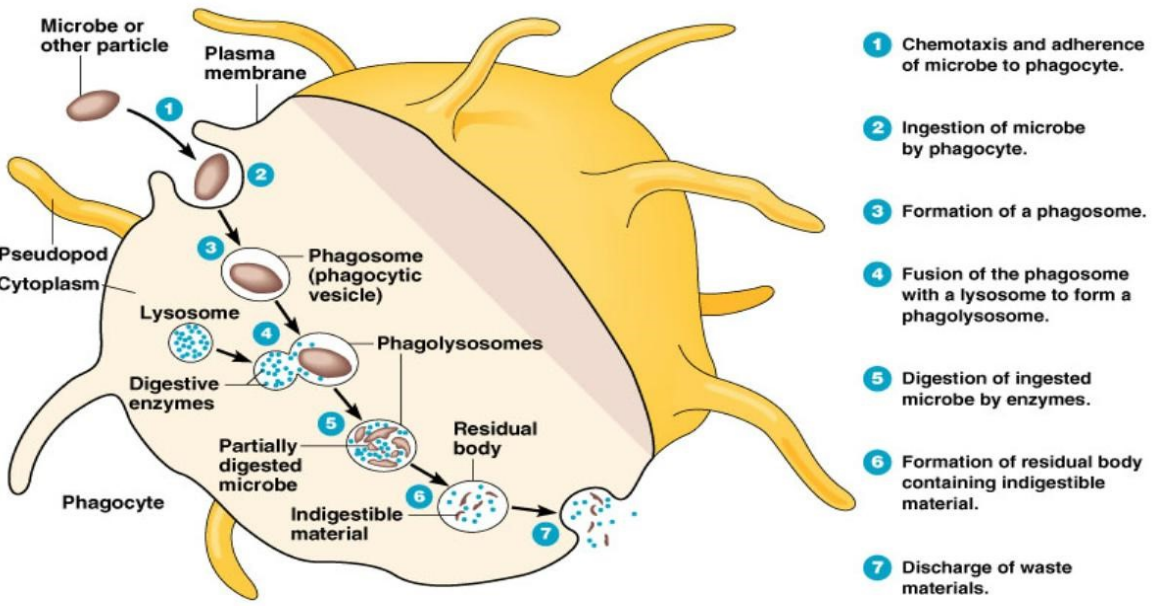
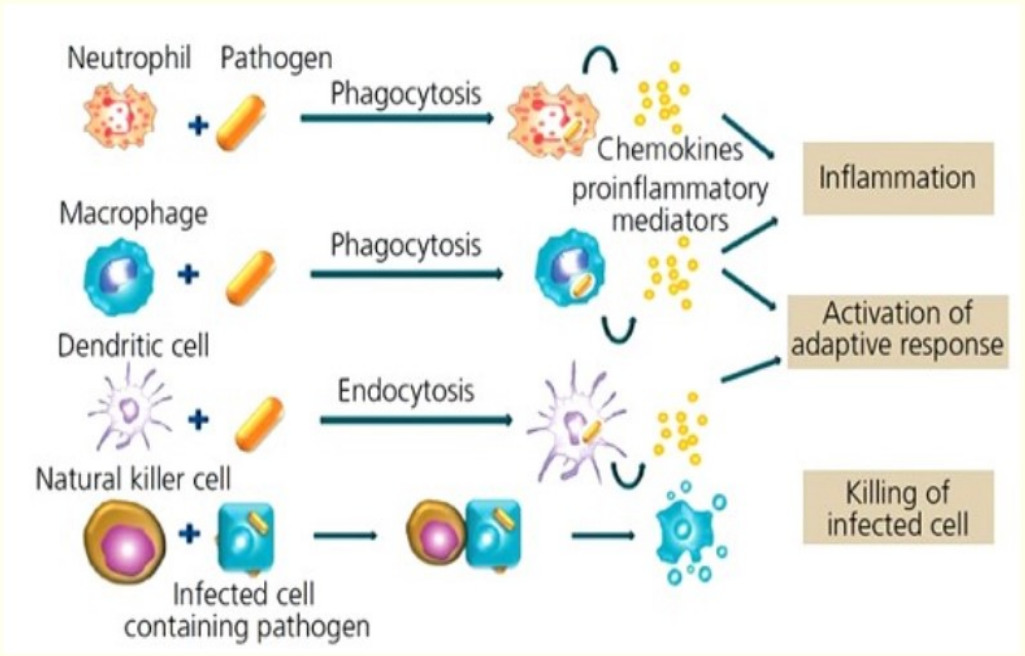


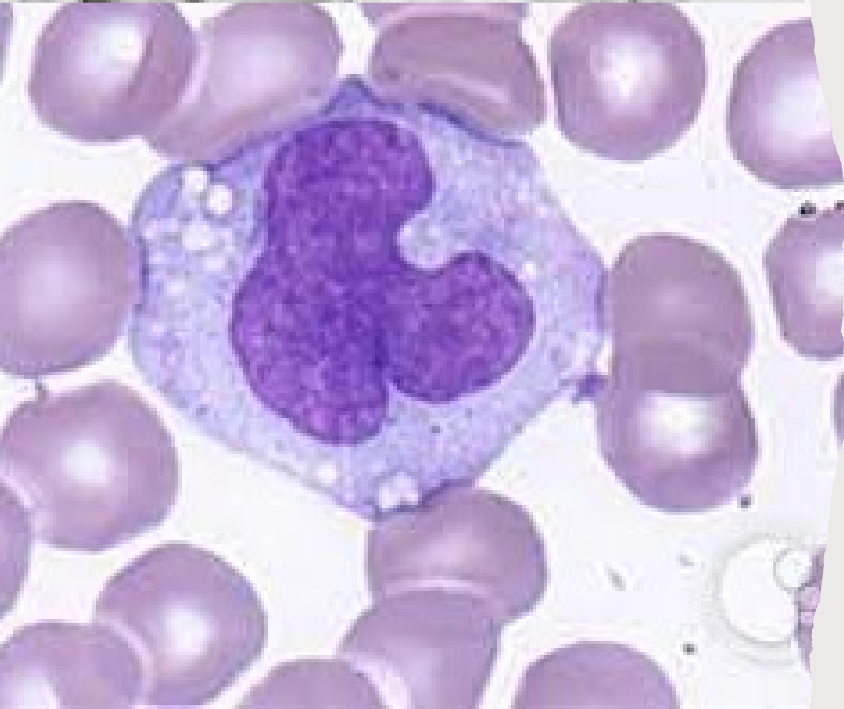
Μονοκύτταρα – Ιστοκυτταρώσεις Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο



(a) Phases of phagocytosis
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Απαρτιωμένη διδασκαλία 2023

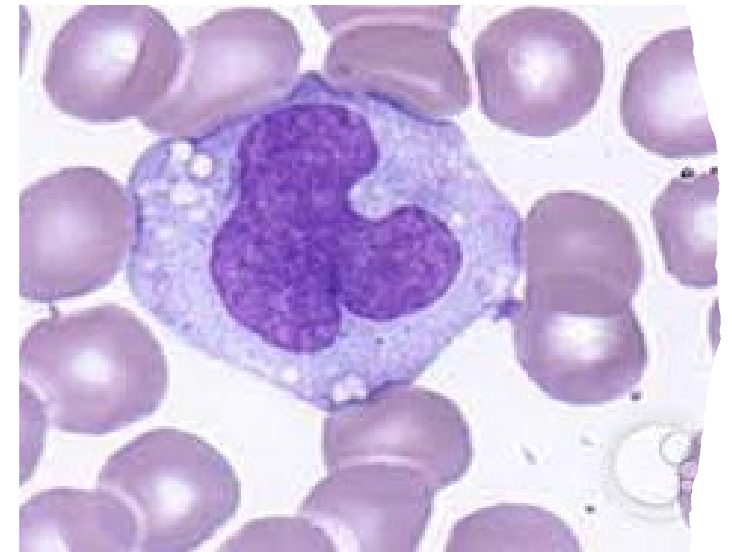
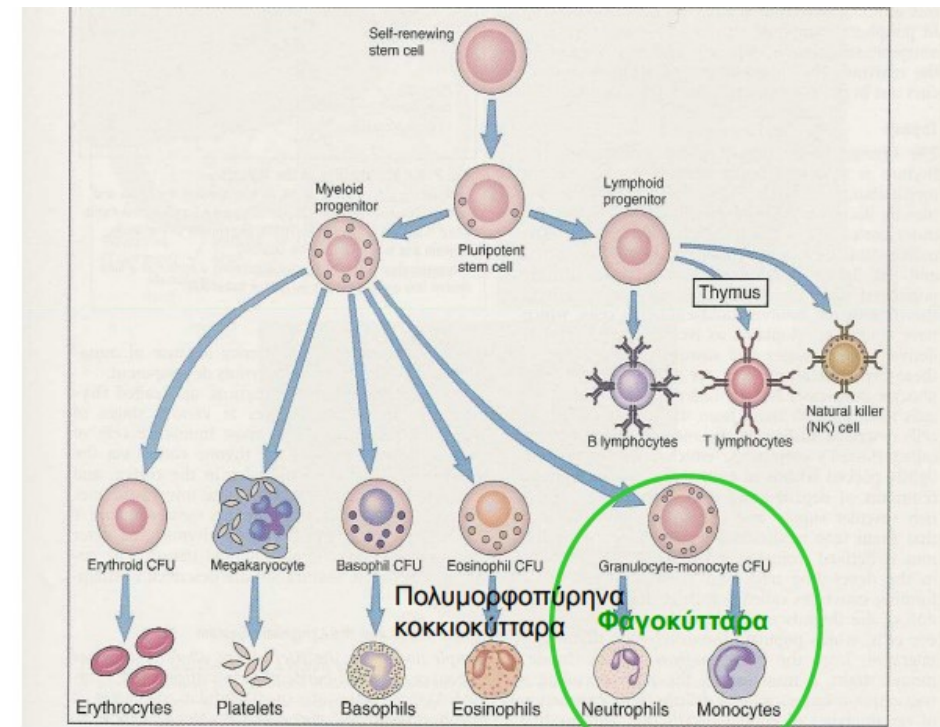
Ιστορική αναδρομή



- Ο Ρώσος ζωολόγος Ίλια Μέτσνικοφ (1845-1916) αναγνώρισε ότι **εξειδικευμένα κύτταρα** εμπλέκονται στην **άμυνα κατά των μικροβιακών λοιμώξεων**.
- Το 1882 παρατήρησε ελεύθερα κινούμενα κύτταρα στις προνύμφες του αστερία. Εισήγαγε μικρά αγκάθια στις προνύμφες. Μετά από λίγες ώρες παρατήρησε ότι τα κινητά κύτταρα είχαν περικυκλώσει τα αγκάθια.
- Ο Μέτσνικοφ μοιράστηκε τις ιδέες του με τον Κάρλ Φρίντριχ Κλάους που πρότεινε το όνομα "**φαγοκύτταρο**" (από τις ελληνικές λέξεις **φάγειν**, που σημαίνει "να φας ή να καταβροχθίσεις" και **κύτος**, που σημαίνει "κοίλο δοχείο").
- Το 1903, ο Almroth Wright ανακάλυψε ότι η φαγοκυττάρωση ενισχύθηκε από συγκεκριμένα αντισώματα που ονόμασε **οψωνίνες** (opsonin), από τα ελληνικά **όψον**, "**επίδεσμος ή νοστιμιά**".
- Στον Μέτσνικοφ απονεμήθηκε (από κοινού με τον Πάουλ Έρλιχ) το **1908 το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής για το έργο του στα φαγοκύτταρα και τη φαγοκυττάρωση**.

Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

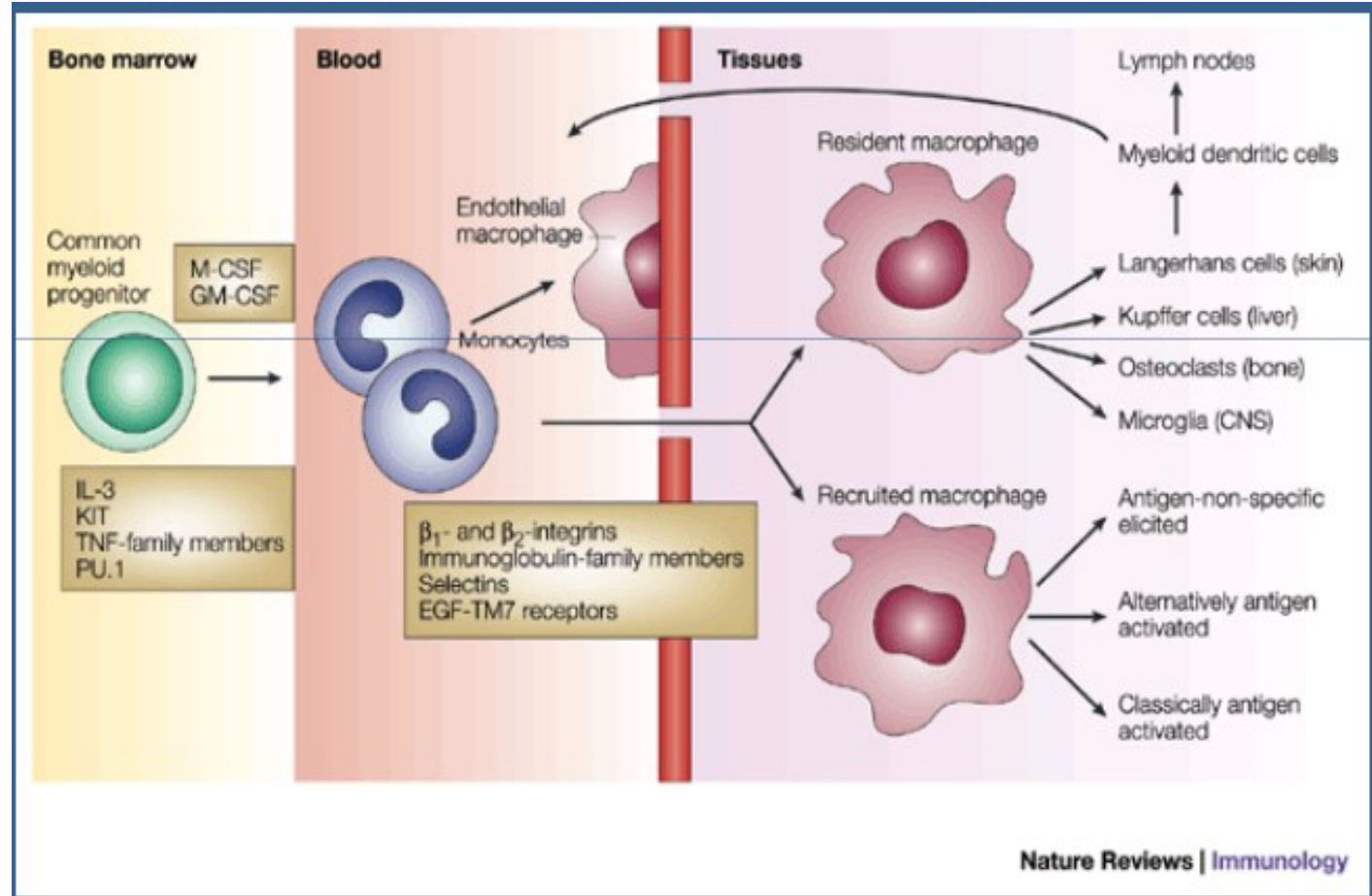
- Τα μονοκύτταρα ανήκουν στα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος, είναι **πρόδρομοι των μακροφάγων**
- μαζί με τα ουδετερόφιλα συνιστούν το σύστημα των **φαγοκυττάρων**
- 3-8% των λευκών αιμοσφαιρίων
- έχουν μέγεθος 12-20 μm
- σχήμα σφαιρικό με πυρήνα νεφροειδή ή σαν πέταλο αλόγου ή ωοειδές με ανώμαλη περίμετρο
- Το κυτταρόπλασμα είναι ελαφρώς βασεόφιλο και χρωματίζεται γκριζοκύανο



Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

- Τα μονοκύτταρα έχουν μικρό ρόλο στο περιφερικό αίμα. Ο χρόνος ζωής τους στην αιματική κυκλοφορία είναι 1-4 ημέρες.
- Απαντούν χημειοτακτικά στην παρουσία νεκρωμένου υλικού, φλεγμονής και εισβολέων-μικροοργανισμών.
- Στις περιπτώσεις αυτές εγκαταλείπουν το αίμα και μεταναστεύουν στους ιστούς, διαφοροποιούμενα σε ιστικά μακροφάγα.

- στους ιστούς → ιστικά μακροφάγα
- στο ήπαρ → κύτταρα Kupffer
- πνεύμονες → κυψελιδικά μακροφάγα
- οστό → οστεοκλάστες
- ΚΝΣ → μικρογλοιακά κύτταρα
- ελεύθερα μακροφάγα → αρθρικό, πλευρικό και περιτοναϊκό υγρό



Μακροφάγα - Λειτουργία

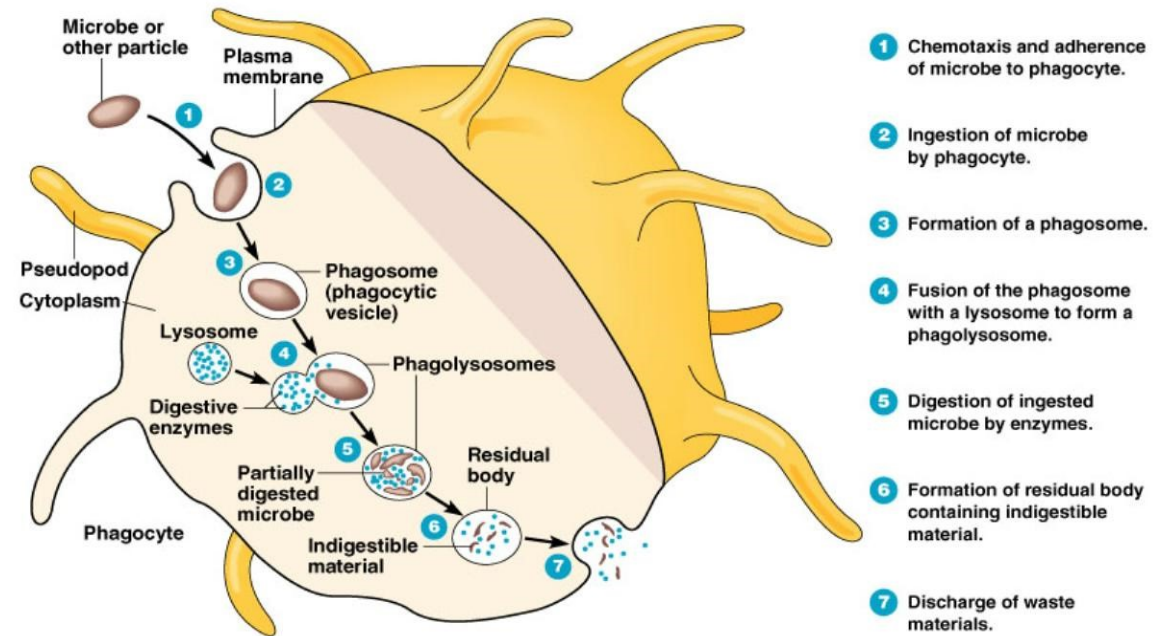
- Τα **μακροφάγα αναγνωρίζουν, ενδοκυτταρώνουν και καταστρέφουν** οτιδήποτε δεν έχει, στην επιφάνειά του, πρωτεΐνες που είναι ειδικές **για υγιή κύτταρα του σώματος**, συμπεριλαμβανομένων καρκινικών κυττάρων, μικροβίων, κυτταρικών υπολειμμάτων, ξένων ουσιών, κ.λπ. Η διαδικασία ονομάζεται φαγοκυττάρωση.
- Αυτά τα μεγάλα φαγοκύτταρα βρίσκονται ουσιαστικά σε όλους τους ιστούς. Εκτός από τη φαγοκυττάρωση, παίζουν κρίσιμο ρόλο στην **έμφυτη ανοσία** και στην **επίκτητη ανοσία** στρατολογώντας άλλα ανοσοκύτταρα όπως τα λεμφοκύτταρα. Δρουν ως **παρουσιαστές αντιγόνου στα T κύτταρα**.
- Στον άνθρωπο, τα δυσλειτουργικά μακροφάγα προκαλούν σοβαρές ασθένειες όπως η **χρόνια κοκκιωματώδης νόσος** που καταλήγουν σε **συχνές λοιμώξεις**.
- Τα **μακροφάγα που ενθαρρύνουν τη φλεγμονή ονομάζονται μακροφάγα M1**, ενώ αυτά που **μειώνουν τη φλεγμονή και ενθαρρύνουν την επισκευή των ιστών ονομάζονται μακροφάγα M2**.
- Αυτή η διαφορά οφείλεται στον μεταβολισμό τους. Τα μακροφάγα M1 μεταβολίζουν την αργινίνη στο «φονικό» μόριο νιτρικό οξύ, ενώ τα μακροφάγα M2 έχουν τη μοναδική ικανότητα να μεταβολίζουν την αργινίνη στο «επιδιορθωτικό» μόριο ορνιθίνη.
- Ειδικοί δείκτες κυτταρομετρία ροής ή ανοσοϊστοχημικές χρώσεις καθώς εκφράζουν ειδικές πρωτεΐνες όπως οι **CD14, CD40, CD11b, CD64, λυσοζύμη M, MAC-1 /MAC-3 και CD68**.

Λειτουργίες μακροφάγου

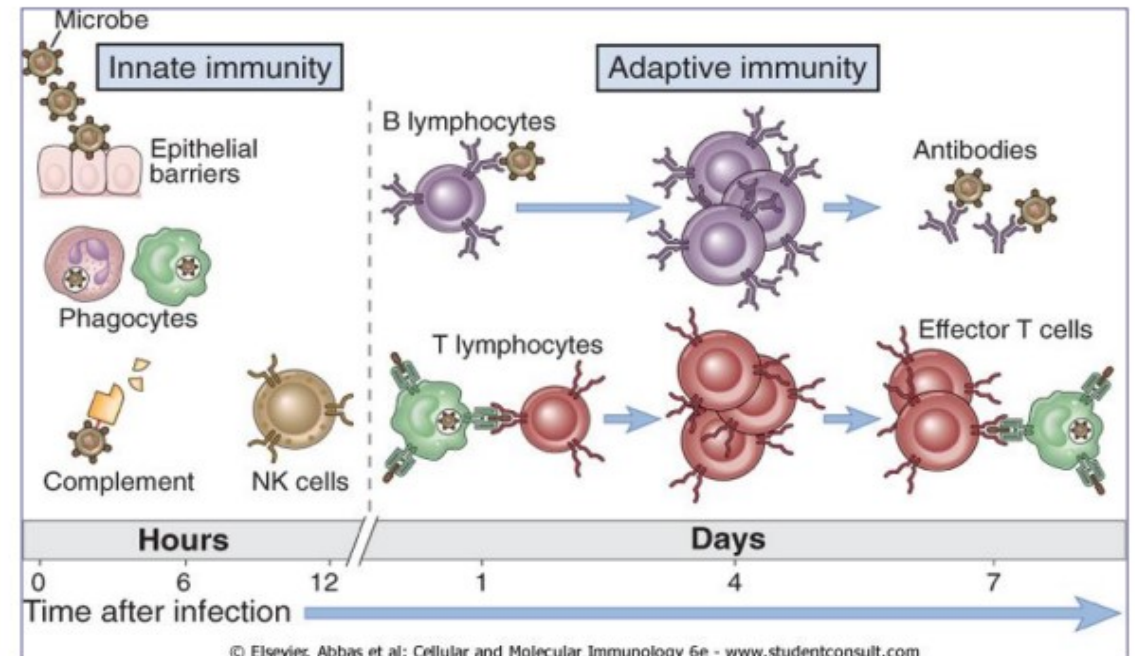
- **Φαγοκυττάρωση** (εξαίρεση: *Mycobacterium tuberculosis*, *salmonella typhie*)
- **Ρόλος στην επίκτητη ανοσία: παρουσίαση αντιγόνου** γίνεται με την ενσωμάτωσή του στην κυτταρική μεμβράνη και την εμφάνιση συνδεδεμένη με ένα μόριο MHC κατηγορίας II (MHCII), υποδεικνύοντας σε άλλα λευκά αιμοσφαίρια ότι το μακροφάγο δεν είναι παθογόνο, παρά το γεγονός ότι έχει αντιγόνα στην επιφάνειά του.
- **Ρόλος στην ομοιόσταση των ιστών**

Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

- Τα μακροφάγα **εγκολπώνουν και αδρανοποιούν** ιστικά υπολείμματα και ξένο υλικό.
- Τα μακροφάγα **παρουσιάζουν το αντιγόνο** στα ανοσοικανά κύτταρα με σκοπό την οριστική καταστροφή του. Εκφράζουν **μόρια τάξεως II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC)** στην επιφάνειά τους.
- Παρουσιάζουν τεμάχια αυτού του υλικού **στα T λεμφοκύτταρα**.
- Ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών που ενισχύουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων και τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων.

