 4210174
E-mail: ercongressi@ercongressi.it
www.ercongressi.it

REGIONE VENETO
AZIENDA U.L.S.S. n. 9 di Treviso

Con il patrocinio di



SIE - Società Italiana di Ematologia

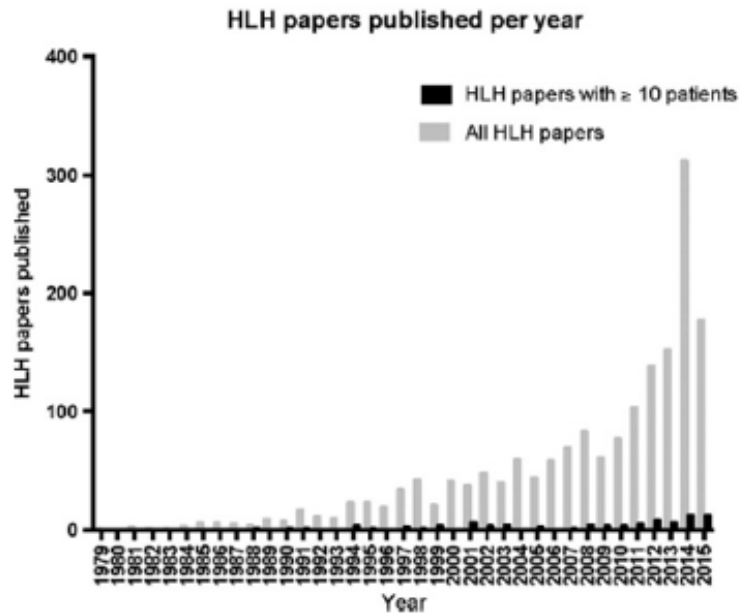
Unità Operativa di Ematologia
Responsabile Dott. F. Gherlinzoni

AGGIORNAMENTI IN EMATOLOGIA

25-26 NOVEMBRE 2016
TREVISO
Sala Convegni
Ospedale Ca' Foncello

aHLH

Rara (?)



**Presentazione
clinica eterogenea**

**Assenza di elementi
patognomonic**

*“Overactive
But
Ineffective”*





THE LANCET

Volume 234, Issue 6047, 22 July 1939, Pages 194-198

HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS

BY RONALD BODLEY SCOTT, M.A., D.M. Oxf.,
M.R.C.P.

FIRST ASSISTANT IN THE MEDICAL PROFESSORIAL UNIT, ST.
BARTHOLOMEW'S HOSPITAL, LONDON; ASSISTANT PHYSICIAN
TO THE WOOLWICH WAR MEMORIAL HOSPITAL; AND

A. H. T. ROBB-SMITH, M.A. Oxf., M.D. Lond.

NUFFIELD READER IN PATHOLOGY IN THE UNIVERSITY OF
OXFORD AND ASSISTANT DIRECTOR OF PATHOLOGY
AT THE RADCLIFFE INFIRMARY

(With Illustrations on Plate)

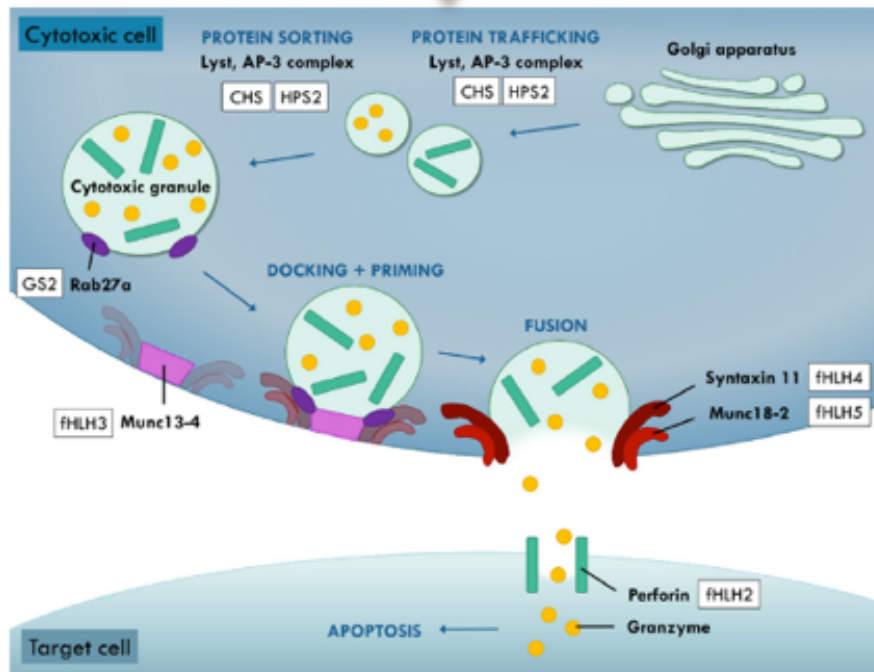
IN the century following Thomas Hodgkin's (1832) paper his syndrome resolved itself into a multiplicity of pathological entities. The leucoses, syphilitic and tuberculous lymphadenitis and lymphosarcoma (Karras, 1899) were isolated. Sternberg (1898)

myeloid and fibril-forming elements. A suggested classification of the reticuloses and reticulosarcomata on a histological basis has recently been published by one of us (Robb-Smith 1938).

In this paper we are recording four examples of histiocytic medullary reticulosis and surveying the published reports of cases which appear to us similar. These cases will be seen to present a clear-cut clinical and pathological picture and give force to our contention that detailed analysis of the reticuloses will show the existence of unsuspected clinico-pathological entities. These cases illustrate what we have come to regard as the typical clinical course of the disease: fever, wasting and generalised lymphadenopathy are associated with splenic and hepatic enlargement and in the final stages jaundice, purpura and anæmia with profound leukopenia may occur. Post-mortem examination shows a systematised hyperplasia of histiocytes actively engaged in phagocytosis of erythrocytes.

HLH
da difetti
genetici

HLH
secondaria

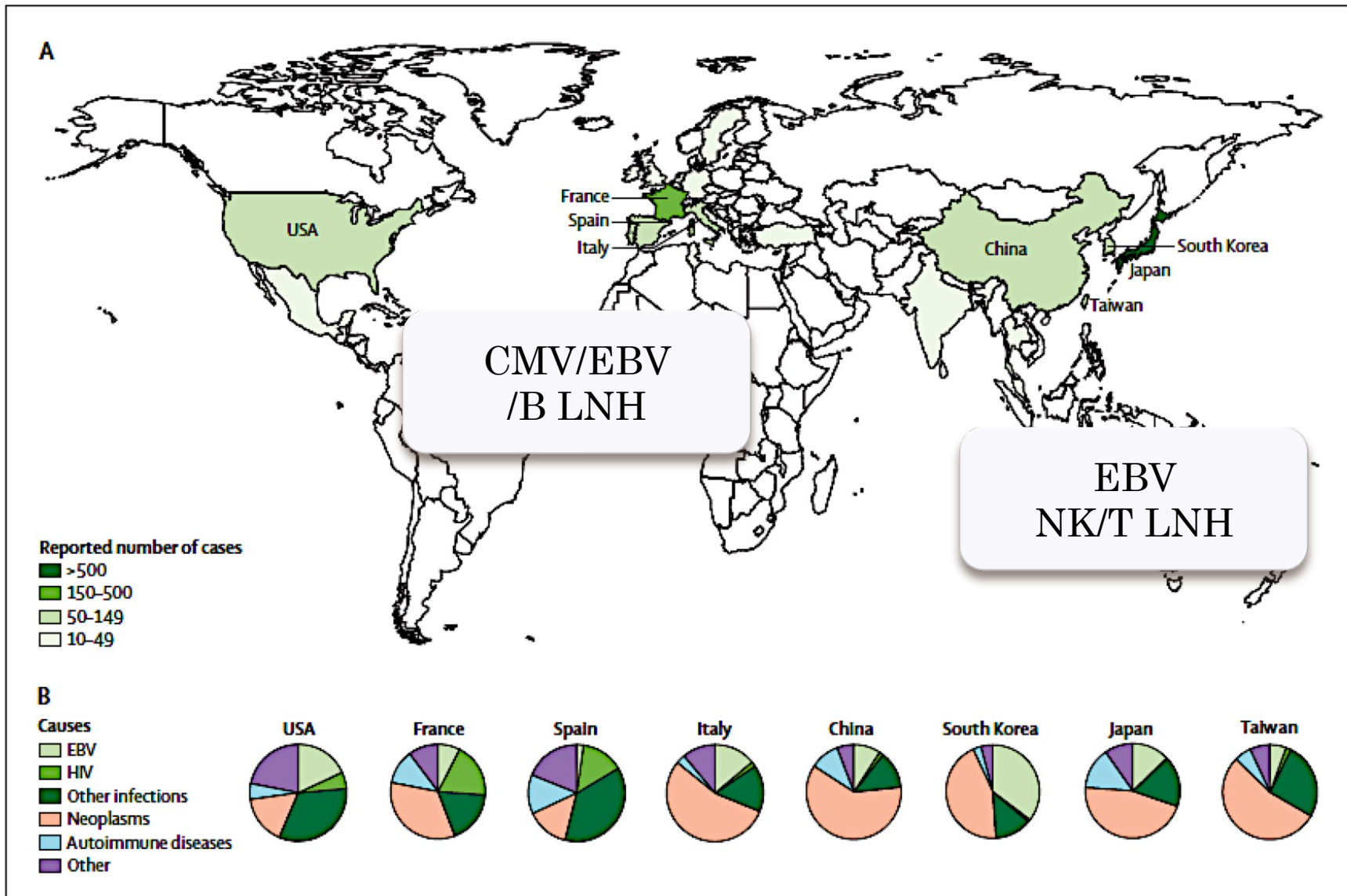


Infezioni

Neoplasie

Autoimmunità/
Immunosoppressione

(MAS)

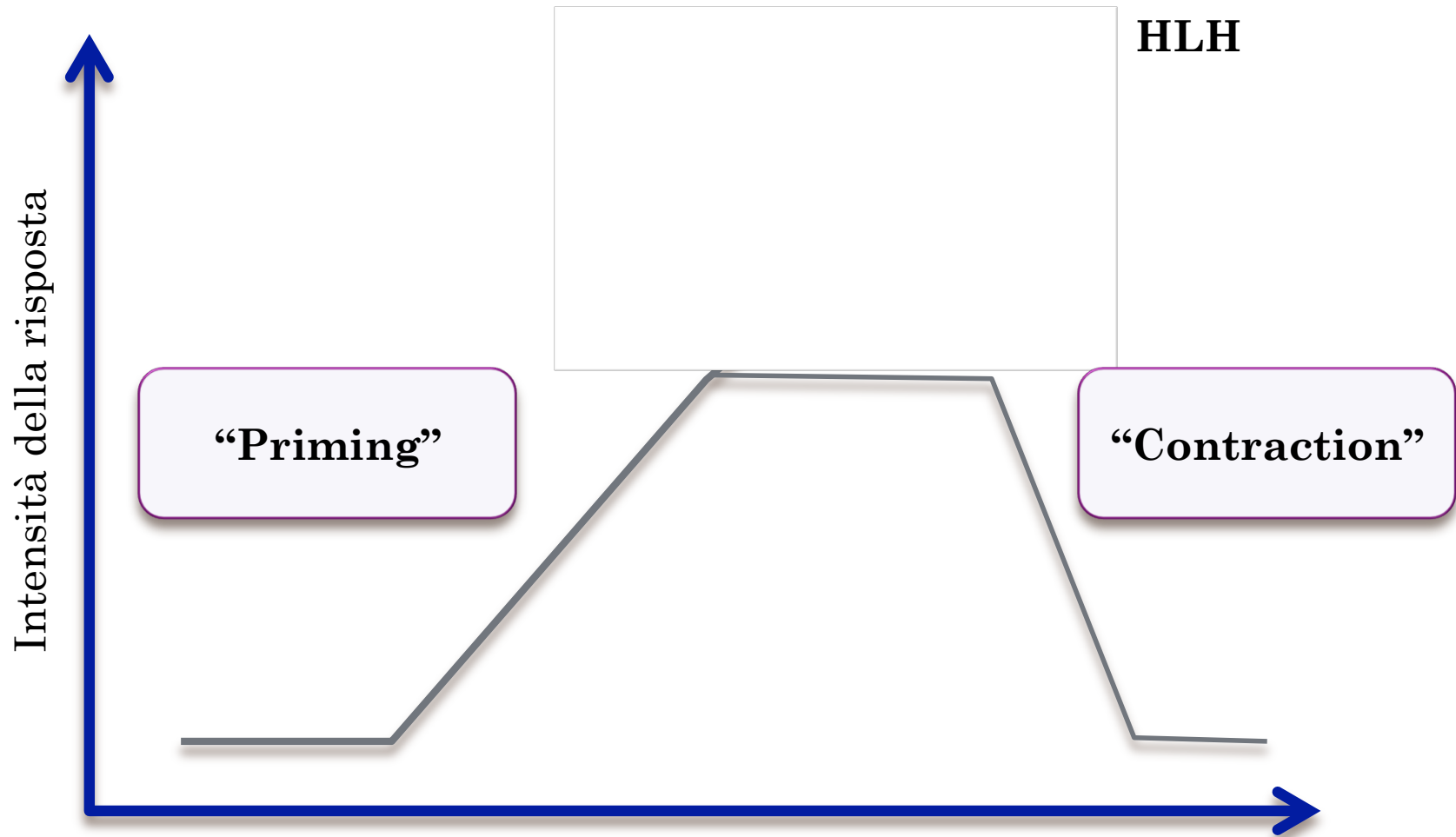


Un paziente adulto con evidenza di HLH ha circa il 50% di probabilità di avere una neoplasia occulta, spesso un linfoma

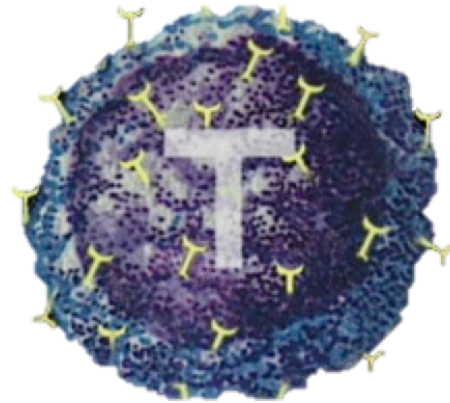
Circa l'1% dei pazienti con una neoplasia ematologica sviluppa una HLH

Referenza	HLH tot	MA-HLH
Ramos-Casals Lancet 2014	2197	47,6%
Riviere AJM 2014	162	56,8%
Otrock AJH 2015	73	28,8%
Parikh Mayo Clin Proc 2014	62	51,5%

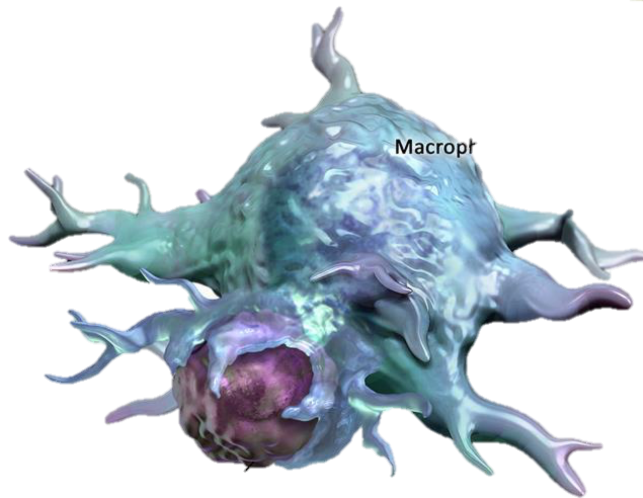
La risposta immune



“When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes”