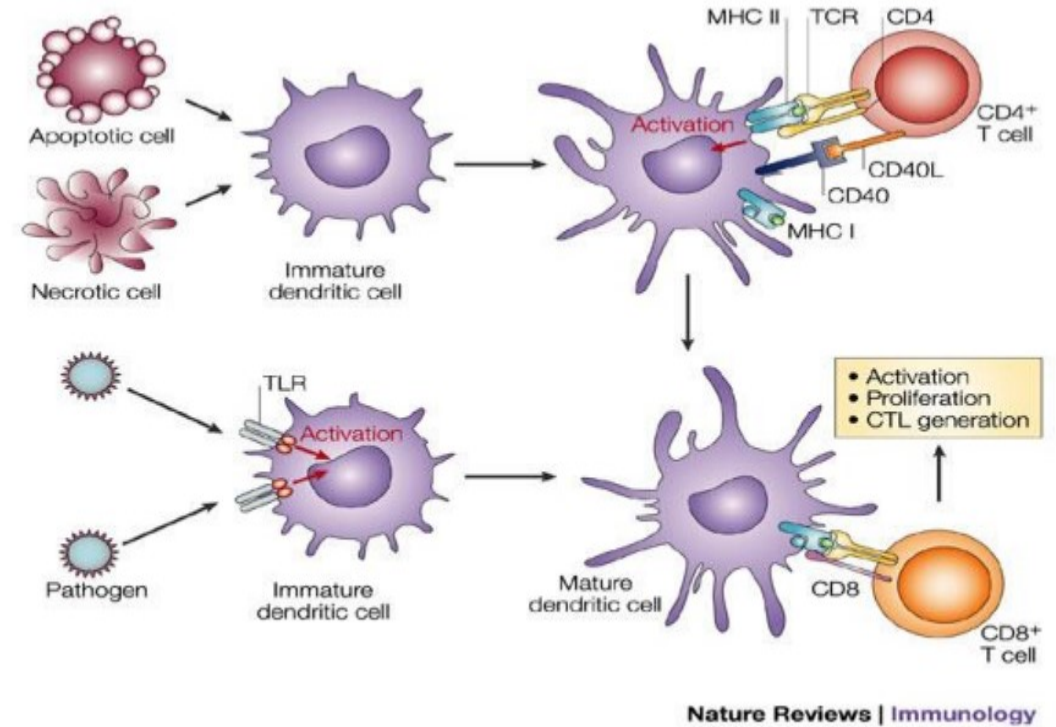


(a) Phases of phagocytosis



Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

- Τα **μακροφάγα** μαζί με τα **δενδριτικά κύτταρα** αποτελούν τα «ειδικά» **αντιγονοπαρουσιαστικά κυττάρια**
- «παρουσίαση αντιγόνου» → ενσωμάτωση του αντιγόνου μέσα στο αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο → την αποδόμησή του σε πεπτίδια και τη σύνδεση αυτών με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I ή II, έκφραση αυτών των συμπλεγμάτων στην επιφάνεια του κυττάρου για να αναγνωριστεί από τα T-λεμφοκύτταρα
- IL-12 ενεργοποιεί τα CD4 + κύτταρα → Th1 φαινότυπο
- αυξάνει την κυτταρολυτική δράση των CD8 - T-λεμφοκυττάρων εκφράζοντας στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων συνδιεγερτικά μόρια τα οποία συμβάλλουν στην αμεσότερη επαφή των T κυττάρων μεταξύ τους και στη μετάδοση ενός επικουρικού σήματος ενεργοποίησης.

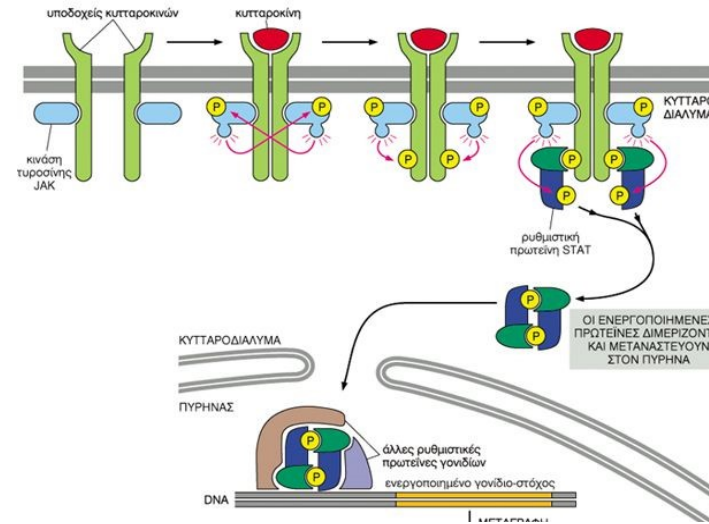


Κυτταροκίνες

- Οι κυτταροκίνες, είναι μικρά μόρια πρωτεϊνικής φύσης που εκκρίνονται από ένα κύτταρο και επηρεάζουν τη λειτουργία των άλλων ή ακόμα και των ίδιων από τα οποία παρήχθησαν
- Ρυθμίζουν τα ενδοκυτταρικά μηνύματα για τη συντονισμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των κυτταροκινών γίνεται συνήθως με **ομο- ή ετεροδιμερισμό των πολυπεπτιδικών αλυσίδων του υποδοχέα** και την άμεση ενεργοποίηση **πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης ή/και θρεονίνης**, που ανήκουν στην οικογένεια **JAK's (Janus Kinases) ή MAP κινασών**
- Οι κινάσες αυτές στη συνέχεια **φωσφορυλιώνουν ενδοκυττάριας περιοχές του υποδοχέα** και επιστρατεύουν πρωτεΐνες της **οικογένειας STAT** (Signal Transducers and Activators of Transcription)
- Οι STAT πρωτεΐνες κατόπιν φωσφορυλιώνονται → ενεργοποιούνται όπου και μεταναστεύουν στον πυρήνα όπου **ρυθμίζουν την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων**

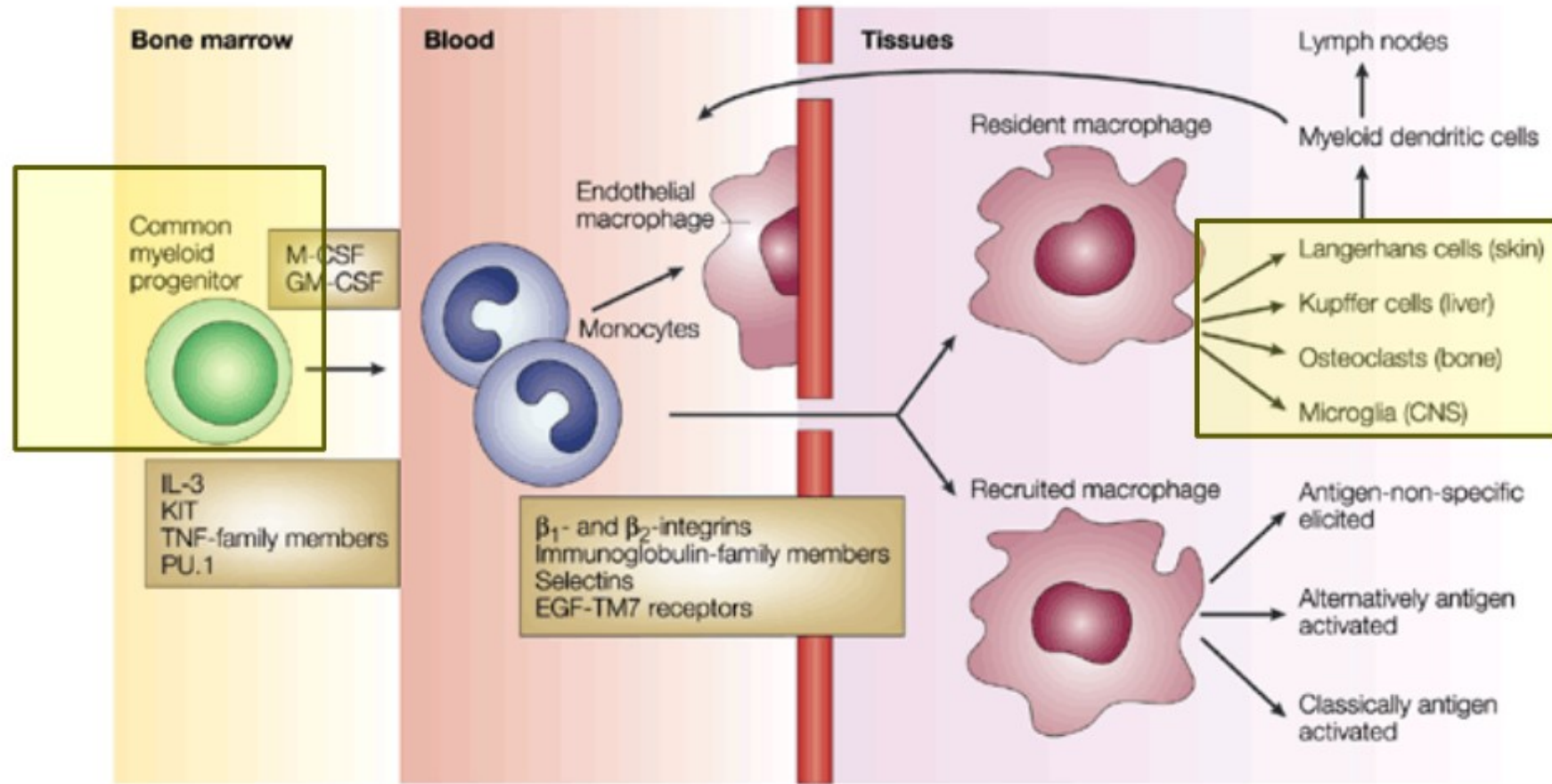
Συστήματα μεταβίβασης σήματος

Το σηματοδοτικό μονοπάτι των κυτταροκινών JAK/STAT



Κυτταροκίνη	Παράγεται από:	Επίδραση σε άλλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος
IL-1	Μακροφάγα & T-λεμφοκύτταρα	Ενεργοποίηση B-λεμφοκυττάρων
IL-6	Μακροφάγα & T-λεμφοκύτταρα	Πολλαπλασιασμός B-λεμφοκυττάρων
IL-8	Μακροφάγα & μονοκύτταρα	Χημειοταξία
IL-12	Μακροφάγα & μονοκύτταρα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
IL-15	Μακροφάγα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
IL-17	T-λεμφοκύτταρα	Ενεργοποίηση μακροφάγων
IL-18	Μακροφάγα	Ενεργοποίηση NK-κυττάρων
TNF-α	Μακροφάγα & T-λεμφοκύτταρα	Χημειοταξία

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ - ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ LANGERHANS