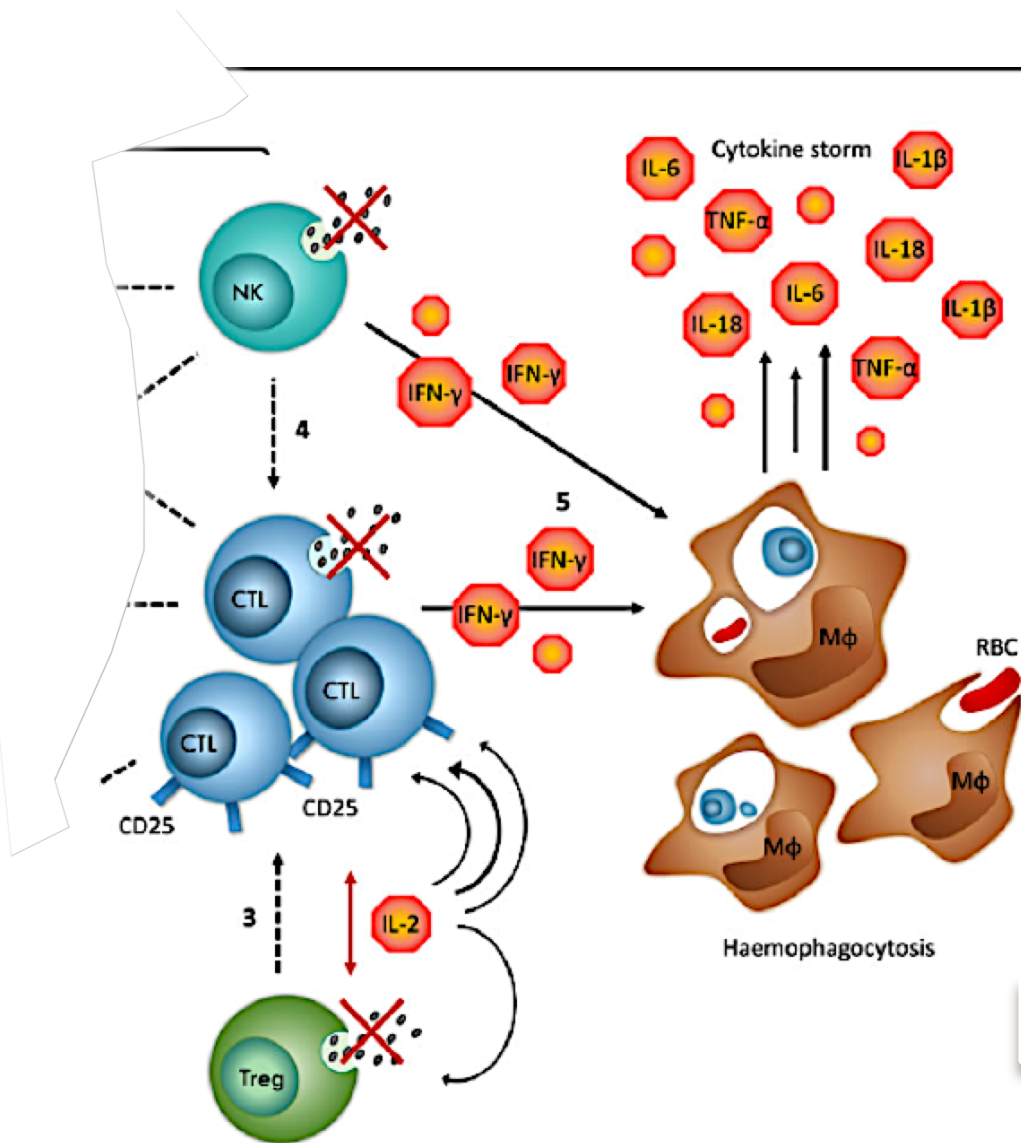
Linfocita T CD8+



Macrofago



Linfocita NK



**Iperattivazione
CTL ed NK**

Rilascio IFN-γ

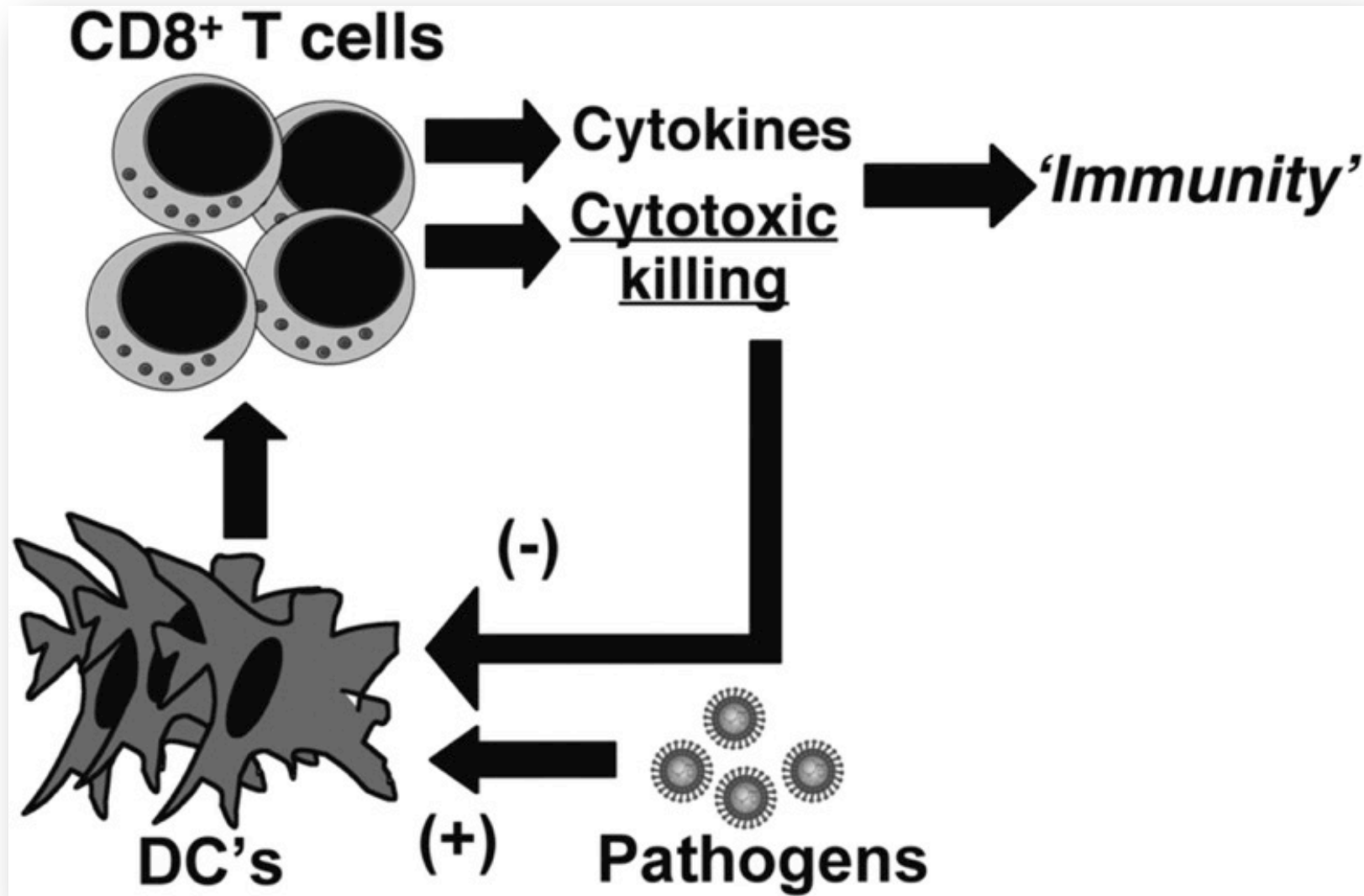
**Attivazione
macrofagi**

**Rilascio
citochine**

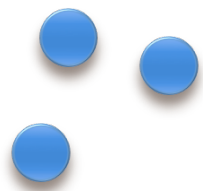
Flogosi sistemica

Danno tissutale

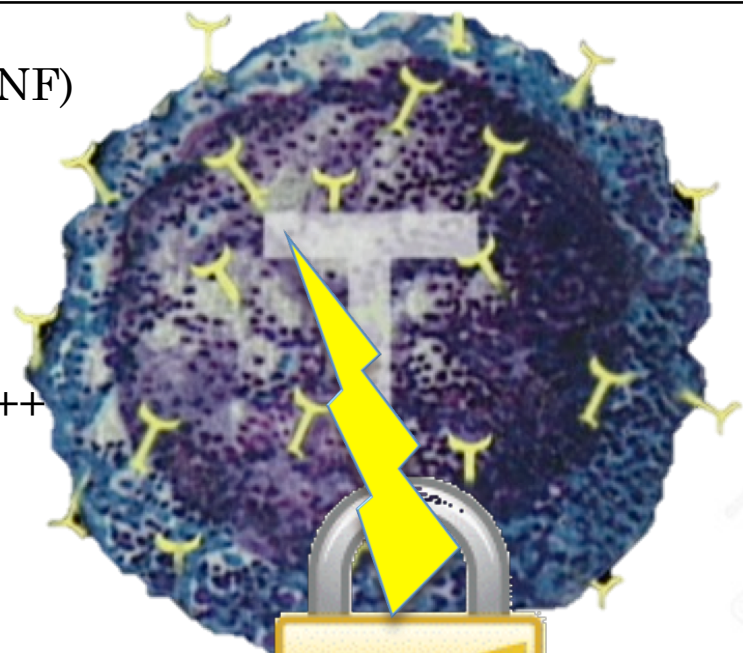
Feedback negativo sulle APC mediato dai linfociti T CD8 tramite la perforina



Aumentato rilascio di citochine (IFN-g, TNF)



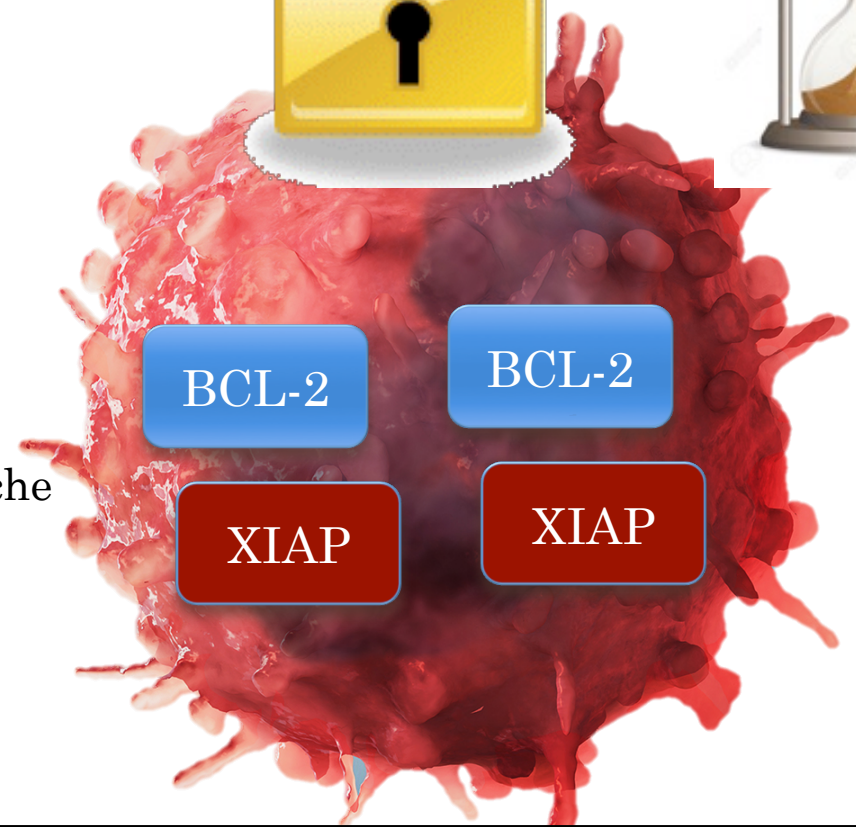
Ripetuta attivazione vie del segnale Ca⁺⁺ dipendenti



Persistenza sinapsi immunologica



Sovraespressione di molecole antiapoptotiche



Distinzione tra forma primaria ed acquisita... old-fashioned?

Age, y	Patients		Sequence variants found*						Total no. of variants	Variants found in patients, %
			<i>PRF1</i>		<i>MUNC13-4</i>		<i>STXBP2</i>			
			2 variants	1 variant	2 variants	1 variant	2 variants	1 variant		
0-1	415	27	70	32	27	47	1	5	182	44
1-5	483	32	16	31	13	37	9	5	111	23
5-12	241	16	0	16	2	15	6	5	44	18
12-18	217	14	3	21	2	10	2	5	43	20
18+	175	11	7	11	2	5	1	1	27	15
Total	1531	100	96	111	46	114	19	21	407	27

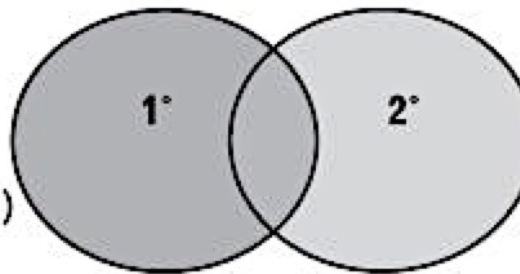
*In some patients, mutations and sequence variants were found in > 1 gene.

Presenza nel 14% dei pazienti con HLH di età > 18 anni di mutazioni ipomorfiche dei geni PRF1, MUNC13-4, o STXBP2

(a) Historical view of HLH: primary vs. secondary

Primary HLH:

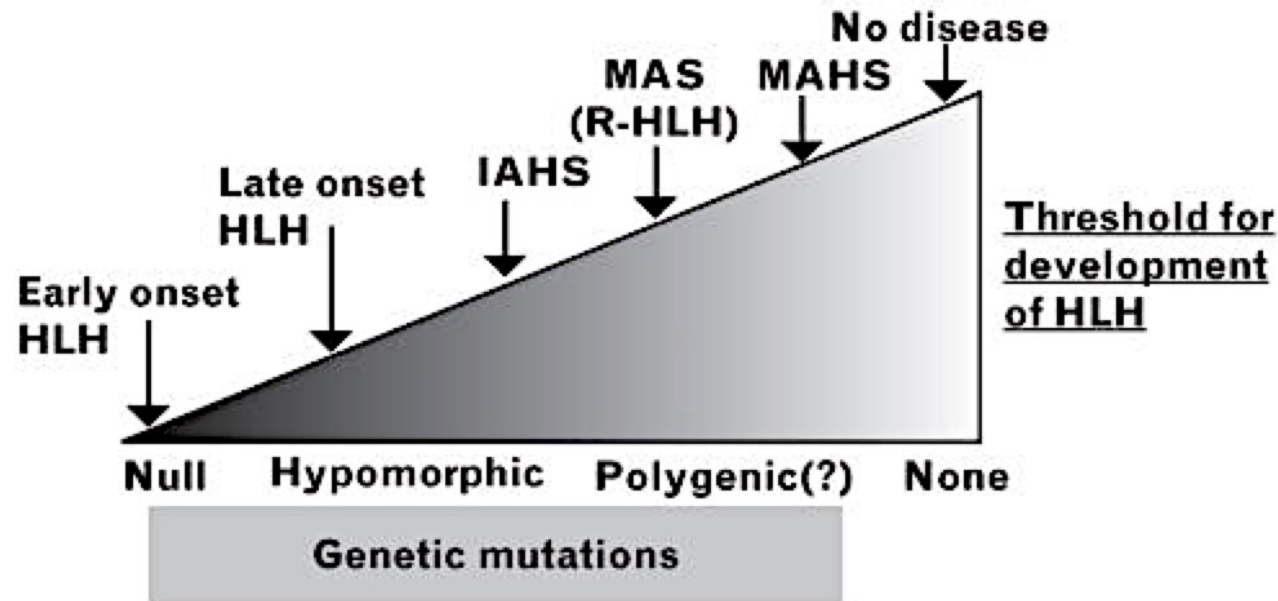
FHL, XLP, other
Infants
Unknown triggers
Recurrent (if untreated)
Fixed NK cell defect



Secondary HLH:

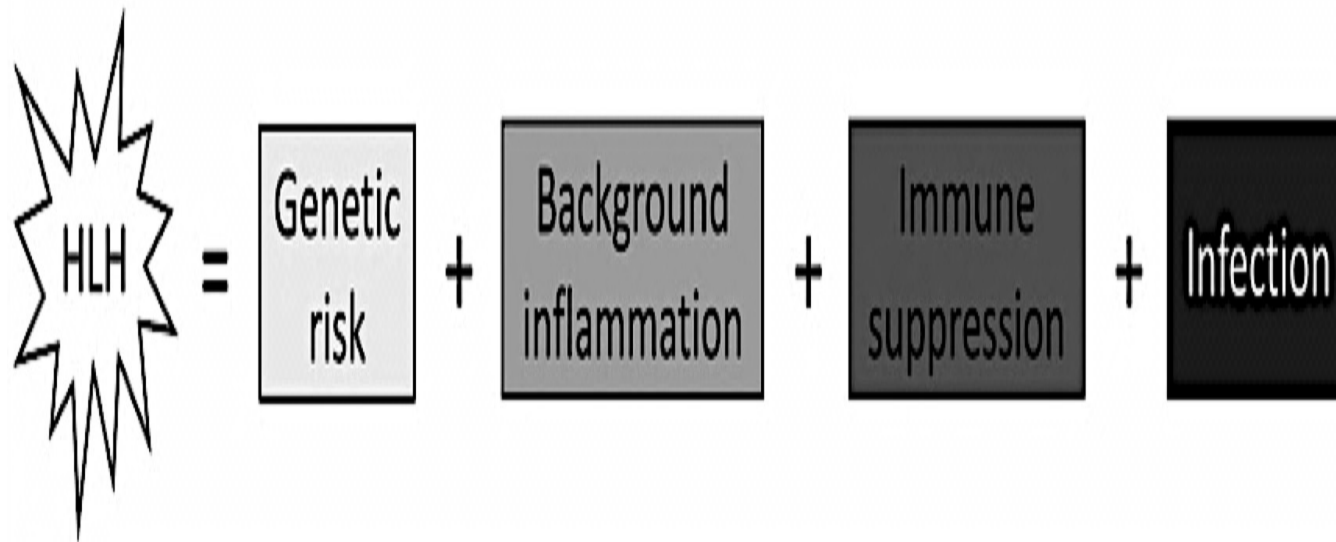
IAHS, MAHS, MAS
Older children and adults
Clearly identified triggers
Low recurrence risk
No fixed NK cell defect

(b) Emerging view of HLH: a continuum of risk



Sindromi emofagocitiche e il modello soglia

infection-associated secondary HLH	malignancy-associated secondary HLH	associated secondary HLH	primary HLH	any trigger
------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------	-------------	-------------



Criteri diagnostici HLH: HLH-04

Presenza di almeno 5 degli 8 criteri

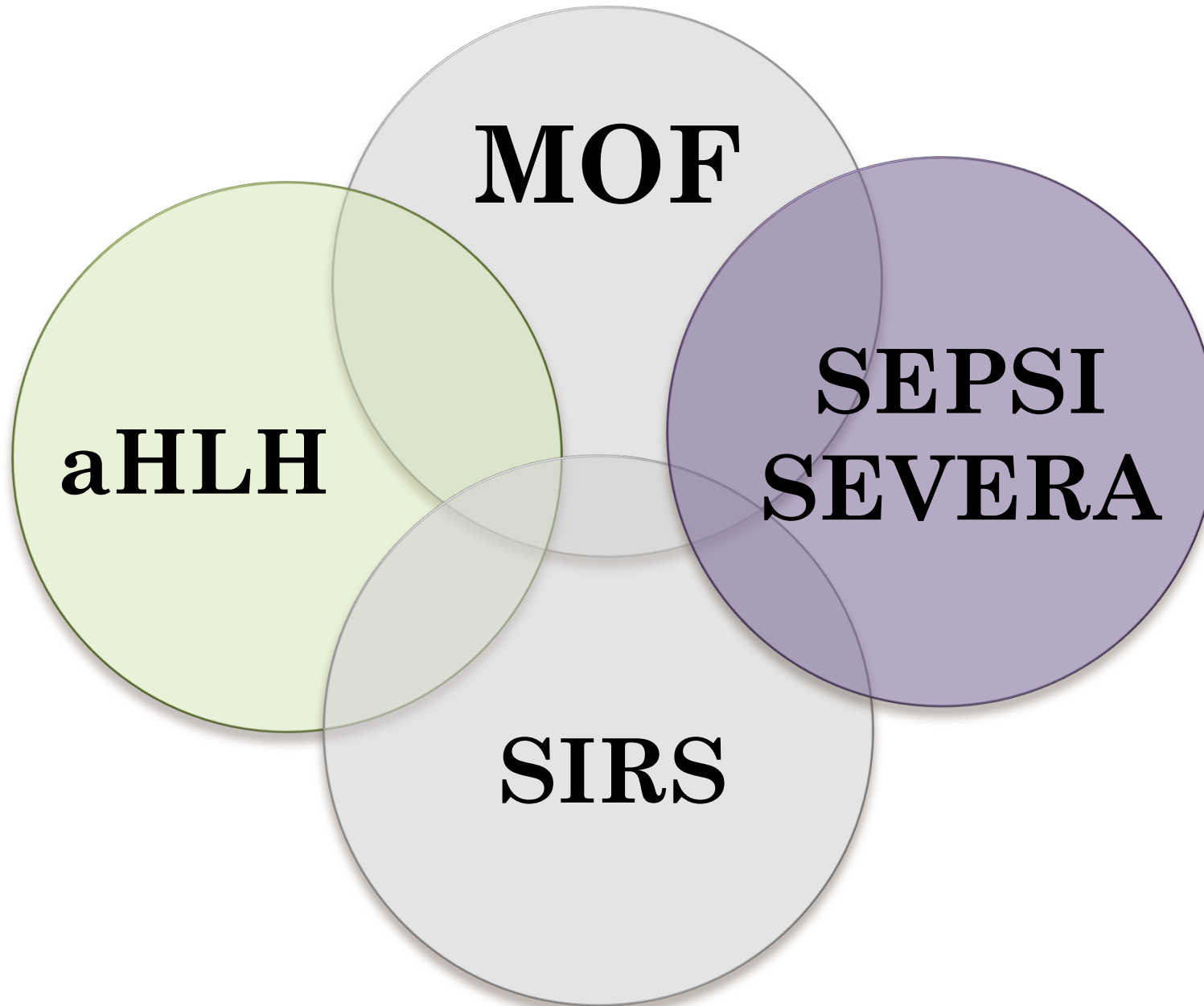
1. Febbre
2. Splenomegalia
3. Citopenie almeno bilineari
 - a. Emoglobina < 9 g/dL
 - b. Piastrine $< 100 \times 10^9/L$
 - c. Neutrofili $< 1.0 \times 10^9/L$
4. Ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia
 - a. Trigliceridi ≥ 265 mg/dL
 - b. Fibrinogeno ≤ 150 mg/dL
5. Emofagocitosi nel midollo osseo, milza o linfonodi
6. Ridotta o assente attività citotossica NK *
7. Ferritina ≥ 500 mg/L
8. sCD25 (sIL2-R) ≥ 2400 U/mL *

Criteri validati solo su una popolazione pediatrica!!!

Presentazione clinica e parametri biumorali di 775 pazienti adulti affetti da aHLH

Patients (N=775)		Patients (N=775)	
Epidemiological features		(Continued from previous column)	
Mean age (range)	49-03 years (41-67 years)	Biochemical features	
Women	275/746 (37%)	Ferritin	
Clinical features		>1123.5 µmol/L	178/198 (90%)
Fever	524/546 (96%)	>2247 µmol/L	164/230 (71%)
Splenomegaly	420/609 (69%)	>22 470 µmol/L	40/170 (24%)
Hepatomegaly	389/580 (67%)	Triglycerides	
Pulmonary involvement	61/145 (42%)	>1.7 mmol/L	132/192 (69%)
Peripheral adenopathies	91/277 (33%)	>3.0 mmol/L	42/100 (42%)
Neurological involvement	41/161 (25%)	Hyponatraemia	
Skin lesions	63/250 (25%)	<135 mmol/L	57/73 (78%)
Gastrointestinal involvement	27/149 (18%)	<130 mmol/L	10/17 (59%)
Renal involvement	9/56 (16%)	Raised transaminases (ALT and AST)	
Encephalopathy	9/102 (9%)	>40 IU/L	164/286 (57%)
Haematological and coagulation features		>100 IU/L	48/115 (42%)
Anaemia		Alkaline phosphatase >290 UI/L	
Haemoglobin <5.6 mmol/L	122/181 (67%)	66/93 (71%)	
Haemoglobin <4.3 mmol/L	33/151 (22%)	Increased lactate dehydrogenase	
Thrombocytopenia		>500 IU/L	190/243 (78%)
<100 000 cells per mm ³	178/227 (78%)	>1000 IU/L	81/152 (53%)
<10 000 cells per mm ³	10/168 (6%)	Increased sILR2	
Leukopenia <4000 cells per mm ³	198/285 (69%)	>2400 IU/mL	95/120 (79%)
Neutropenia		>10 000 IU/mL	45/120 (38%)
<1000 cells per mm ³	61/144 (42%)	Haemophagocytosis	
<500 cells per mm ³	15/64 (23%)	Positive bone marrow aspirate	
Coagulopathy		257/304 (85%)	
D-dimer >54.8 mmol/L	91/153 (59%)	Positive bone marrow biopsy	
Fibrinogen <4.4 µmol/L	24/49 (49%)	14/22 (64%)	
Disseminated intravascular coagulation	39/81 (48%)		
	40/101 (40%)		

5 criteri... Ed è fatta?



Pattern citochinico in pazienti con differenti sindromi iperinfiammatorie (popolazione pediatrica)

	IFN γ	IL-10	IL-6
HLH	↑↑↑	↑↑↑	↑
Sepsi	↔	↑	↑↑↑
Controlli sani	↔	↔	↔

Emofagocitosi midollare... Elemento patognomonico?

(a)

(b)

NO!!