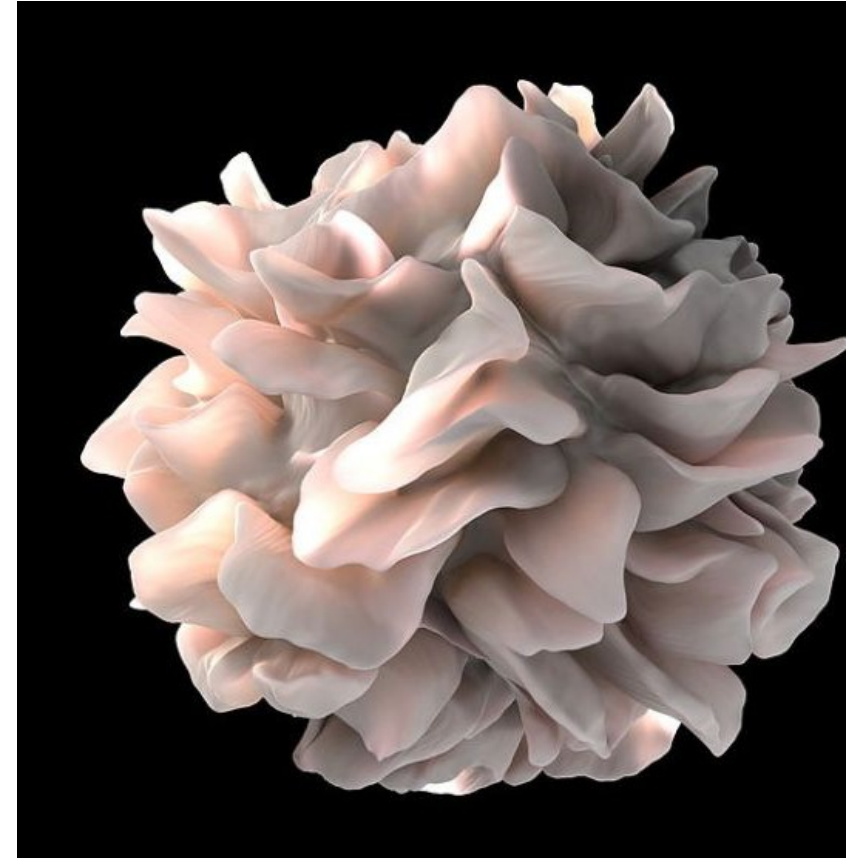
What are Macrophages...

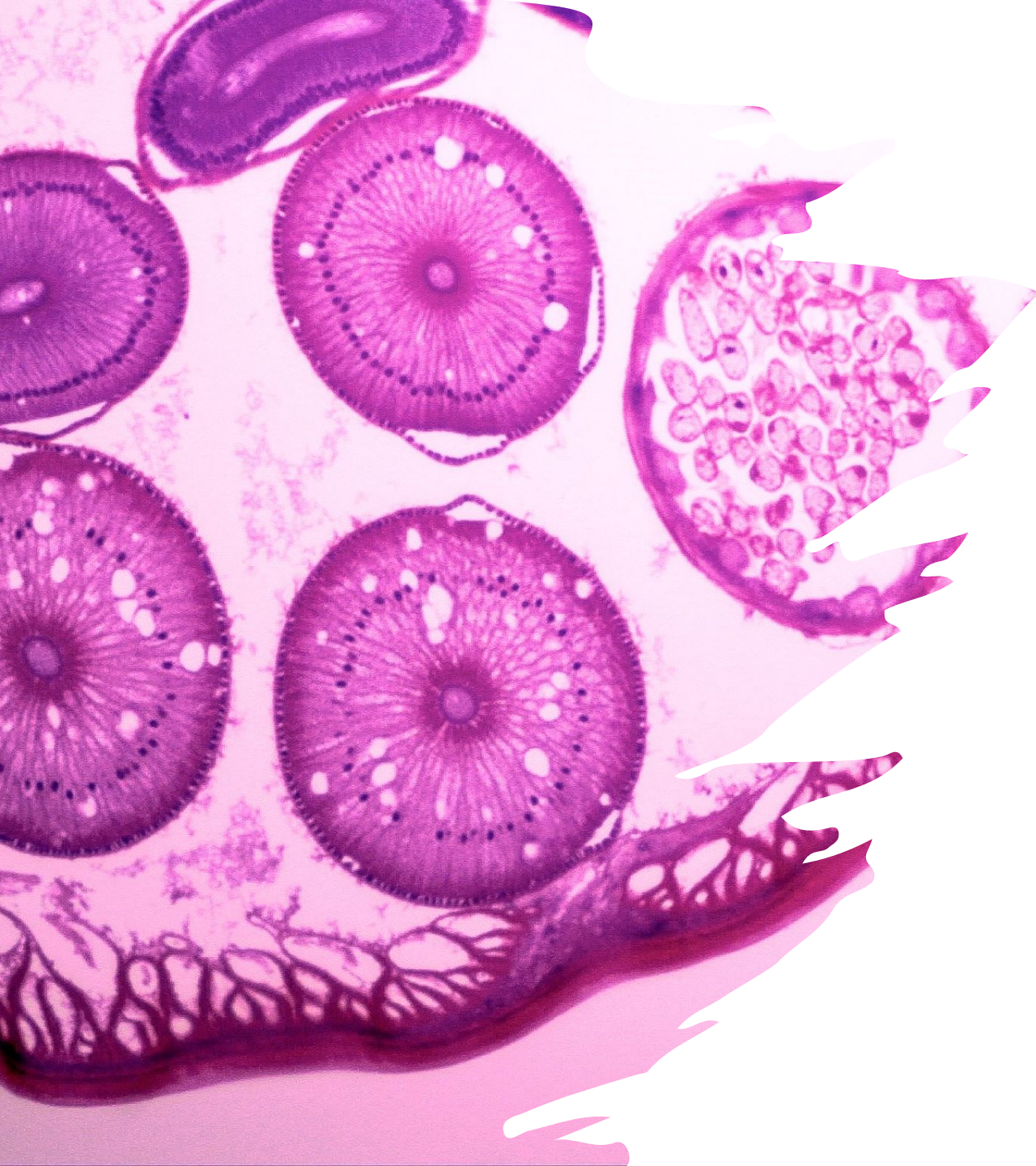


- Macrophages are mononuclear cells responsible for **cleaning up wastes and removing pathogens while activating the cells of the adaptive immune system by mediating inflammatory responses.**
- Monocytes are the circulating cells that give rise to **macrophages by moving into tissues.** The structure and function of macrophages vary depending on the type of tissue they used to reside in. Their specialization to the tissue gives heterogeneity to the macrophage pool, enabling them to destroy **different types of pathogens in different types of tissues.**
- These cells **secrete cytokines including IL-1, IL-6, and TNF-alpha to initiate inflammation.** The levels of cytokines produced by macrophages with different tissue origin also vary.
- In addition to cytokines, **macrophages produce nitric oxide,** a reactive oxygen species to kill phagocytosed pathogens.

What are Dendritic Cells....

- **Dendritic cells are another type of phagocytes** responsible for the immunity of the **outer surface of the body including the skin and gastrointestinal tract.**
- One of the main characteristic features of dendritic cells is the presence of large cytoplasmic veils called dendrites.
- The activation of the dendritic cells mainly occurs through the inflammatory cytokines secreted by macrophages.
- Once activated by a particular inflammatory stimulus, dendritic cells cannot take up a second stimulus and they become efficient antigen-processing cells.
- The activated dendritic cells migrate to the T cell areas in the secondary lymphoid organs to present the processed antigens to the naive T cells.
- More significantly, after achieving the effector function, dendritic cells undergo terminal differentiation and die via apoptosis.





Similarities Between Macrophages and Dendritic Cells

- Macrophages and dendritic cells are two main types of **antigen-presenting cells**.
- They **destroy pathogens through phagocytosis** and **present pathogen-related antigens** to the cells in the adaptive immune system.
- Both are involved in the **activation of naive B cells**.
- Both perform their functions inside tissues.
- Their recognition of the pathogens occurs through germline-encoded pattern-recognition receptors (PRRs).



Difference Between Macrophages and Dendritic Cells

- **Macrophages** refer to a type of white blood cells that surround and kill microorganisms, remove dead cells, and stimulate the activity of other immune system cells.
- **Dendritic cells** refer to a special type of immune cells that boost immune responses by showing antigens on its surface to other cells of the immune system.
- There is also a **difference** between macrophages and dendritic cells based on their location. **Macrophages** occur in the **stationary form** in tissues or as a **mobile white blood cell**, especially at **sites of infection** while **dendritic cells** occur in **tissues, such as the skin**.



Difference Between Macrophages and Dendritic Cells

Functional Significance

- Another difference between macrophages and dendritic cells is that **macrophages initiate the inflammatory process** in tissues while **dendritic cells activate upon inflammatory signals**.

Death After Activation

- **Macrophages do not die after achieving their effector function** while **dendritic cells die after achieving their effector function**.
- Macrophages are a type of phagocytes that kill microorganisms and mediate an inflammatory response while dendritic cells activate upon the inflammatory signals to become antigen presenting cells. Both macrophages and dendritic cells occur inside tissues. The main difference between macrophages and dendritic cells is the type of immune response they generate.

MACROPHAGES VERSUS DENDRITIC CELLS

MACROPHAGES

A type of white blood cells that surround and kill microorganisms, remove dead cells, and stimulate the activity of other immune system cells

Occur in the stationary form in tissues or as a mobile white blood cell, especially at sites of infection

Initiate inflammatory process in tissues

Do not die after achieving their effector function

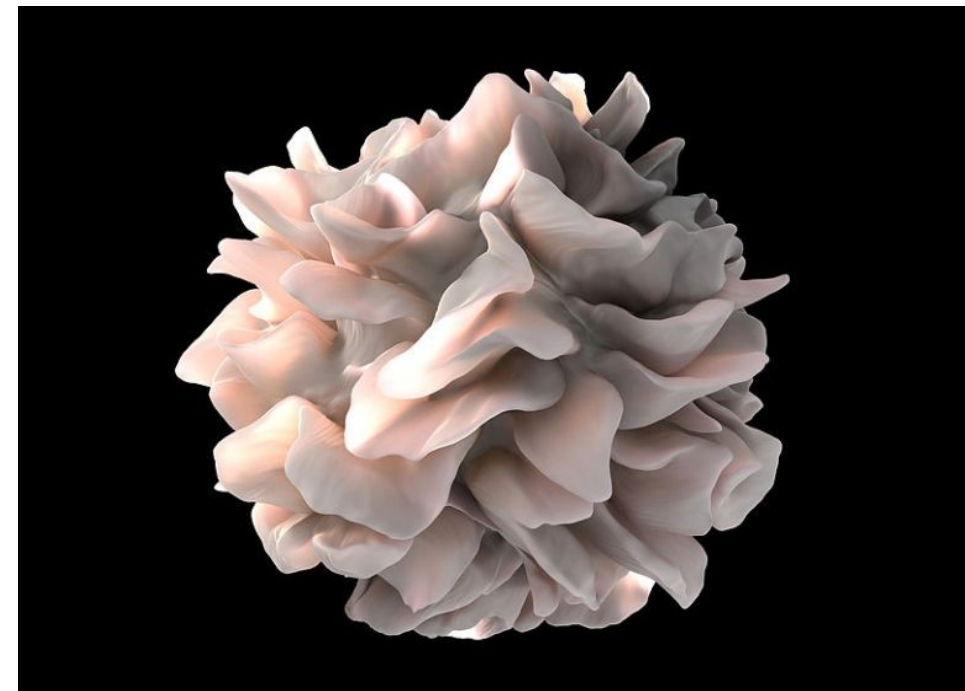
DENDRITIC CELLS

A special type of immune cells that boost immune responses by showing antigens on its surface to other cells of the immune system

Occur in tissues, such as the skin

Activate upon inflammatory signals

Die after achieving their effector function



Ιστιοκυτταρώσεις

Οι Ιστιοκυτταρώσεις είναι σπάνιες νόσοι που προσβάλλουν κυρίως παιδιά αλλά και ενήλικες.