Un aspirato senza emofagocitosi non esclude la diagnosi di HLH

La ferritina nella sindrome emofagocitica dell'adulto NON rappresenta un marker patognomico

	Numero paz	Soglia ferritina	HLH
Moore et al.	627	> 1000	4 (0,6%)
Beer et al.	405	> 5000	3 (0,7%)
Schram et al.	113	> 50000	19 (16%)

Cause di iperferritinemia e di incremento dei livelli di sCD25 nell'adulto

Livelli elevati di ferritina	Livelli elevati di sCD25
Morbo di Still	Cardiomiopatie
Infiammazione acuta/cronica	Infarto miocardico
Malattie autoimmuni	Malattie autoimmuni
Insufficienza renale cronica	Rigetto trapianto
Neoplasie	Neoplasie
Emocromatosi	
Trasfusioni	
Infezioni	Infezioni
Insufficienza epatica acuta/ cronica	
Sindrome metabolica	

Strumenti diagnostici: HSscore

Creato da una coorte di 312 pazienti adulti (età mediana 51aa), 162 con diagnosi di HLH secondaria (prevalentemente neoplasie ed infezioni), 104 non affetti da HLH e 46 con diagnosi dubbia.

<http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Parametro	Punteggio
Immunosoppressione	0 (no) o 18 (sì)
Temperatura	
Organomegalia	
Numero Citopenie	
Ferritina	0 (<2000), 35 (2,000–6,000), 50 >(6,000)
Trigliceridi	
Fibrinogeno	
Ast	
Emofagocitosi	0 (no) o 35 (sì)

Pazienti con HLH

Hscore mediano 222 (IQR 202–284)

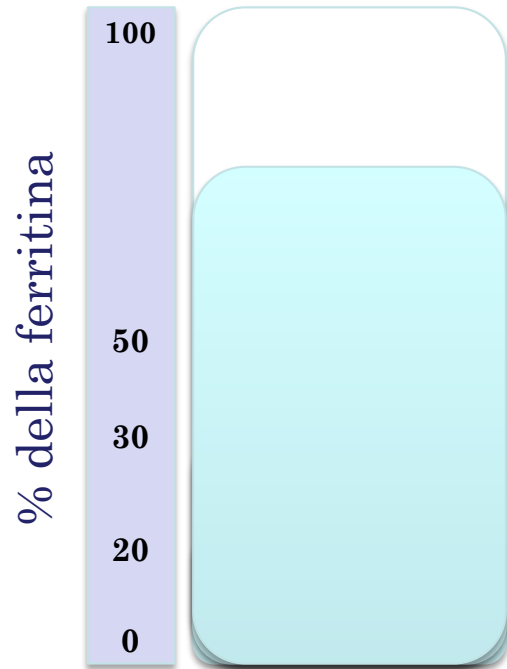
Pazienti senza HLH

Hscore mediano 129 (IQR 77–152)

HScore	Probability of hemophagocytic syndrome, %
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	>99

* The best cutoff value for HScore was 169, corresponding to a sensitivity of 93%, a specificity of 86%, and accurate classification of 90% of the patients.

Ferritina glicosilata



Condizioni fisiologiche (50-80% della ferritina)

Condizioni infiammatorie (~30%)

**Morbo di Still (AOSD)
Sdr emofagocitica (HLH)**

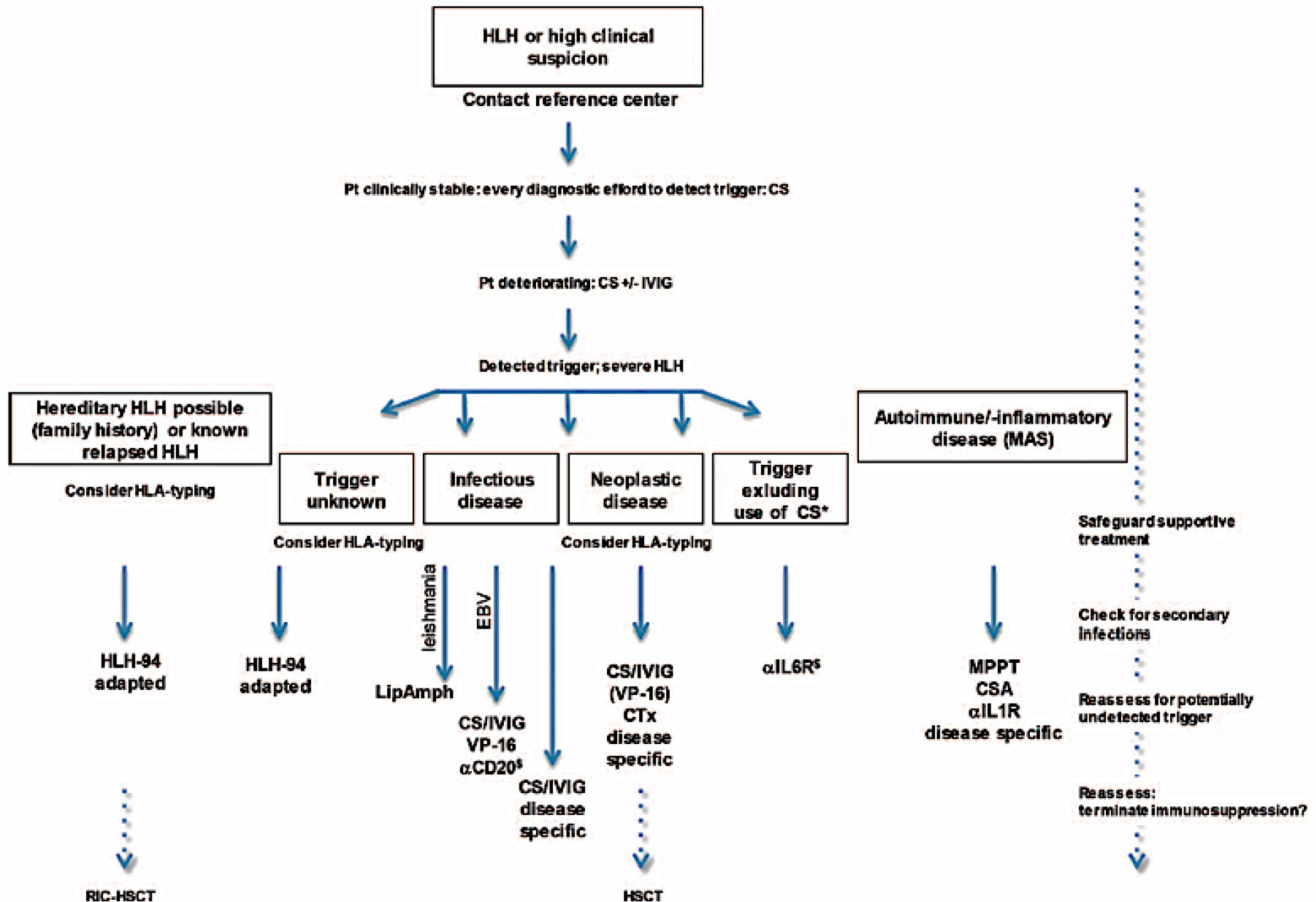
- Determinazione con metodo Worwood modificato (buffer e pH)