Η ασθένεια πρωτοπεριγράφηκε το 1868 από τον Paul Langerhans (1847-1888) και ουσιαστικά προκαλείται από την υπερβολική συγκέντρωση ιστιοκυττάρων

Αποτελούν σύνολο νοσημάτων

Μπορεί να προσβάλλουν ένα όργανο (μονοσυστηματική νόσος) ή περισσότερων του ενός οργάνου (πολυσυστηματική νόσος)

Κοινός παρανομαστής: πολλαπλασιασμός και η συνάθροιση δενδριτικών ή και μακροφάγων κυττάρων στα σημεία των βλαβών

Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

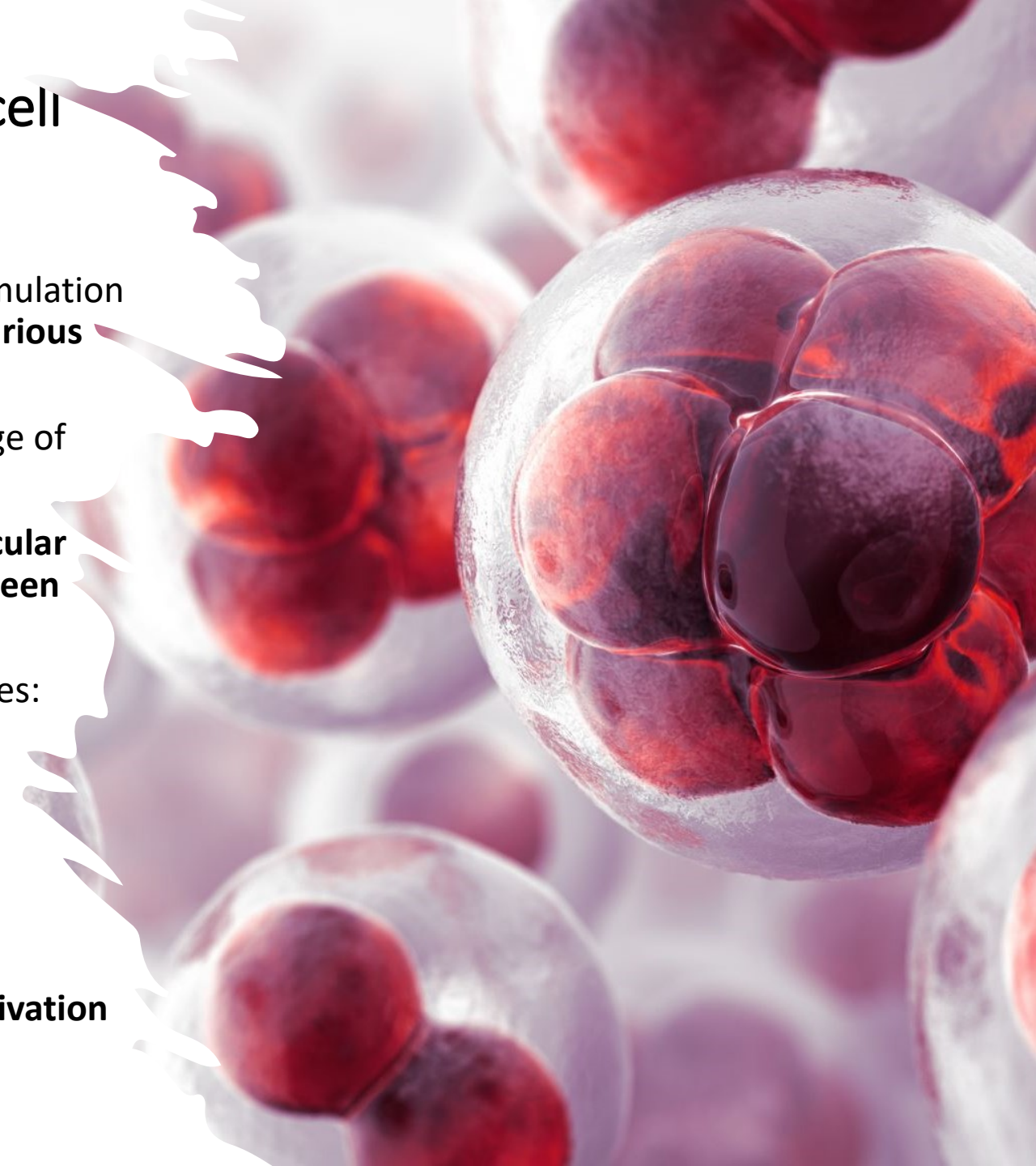
The histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of **macrophage, dendritic cell, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults.**

>100 different subtypes have been described, with a wide range of clinical **manifestations, presentations, and histologies.**

A number of new findings regarding the **cellular origins, molecular pathology, and clinical features of histiocytic disorders have been identified.**

This revised classification system consists of 5 groups of diseases:

- (1) Langerhans-related,**
- (2) cutaneous and mucocutaneous,**
- (3) malignant histiocytoses**
- (4) Rosai-Dorfman disease and**
- (5) hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome.**



June 2, 2016

The histiocytoses: as easy as ABC (or LCMRH)

John L. Frater WASHINGTON UNIVERSITY IN ST. LOUIS

Group	Entities
L	Langerhans cell histiocytosis (LCH) Indeterminate cell histiocytosis Erdheim-Chester disease (ECD) Mixed ECD and LCH
C	Cutaneous non-LCH histiocytoses Cutaneous non-LCH histiocytoses with a major systemic component
M	Primary malignant histiocytosis Secondary malignant histiocytosis
R	Familial Rosai-Dorfman disease (RDD) Classical (nodal) RDD Extranodal RDD Neoplasia-associated RDD Immune disease-associated RDD Other non-C, non-L, non-M, and non-H histiocytoses
H	Primary HLH: Mendelian-inherited conditions leading to HLH Secondary HLH (apparently non-Mendelian HLH) HLH of unknown/uncertain origin

Ιστιοκυτταρώσεις

Dendritic Cell Disorders

The most common disease in this group is Langerhans cell histiocytosis (LCH). Also included in this group are more rare diseases, pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), juvenile xanthogranuloma (JXG) and Erdheim-Chester Disease (ECD).

Macrophage Cell Disorders

This group includes primarily hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and Rosai-Dorfman Disease (RDD).

Malignant Cell Disorders

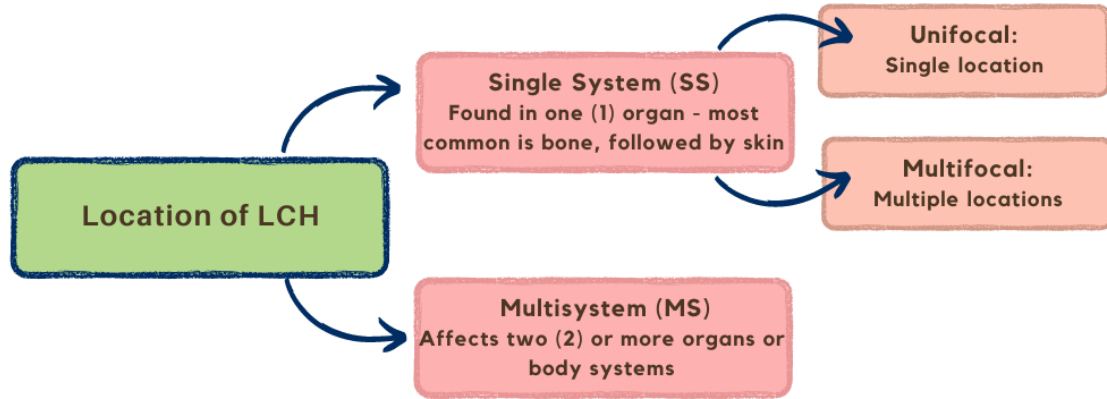
This group includes certain kinds of leukemia and malignant tumors.

Χαρακτηριστικά των συχνότερων νοσημάτων

TABLE I. Classification of Three Most Common Histiocytic Disorders

Histiocytic disorder	Cell type	Reported mutations	Molecular markers
Langerhans cell histiocytosis (LCH)	Dendritic cells	Yes (50–57%) <i>BRAF-V600E</i>	CD207++ CD1a++ S100++
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	Macrophages CD8+ T-lymphocytes Natural killer-cells	<i>PRF1</i> <i>UNC13D</i> <i>STX11</i> <i>STXBP2</i>	CD163+++ S100+/- CD1a-
Rosai Dorfman disease (RDD)	Macrophages	No	CD14+, HLA-DR+ CD68++, CD163+ S100+, fascin+ CD1a- CD207-

Ιστιοκυτταρώσεις



LCH can occur in a single system meaning one (1) organ only, or in multiple systems, affecting two (2) or more organs or body systems, for example impacting both skin and bone, or bone and lung.

Single System LCH can be unifocal, meaning it is found in one organ in one location (i.e. on the spine only), or it can be multifocal, meaning it is found in multiple locations (i.e. on the spine and the skull bone).

Involved System, Risk	Involved Organ/Response
Single system, unifocal or localized	1 lesion in 1 organ
Single system <ul style="list-style-type: none"> • Multifocal • Special site 	≥ 2 lesions in 1 organ or in a special site ^a
Multisystem, low risk	≥ 2 organs involved without risk-organ ^b involvement
Multisystem, high risk	Any risk-organ ^b involvement
Multisystem, very high risk	Risk-organ involvement and lack of response to 6 weeks of standard treatment

^a Special sites are intracranial soft-tissue extension or vertebral lesions with intraspinal soft-tissue extension.

^b Risk organs are the liver, spleen, and hematopoietic system.

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Μονοσυστηματική LCH (Single System, SS-LCH):

- ένα όργανο ή σύστημα (μονοεστιακή ή πολυεστιακή)

- **οστό μονήρης βλάβη ή πολυεστιακές βλάβες**
- **δέρμα**
- **λεμφαδένες**
- **υποθάλαμο / υπόφυση / ΚΝΣ**
- **πνεύμονες (πνευμονική Langerhans ιστοκυττάρωση)**
- **άλλο (π.χ. θυροειδής)**

Πολυσυστηματική LCH (Multisystem, MS-LCH)

- δύο ή περισσότερα όργανα ή συστήματα

- **συμμετοχή 'risk organs' (σπλήνας, ήπαρ, ΚΝΣ, αιμοποιητικό σύστημα)**
- **χωρίς συμμετοχή 'risk organs'**

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Ιστορική αναδρομή:

. Ηωσινόφιλο Κοκκίωμα (60-80%)

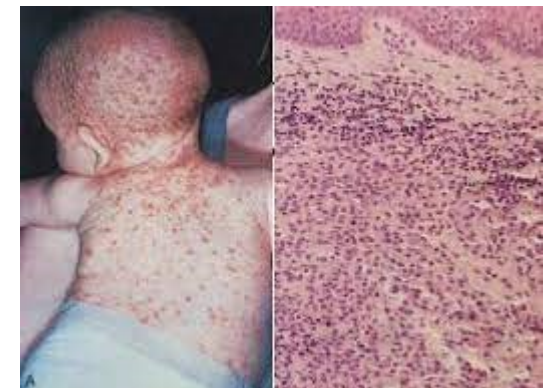
- είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος
- **μονήρης οστική λυτική βλάβη** (κρανίο, ΣΣ, λεκάνη) ή μάζα μαλακών μορίων
- χωρίς εξωσκελετική συμμετοχή (ΔΔ από άλλες μορφές LCH)
- θεραπεία: τοπική εξαίρεση / AKT, αυτόματη υποχώρηση

. Hand-Schuller-Christian (15-40%) Συστηματική νόσος

- κυρίως σε παιδιά 2-10 ετών
- κλασική τριάδα οστικές λυτικές αλλοιώσεις, άποιος διαβήτης, εξόφθαλμος

. Νόσος Letterer-Siwe (10%) Βαρύτερη μορφή 50% 5 ετης επιβίωση

- παιδιά < 2 ετών
- είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος
- δερματικό εξάνθημα
- συστηματική προσβολή ήπατος, σπληνός, πνευμόνων



Symptoms, Causes, and Recommended Clinical Tests for Common Extraskeletal Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis

Symptom	Cause	Recommended Clinical Tests
Thirst, polyuria	Diabetes insipidus (pituitary involvement)	Head MRI, urine and plasma osmolality, water deprivation testing
Decreased energy, weight gain, lethargy, cold intolerance	Hypothyroidism (thyroid or hypopituitary axial involvement)	TSH, free T4, head MRI
Lethargy, pallor, history of bleeding disorders, tachycardia	Pancytopenia, anemia, (marrow infiltration, associated malignancy)	Anemia studies, marrow aspirate
Enlarged lymph nodes	Lymph nodal involvement	Biopsy, CT-CAP or PET-CT
Cough, dyspnea, tobacco use	Pulmonary involvement	Smoking cessation (if applicable), chest radiograph and CT-CAP, pulmonary function tests
Purpuric rashes/mucosal lesions	Skin involvement	Skin biopsy
Diarrhea, weight loss, malabsorption symptoms or hematochezia	Gastrointestinal involvement	Endoscopy with biopsy or capsule endoscopy, stool studies
Hearing impairment, chronic otorrhea	Mastoid involvement	Head MRI, formal hearing assessment

CT-CAP = CT of chest, abdomen, and pelvis with oral and intravenous contrast, PET-CT = positron emission tomography CT, TSH = thyroid stimulating hormone, T4 = thyroxine

Langerhans cell histiocytosis – Symptoms

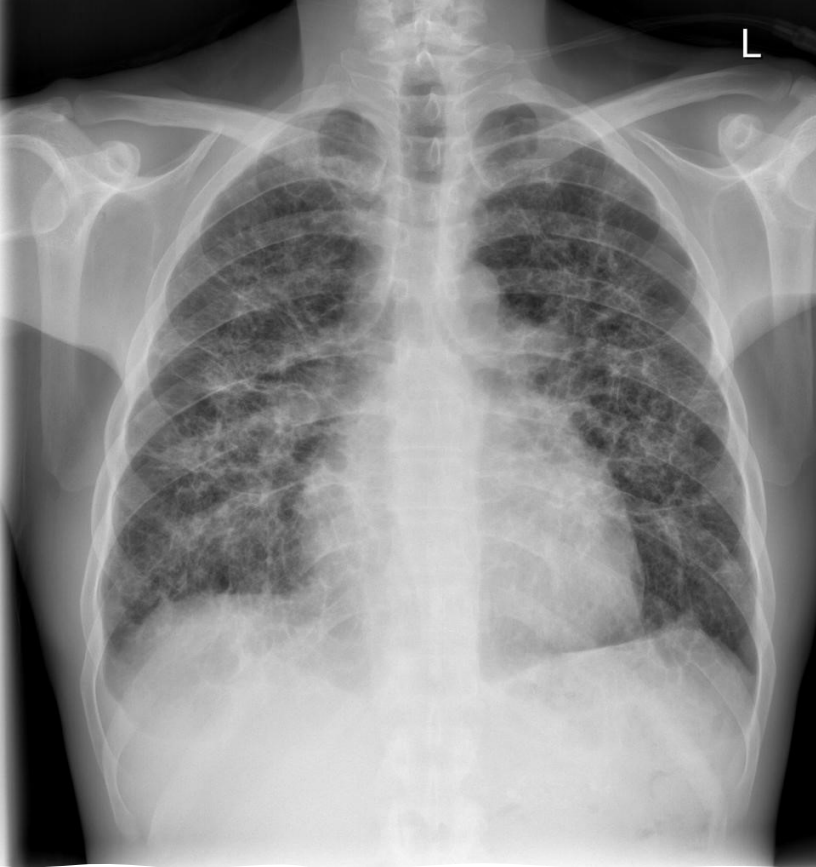
Symptoms

- Both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease can affect the whole body (systemic disorder).
- Symptoms can vary between children and adults, but they may have some of the same symptoms.
- **Tumors in weight-bearing bones**, such as the legs or spine, may **cause the bones to fracture** without an obvious reason.

Signs and symptoms	n (%)
Fever	14 (50)
Bone involvement	19 (67.8)
Liver/spleen involvement	12 (42.8)
Lymphadenopathy	12 (42.8)
Skin involvement	7 (25)
Lungs involvement	3 (10.7)
Diabetes insipidus	3 (10.7)

Symptoms in adults may include:

- Bone pain, Chest pain, Cough, Fever
- General discomfort, uneasiness, or ill feeling
- Increased amount of urine
- Rash
- Shortness of breath
- Thirst and increased drinking of fluids
- Weight loss



Langerhans cell histiocytosis Exams and Tests

There are no specific blood tests for Langerhans cell histiocytosis or Erdheim-Chester disease. The tumors produce a "punched-out" look on a bone x-ray. Specific tests vary, depending on the age of the person.

Tests for children may include:

- **Biopsy of skin** to check for Langerhans cells
- **Bone marrow biopsy** to check for Langerhans cells
- **Complete blood count (CBC)**
- **X-rays of all the bones** in the body to find out how many bones are affected
- **Test for a gene mutation in BRAF called V600E**

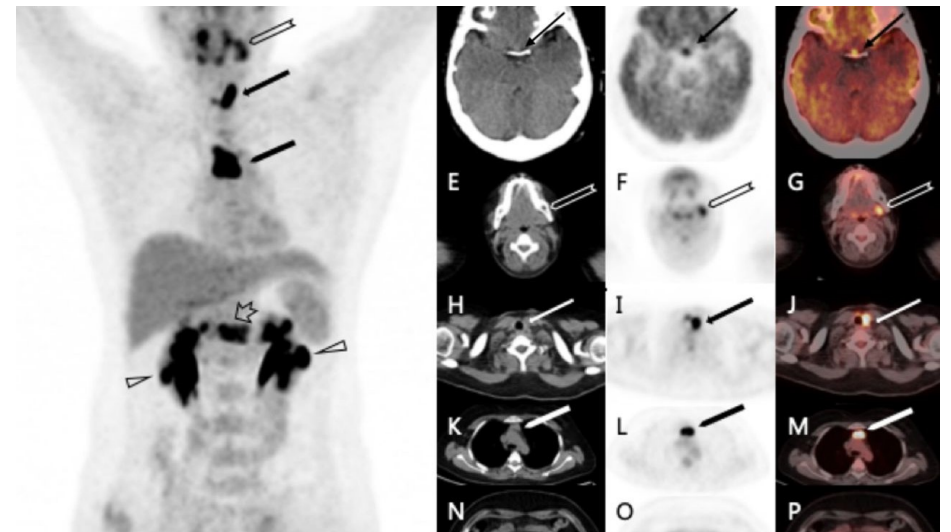
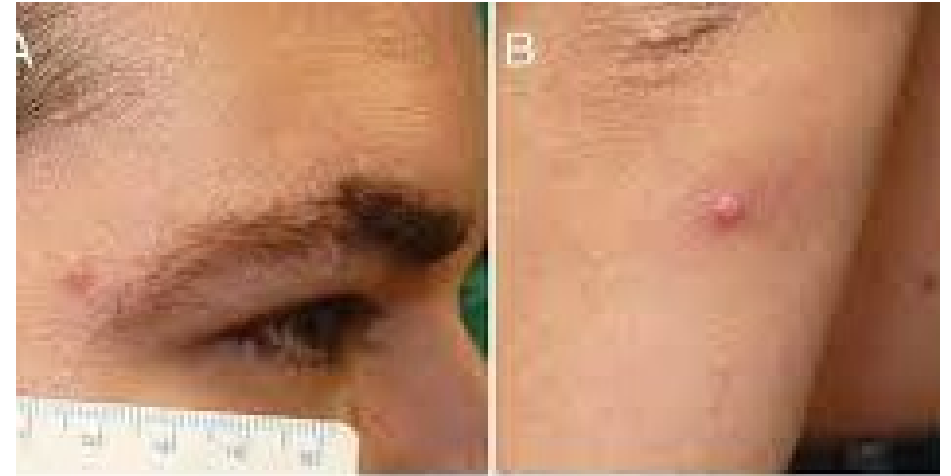


Langerhans cell histiocytosis

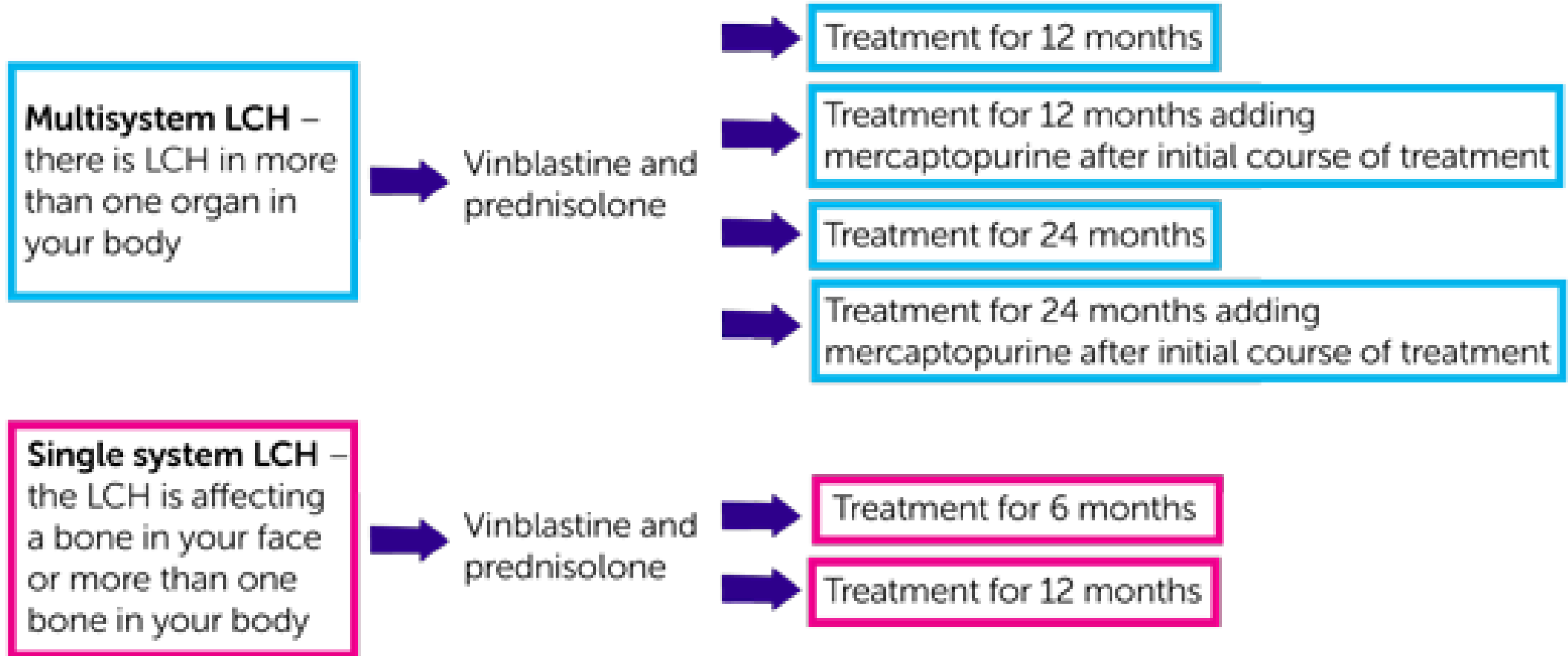
Exams and Tests

Tests for adults may also include:

- **Biopsy** of any tumor or mass
- **Imaging** of the body, including x-ray, CT scan, MRI, or PET scan
- **Bronchoscopy with biopsy**
- Pulmonary function tests
- Blood and tissue testing for gene mutations including **BRAF V600E**.



Langerhans cell histiocytosis Treatment



Langerhans cell histiocytosis Treatment

People with Langerhans cell histiocytosis that involves only a single area (such as bone or skin) may be treated with **local surgery**.

Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease are very rare disorders.