- **Rapida (<24h)**
- **Low CV (<5%)**

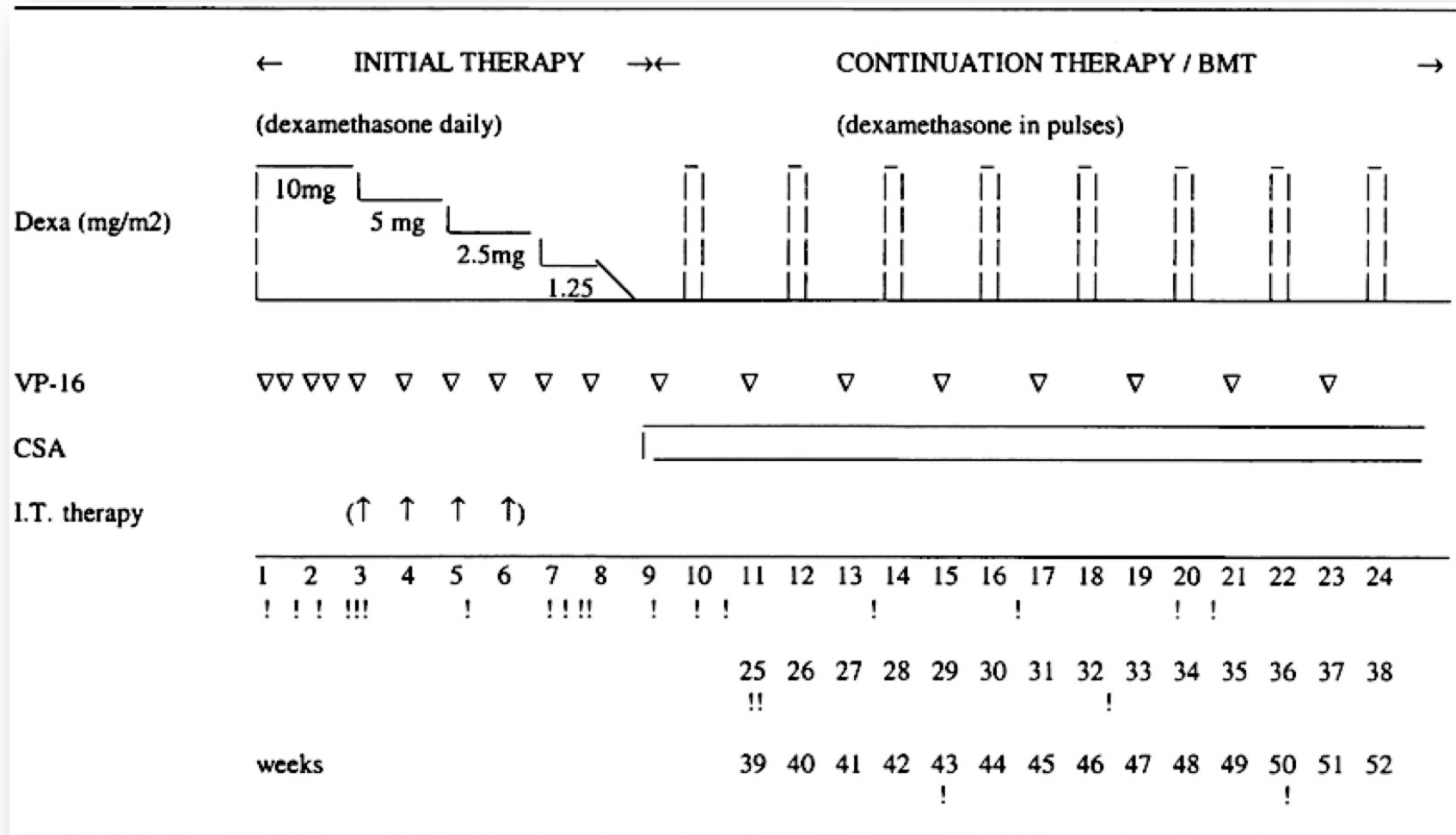
La terapia della HLH acquisite

1. Terapia di supporto
2. Terapia del trigger
3. Controllo del quadro iperinfiammatorio

Algoritmo terapeutico delle aHLH



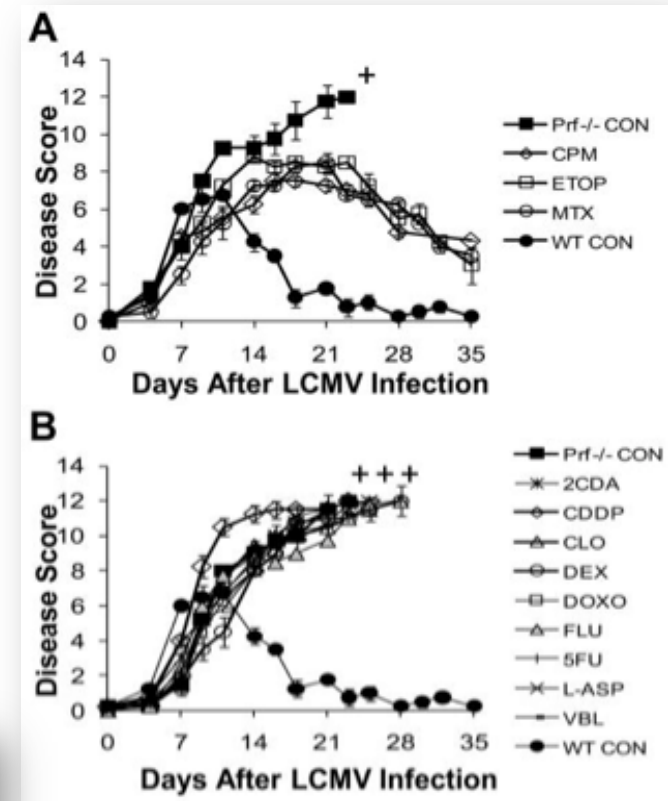
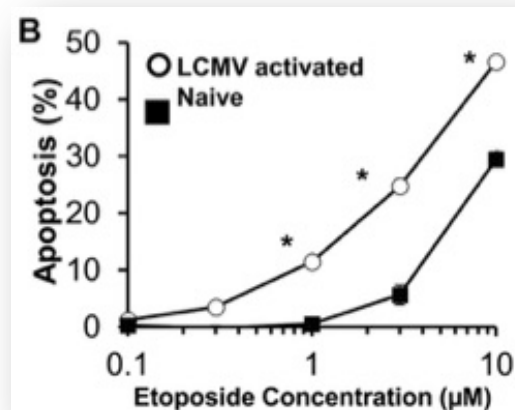
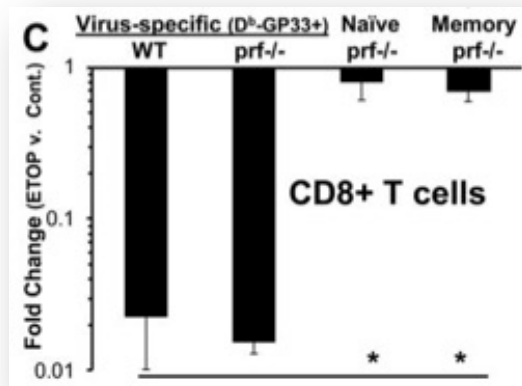
Protocollo HLH-94



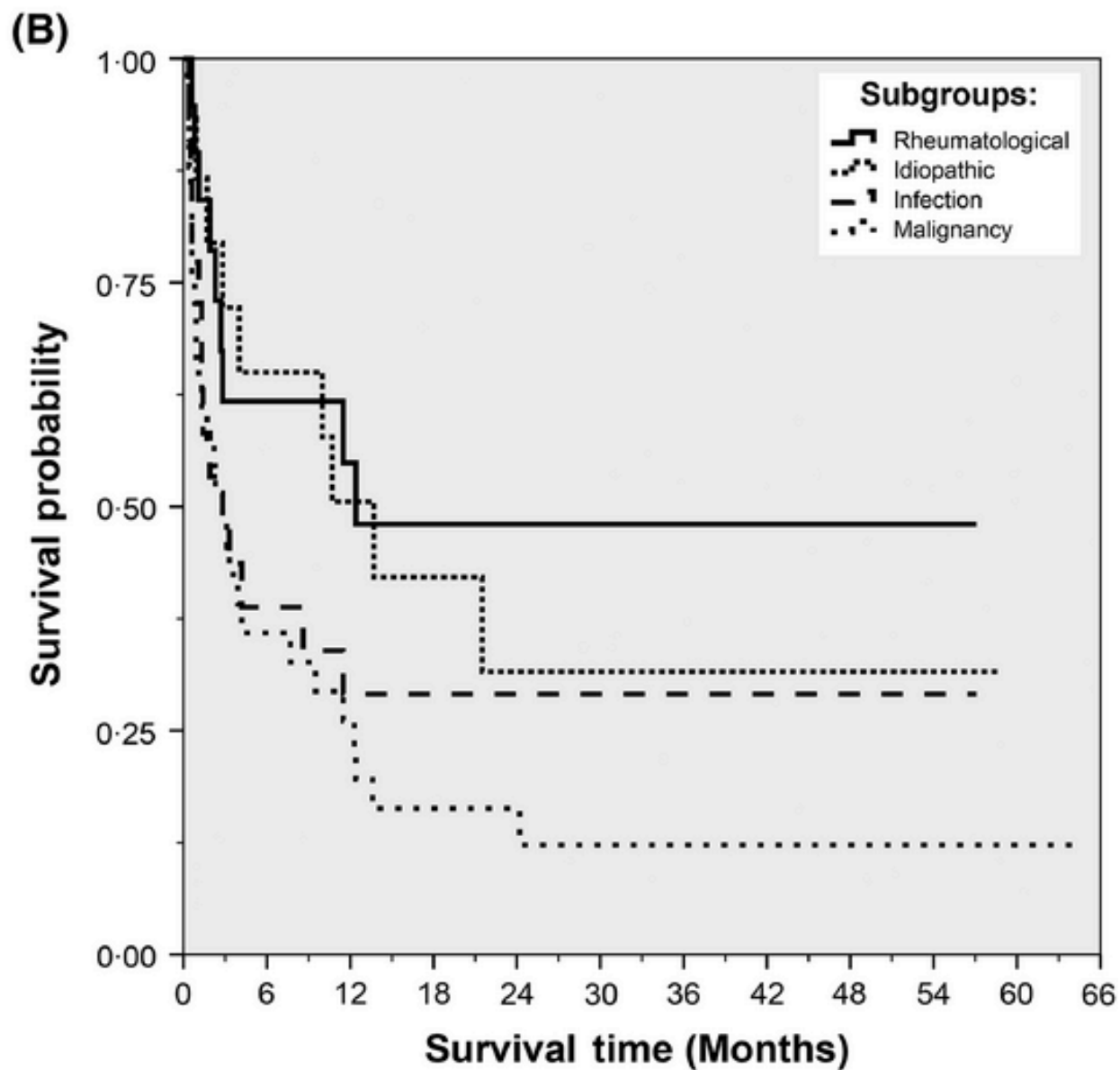
Perché l'etoposide funziona?

L'etoposide, è tra i pochi chemioterapici (insieme a EDX e MTX) in grado di migliorare il quadro di HLH nel modello murino

L'efficacia del trattamento è legata ad una riduzione dei livelli di IFN-gamma tramite una selettiva eliminazione (per apoptosi) di linfociti CD8 attivati



Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years



Prognosi della aHLH in relazione al trigger

	1109	439	4170
Mortality according to aetiologies			
Haematological neoplasia	264	189	72%
- B-cell neoplasia	62	36	58%
- T/NK-cell neoplasia	34	30	88%
Infection	348	69	20%
- EBV	163	28	17%
- Other infections	138	15	10%
- Tuberculosis	35	18	51%
- Sepsis	12	8	67%
Autoimmune disease	109	22	20%
Transplantation	48	29	60%
ICU admission	56	29	51%



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

 **haematologica**

Journal of the European Hematology Association
Owned & published by the Ferrata Storti Foundation

GUIDELINE ARTICLE

Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies

Kai Lehmborg,¹ Kim E. Nichols,² Jan-Inge Henter,³ Michael Girschikofsky,⁴ Tatiana Greenwood,³ Michael Jordan,⁵ Ashish Kumar,⁵ Milen Minkov,⁶ Paul La Rosée,⁷ and Sheila Weitzman,⁸ for the Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society

Assenza di studi prospettici

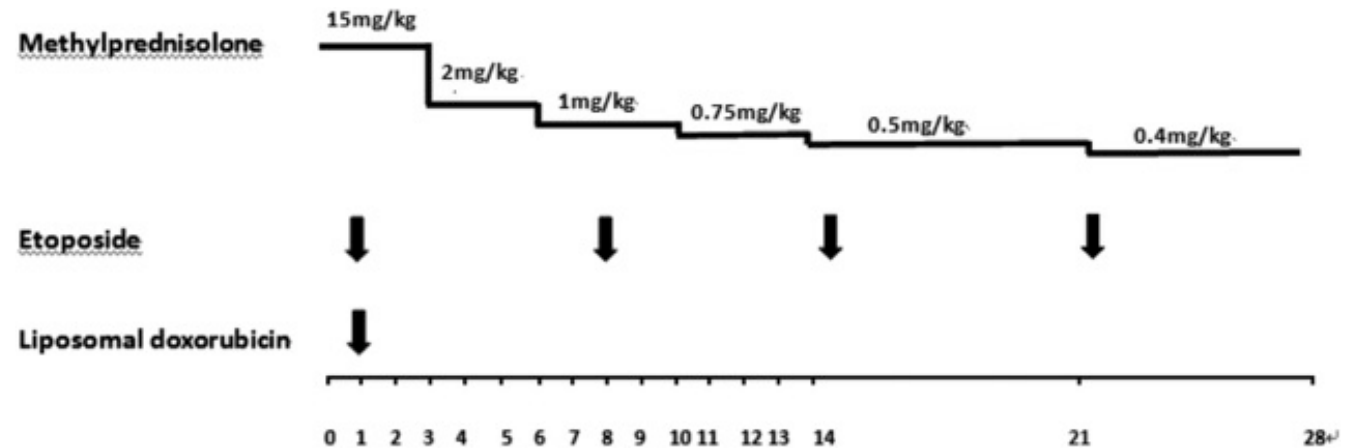
Non chiaro se il trattamento debba essere HLH-orientato, neoplasia-orientato o combinato; valutare caso per caso!!!!