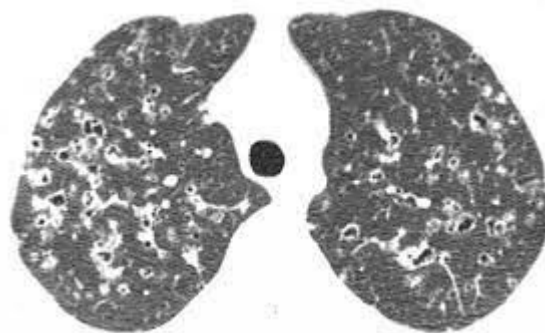
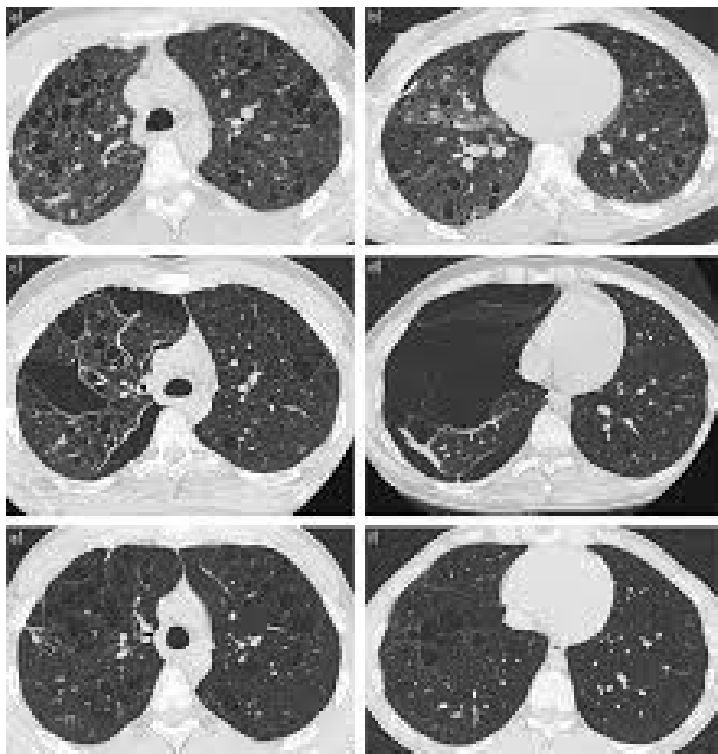
Treatment:

- vinblastine/prednisolone
- Interferon alpha
- Cyclophosphamide
- Etoposide
- Methotrexate
- **Vemurafenib, if the BRAF V600E mutation is found**
- Stem cell transplantation

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Πνευμονική Langerhans Ιστοκυττάρωση (PLCH)

- μια μοναδική μορφή της LCH, εμφανίζεται **σχεδόν αποκλειστικά σε καπνιστές τσιγάρων**
- θεωρείται πλέον μια μορφή ενδιάμεσης πνευμονοπάθειας που σχετίζεται με το κάπνισμα
 - μερικοί ασθενείς αναρρώνουν πλήρως μετά τη διακοπή του καπνίσματος, αλλά και άλλοι αναπτύσσουν μακροχρόνιες επιπλοκές όπως **πνευμονική ίνωση και πνευμονική υπέρταση**



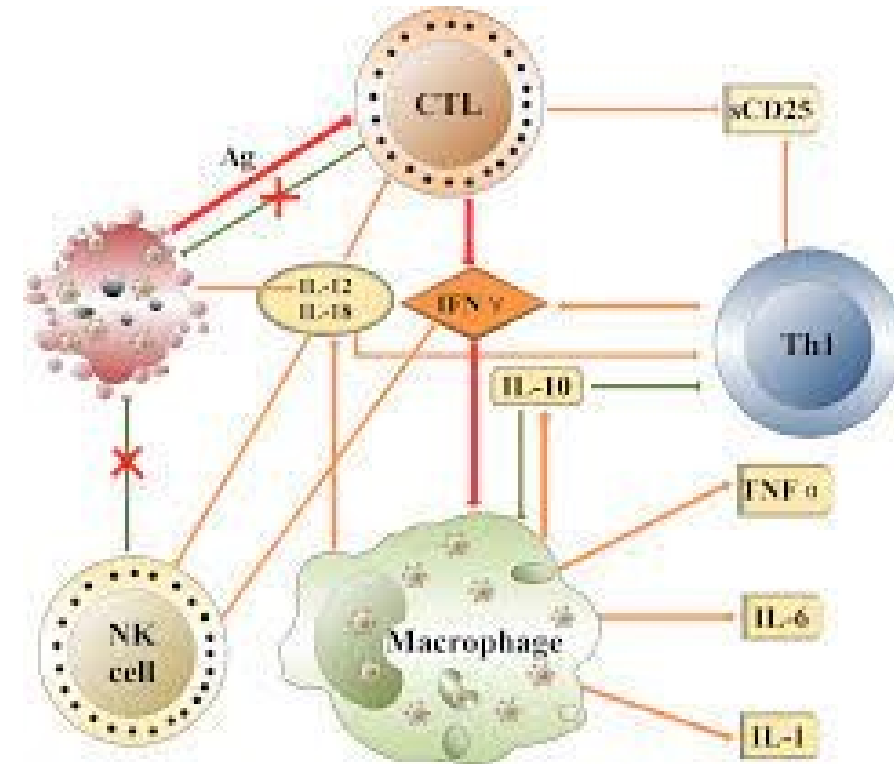
Therapeutic recommendations in pLCH

Recommendation

- First step is smoking cessation in all patients
- Watchful waiting in a- or minor symptomatic patients
- Systemic steroid therapy in symptomatic patients
- Chemotherapy (e.g. 2-CDA) in progressive disease
- Consider lung transplantation in case of severe respiratory failure or major pulmonary hypertension

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο ή Αιμοφαγοκυτταρική Λεμφοιστιοκυττάρωση

- αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο της κατηγορίας II των ιστοκυτταρικών συνδρόμων
- κλινικοπαθολογικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από **συστηματική διέγερση και ενεργοποίηση των μακροφάγων του μυελού των οστών με αποτέλεσμα την εικόνα φαγοκυττάρωσης των αιμοποιητικών κυττάρων**
- σπάνιο νόσημα (1 ασθενής / 10^6 κατοίκους)
- ίδια συχνότητα προσβολής ανδρων – γυναικών
- σε αντίθεση με την LCH, η HLH δεν είναι κλωνική νόσος



Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΜΣ)

FAMILIAL HAEMOPHAGOCYTIC RETICULOSIS

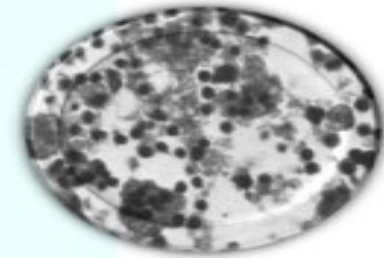
BY

JAMES W. FARQUHAR and ALBERT E. CLAIREAUX

From the Departments of Child Life and Health and Pathology, University of Edinburgh

(RECEIVED FOR PUBLICATION MAY 3, 1952)

ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD



Σύνδρομο παθολογικής υπερ-άνοσης αντίδρασης
με κλινικά σημεία & συμπτώματα ως επί σοβαρής
φλεγμονώδους αντίδρασης

Ανοσολογική απάντηση CTL και NK

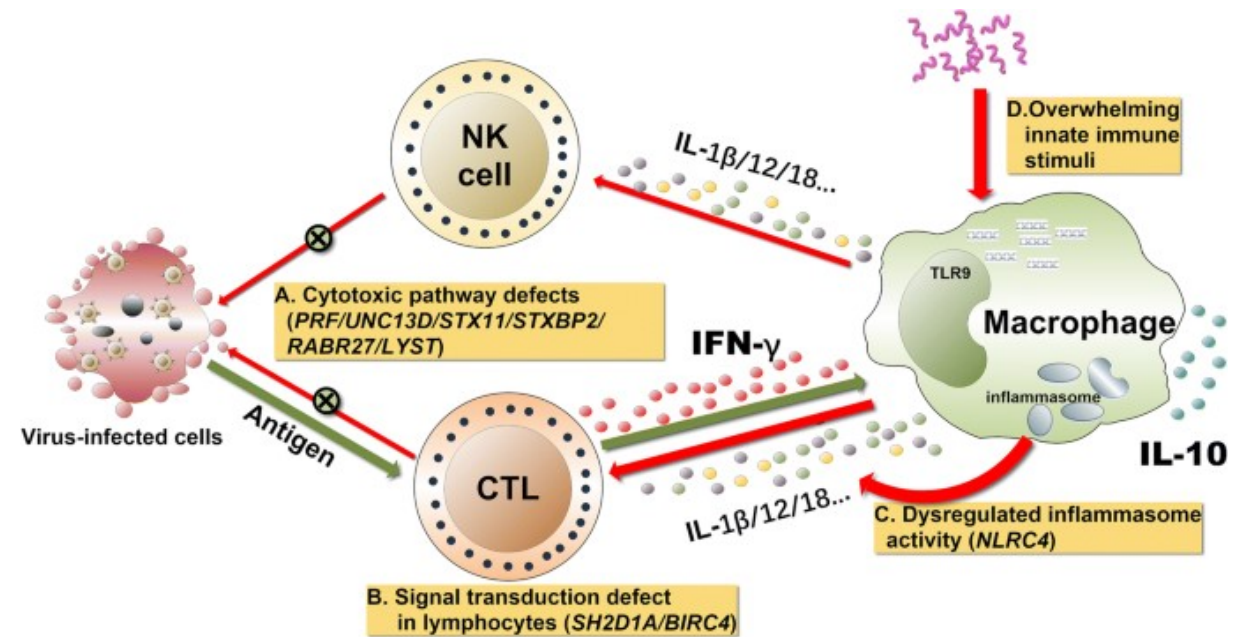
Διέγερση του ανοσολογικού συστήματος από κάποιο ερέθισμα (ιός, βακτήριο, νεόπλασμα)



Ενεργοποίηση ιστιοκυττάρων, κυττάρων φυσικών φονεων (natural killer, NK) και κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CTL)

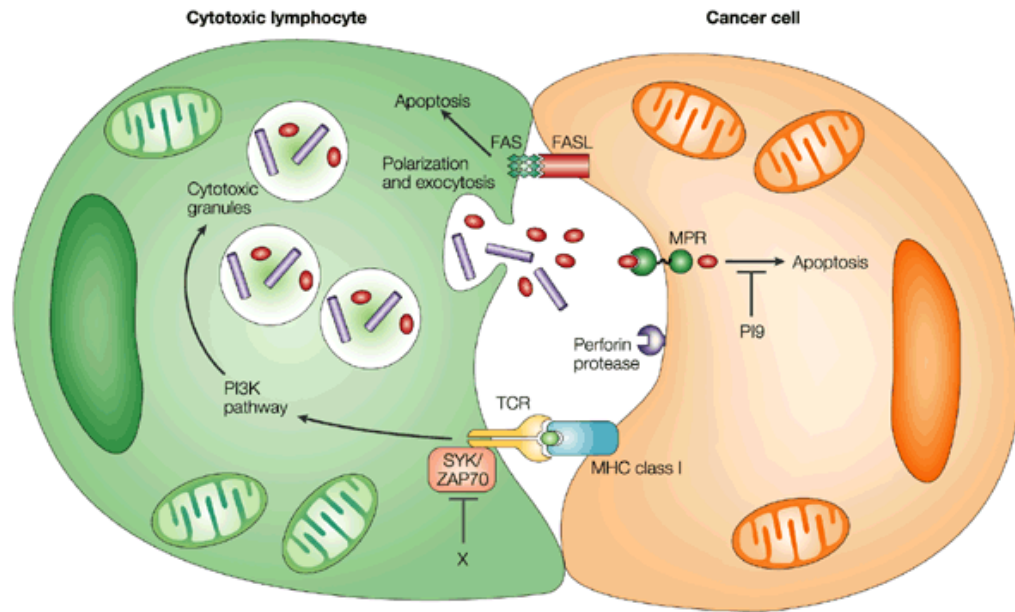


Αλληλεπιδρούν μέσω υποδοχέων και έκκρισης κυτταροκινών και τελικά καταφέρνουν να εξουδετερώσουν τα προσβεβλημένα κύτταρα, να απομακρύνουν το αντιγόνο και τελικά να τερματιστεί η ανοσολογική αντίδραση