Impostare sempre rigorosa profilassi antimicrobica/antivirale

	Verso HLH	Verso neoplasia
Steroidi	+	+
IVIg	+	-
CSA	+	-
Etoposide	+	+
CT linfoma	?	+
HSCT		
<i>Autologo</i>	-	+
<i>Allogenico</i>	+	+

Unico studio prospettico nei pazienti adulti con HLH (terapia di salvataggio)

GEP



63 pazienti con HLH non responsiva a trattamento sec schema HLH2004

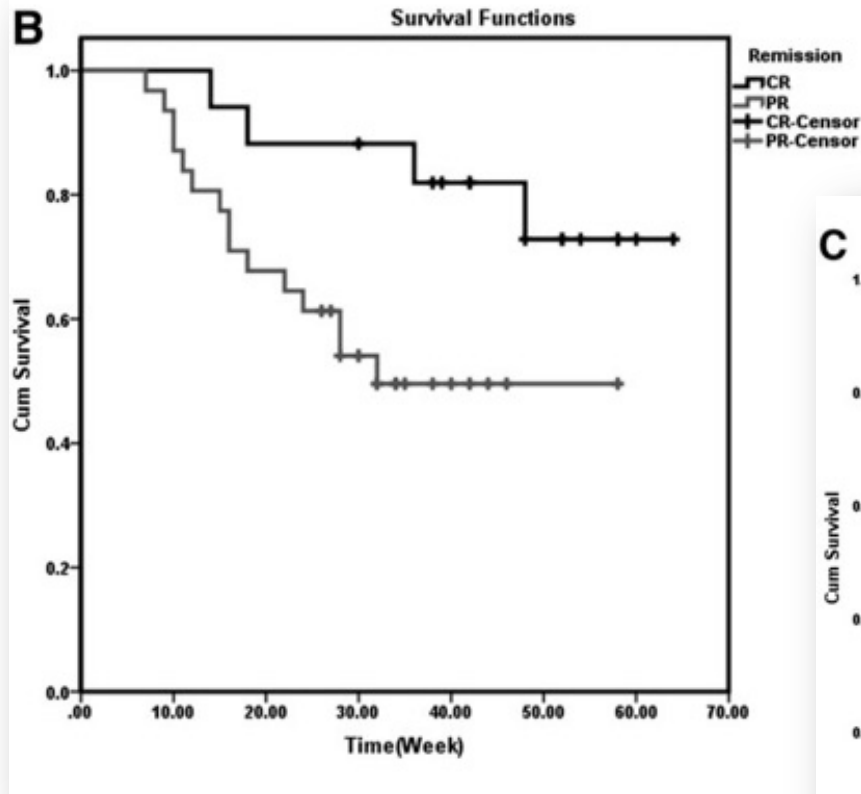
29 pz con HLH associata a linfoma

22 pz con HLH associata a EBV

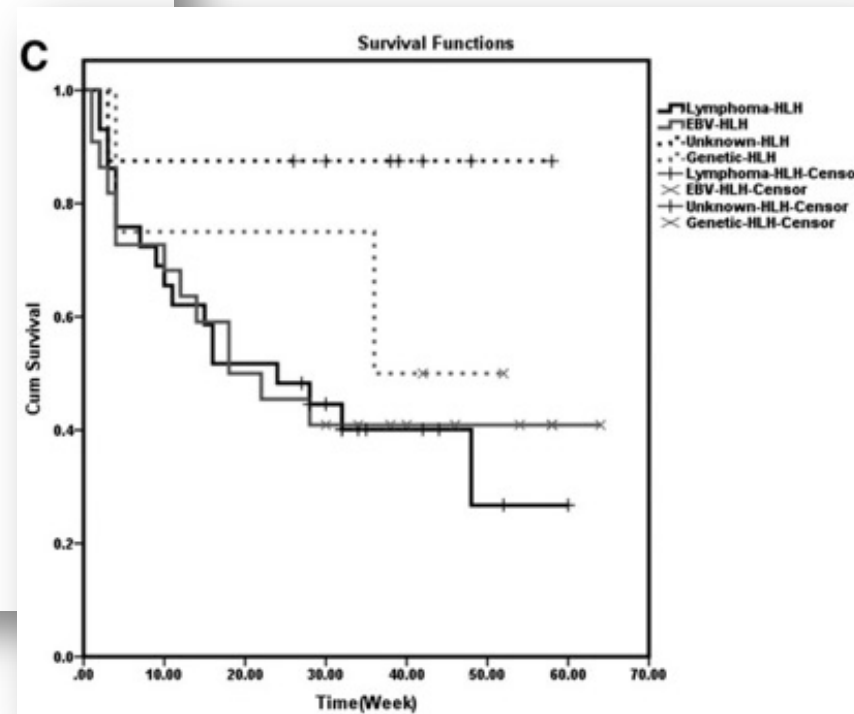
4 pz con fHLH

8 casi con HLH senza apparente malattia associata

Unico studio prospettico nei pazienti adulti con HLH (terapia di salvataggio)



ORR: 76%



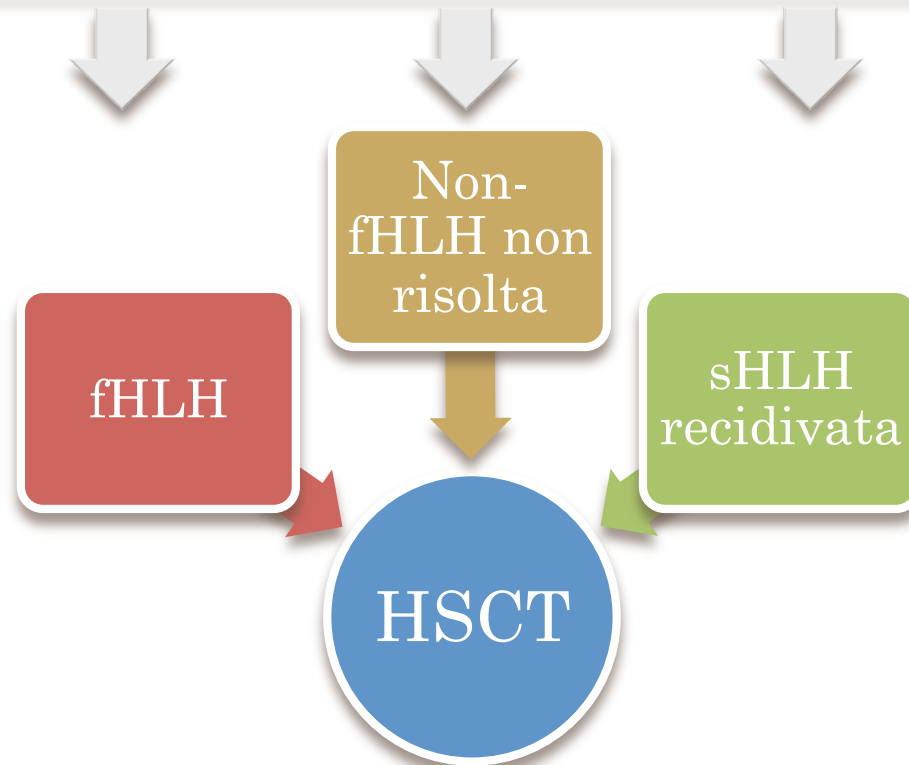
N.B. pazienti cinesi con eziologie differenti dalla popolazione europea/americana

Trapianto allogenico... quando?

Esperienza molto limitata nei pazienti adulti con aHLH

Serie 19 paz, età mediana al trapianto 18 aa; 15/19 RIC; OS 57% (vs 75% nei paz età < 15 aa)

Protocollo HLH-94/04



Opzioni terapeutiche in caso di non risposta/recidiva

Alemtuzumab

22 pazienti trattati con alemtuzumab per HLH refrattaria

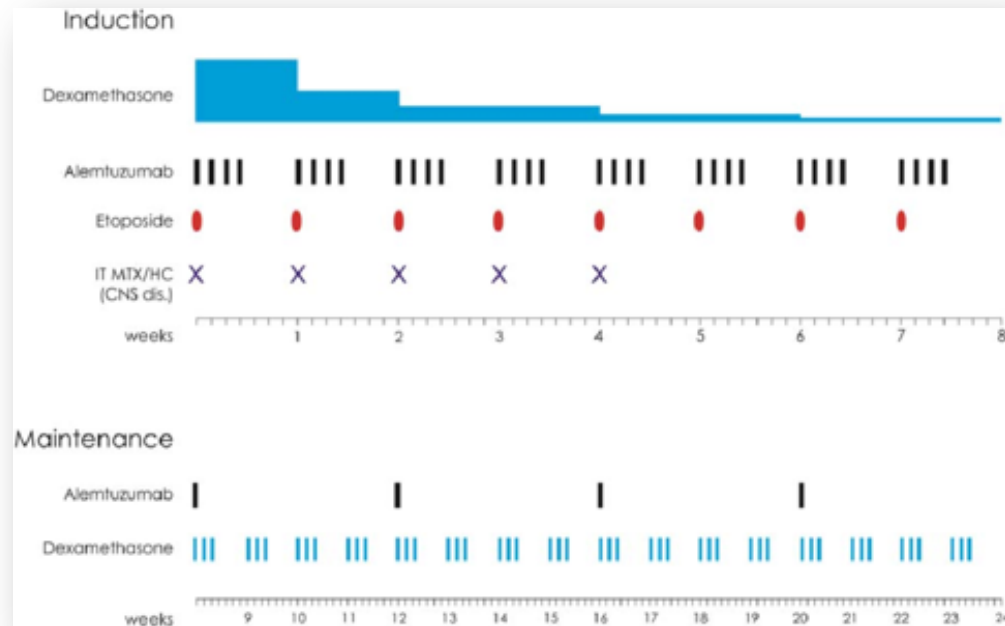
64% miglioramento di due o più parametri HLH

Ruxolitinib

77% dei pazienti refrattari ha potuto accedere al trapianto

Tocilizumab

mAb- anti IFN- γ



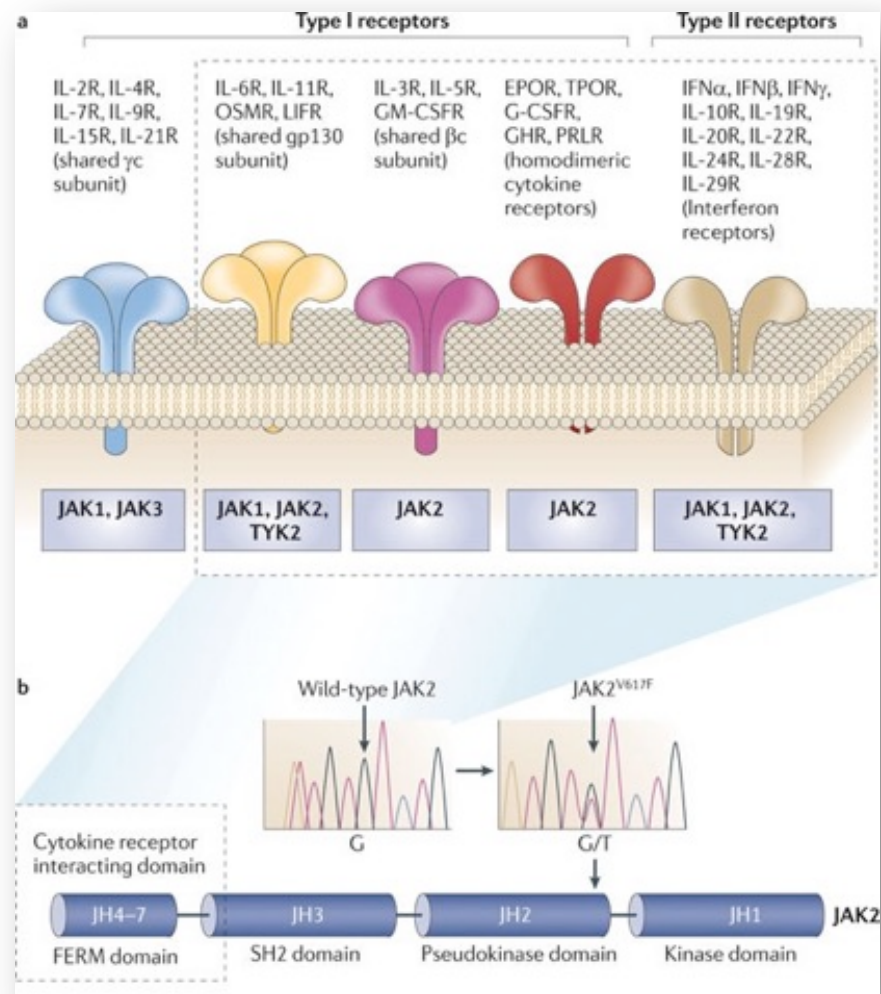
Opzioni terapeutiche in caso di non risposta/recidiva

Alemtuzumab

Ruxolitinib

Tocilizumab

mAb- anti IFN- γ



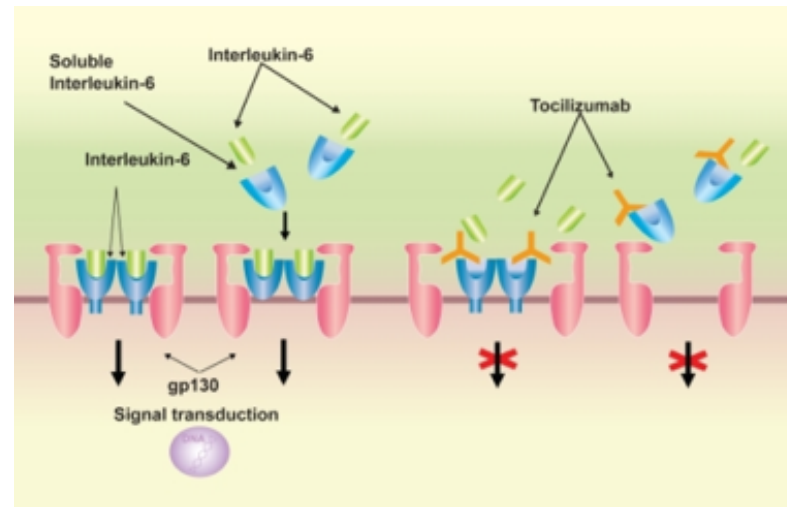
Opzioni terapeutiche in caso di non risposta/recidiva

Alemtuzumab

Ruxolitinib

Tocilizumab

mAb- anti IFN- γ



Recenti evidenze di efficacia nel trattamento della CRS associate a blinatumomab e CAR-T

NCT02007239

HLH-04 + T 8mg/kg ev in pazienti 3mesi-25 aa con HLH e CRS

Endpoint: riduzione IFN- γ

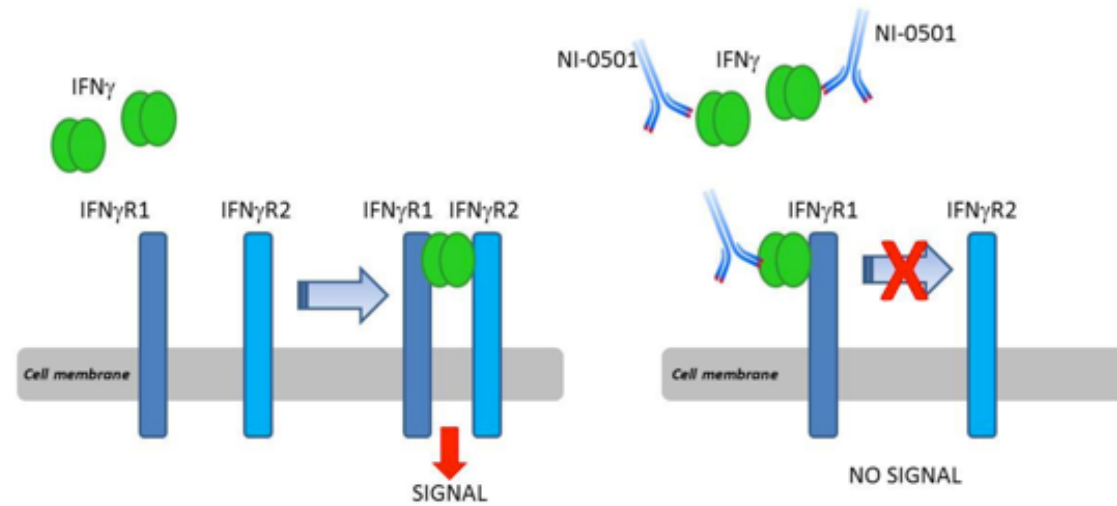
Opzioni terapeutiche in caso di non risposta/recidiva

Alemtuzumab

Ruxolitinib

Tocilizumab

mAb- anti IFN- γ



16 pazienti, fHLH, 14 con fallimento ad HLH-94

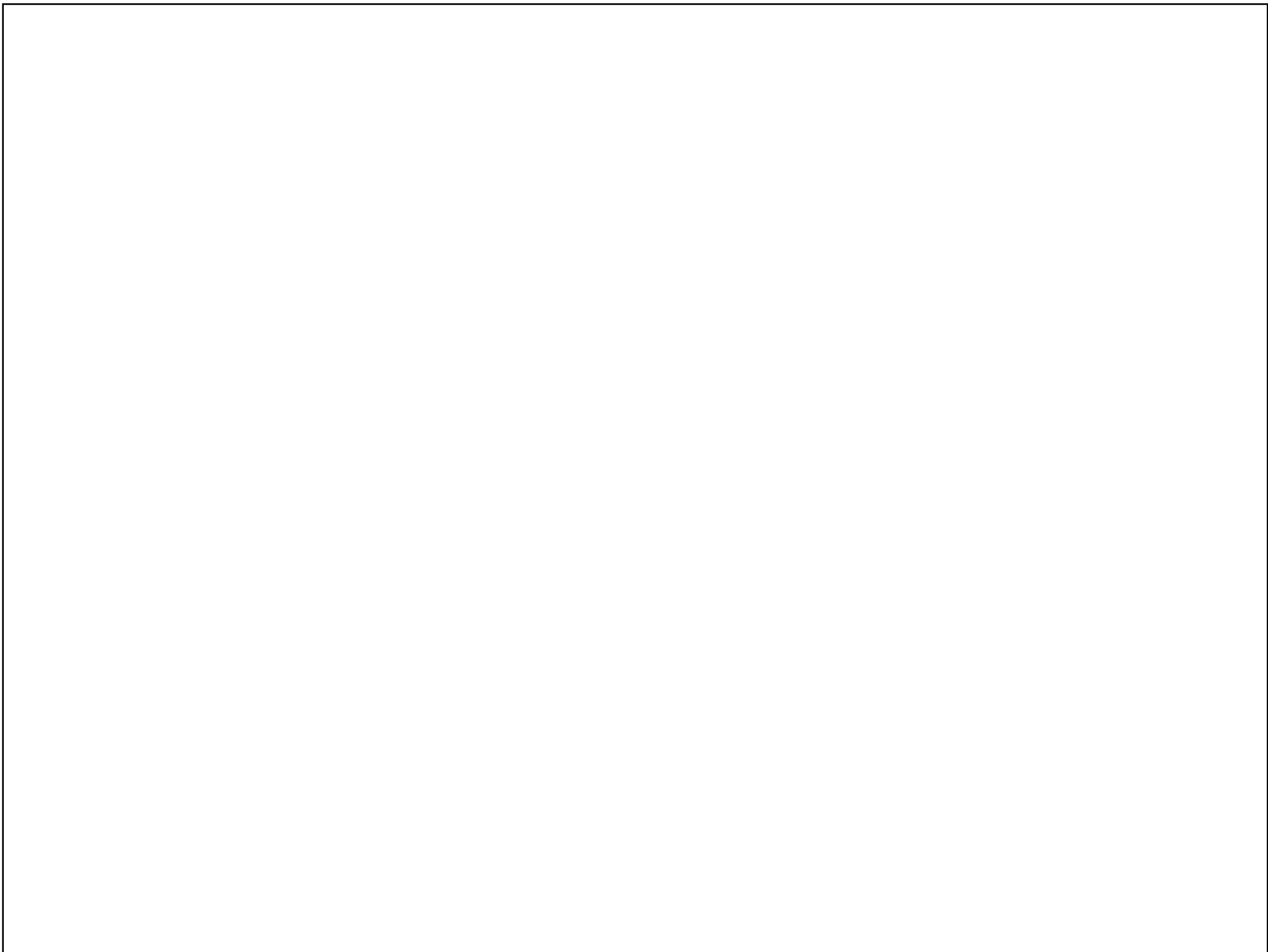
N.B. esclusi MAS e MA-HLH

9 miglioramento parametri HLH-04

11 sottoposti ad HSCT

Conclusioni

- 1) **Un elevato indice di sospetto è la condizione necessaria per giungere alla diagnosi di HLH**
- 2) **Talvolta può risultare estremamente difficile distinguere la HLH da altre sindromi iperinflammatorie**
- 3) **La ferritina glicosilata può rappresentare un valido strumento nel work-up diagnostico**
- 4) **L'etoposide costituisce un cardine del trattamento della HLH**
- 5) **Nuovi farmaci all'orizzonte possono migliorare la prognosi tuttora insoddisfacente.**



Histology and somatic mutations of histiocytoses of group L, C, R, M, and H. (A) L group: Histology of LCH (skin [i-ii] and bone [iii]) and of ECD (perirenal [iv-v]).