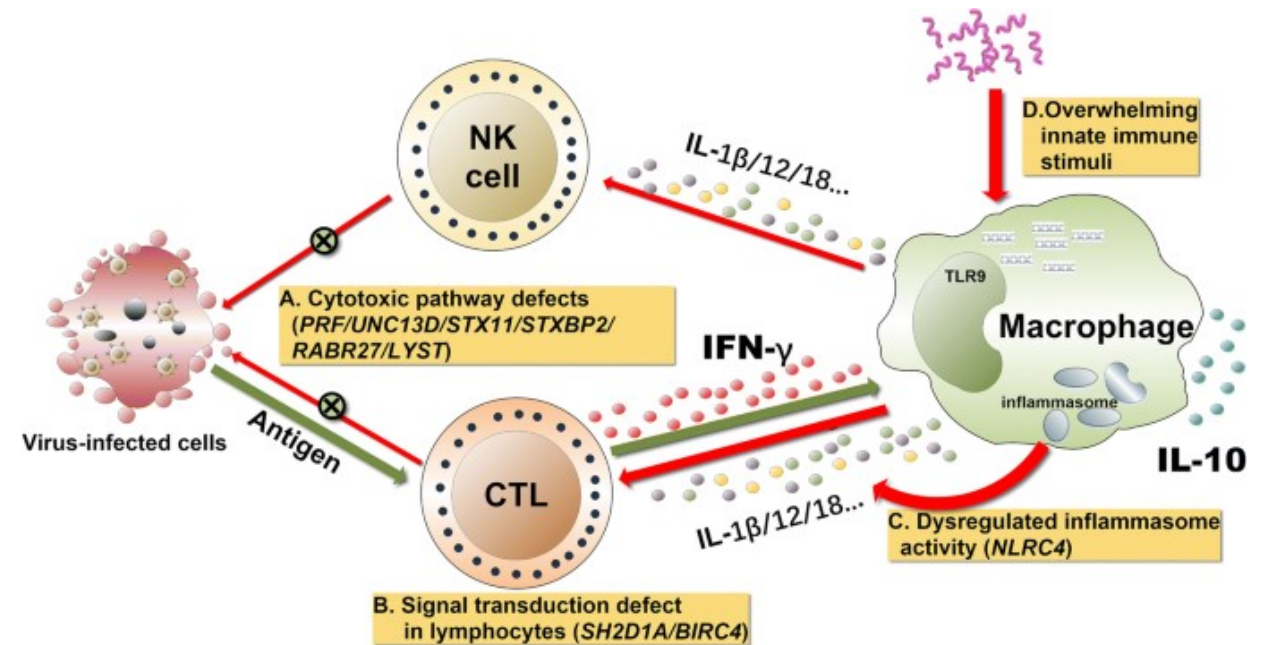


Γιατί τα ενεργοποιημένα NK και CTL κύτταρα είναι ελαττωματικά;

Η ενεργοποίηση - απελευθέρωση κυτταροτοξικών κοκκίων στην ανοσολογική απάντηση είναι ελαττωματική



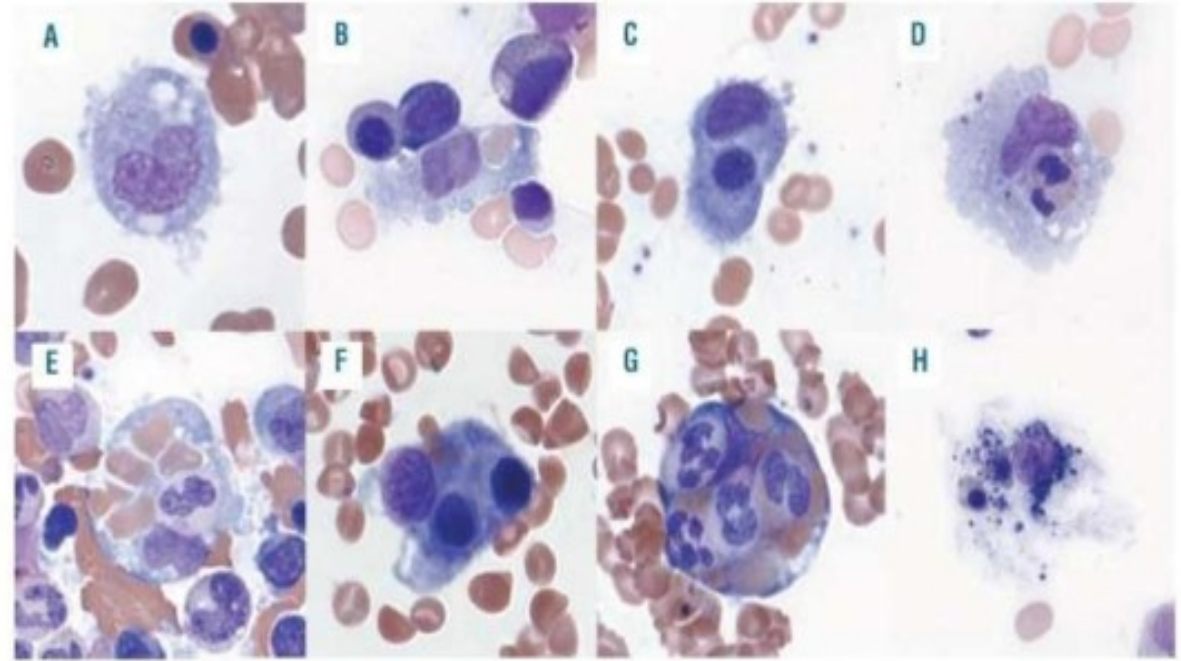
Nature Reviews | Immunology



Αιμοφαγοκυττάρωση

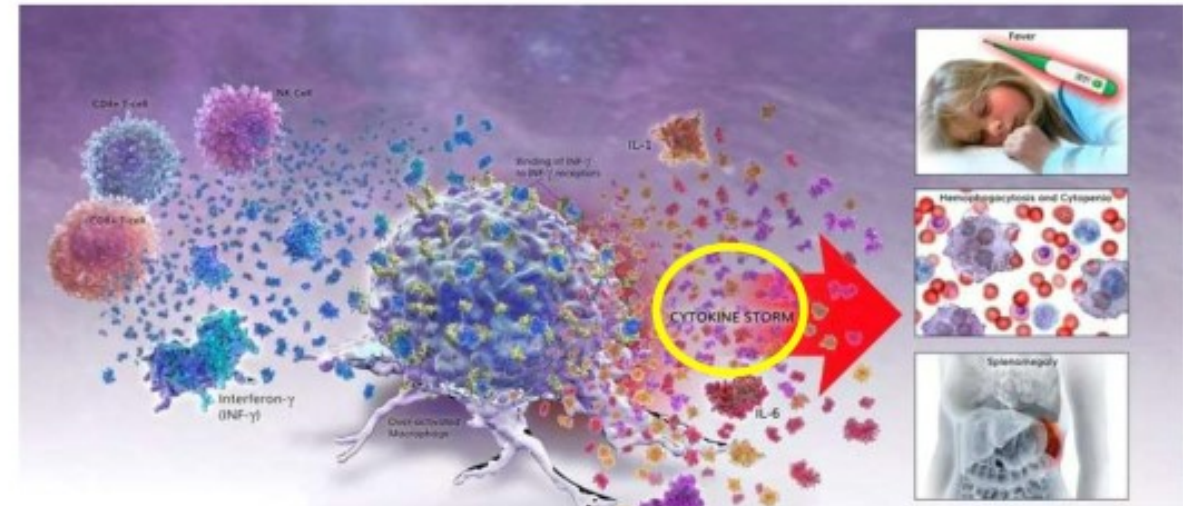
Ιστολογικό εύρημα

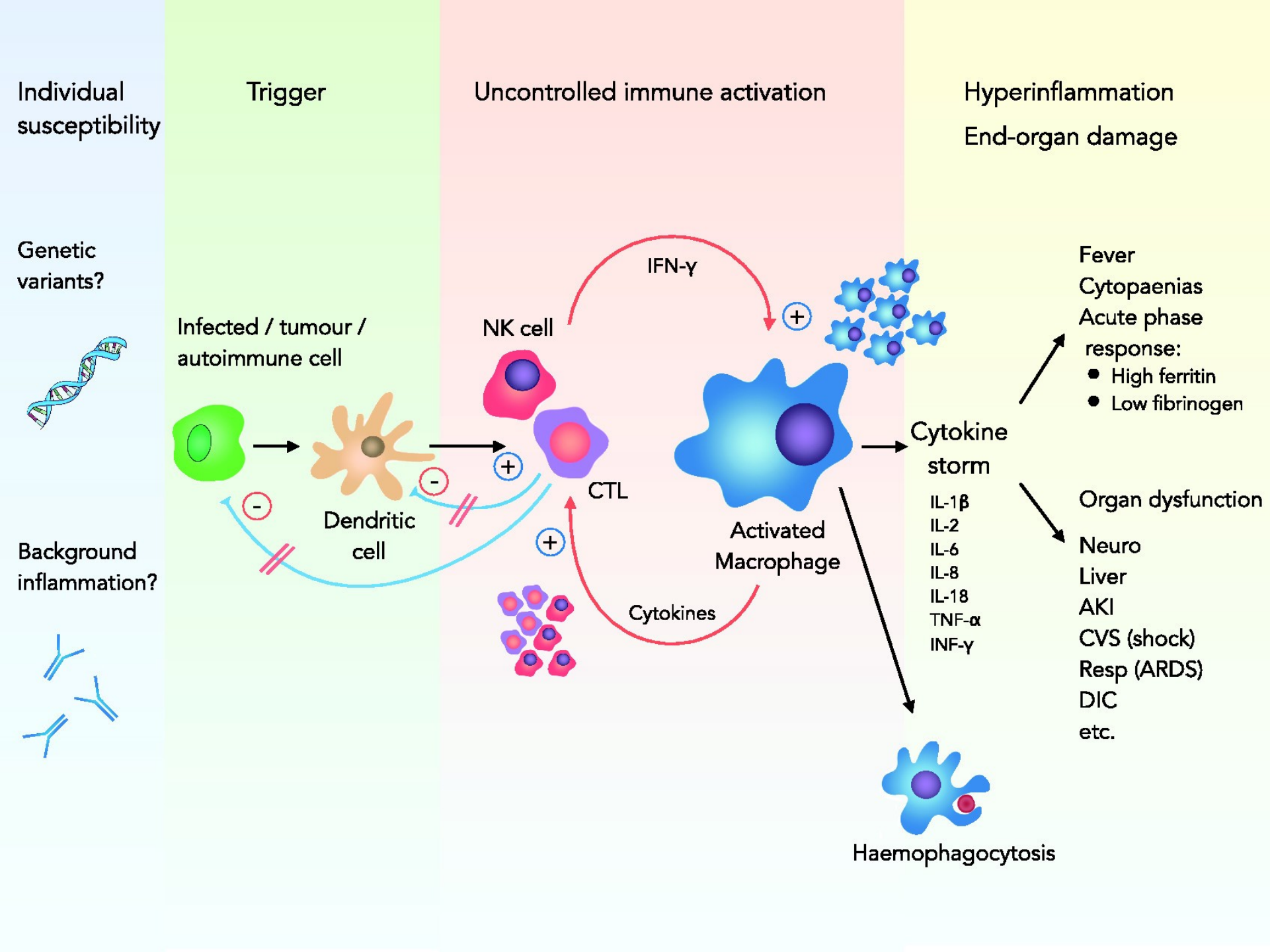
Μακροφάγα, ιστιοκύτταρα φαγοκυτταρώνουν ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και τα πρόδρομα τους κύτταρα στο μυελό των οστών και σε άλλους ιστούς



Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο - ΑΜΣ
(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis –HLH)
Ασυνήθιστο, απειλητικό για τη ζωή κλινικό σύνδρομο υπερ-φλεγμονώδους αντίδρασης

- ▶ Καταρράκτης κυτταροκινών
- ▶ Ισχυρά διεγερμένο ανοσοποιητικό σύστημα





Φυσιοπαθολογία ΑΦΣ

- . ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική φλεγμονή - αντιδραστική διαδικασία
- . **Προκύπτει από την παρατεταμένη και έντονη ενεργοποίηση των αντιγеноπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγα, ιστιοκύτταρα) και των T CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων**
- . Έντονη υπερπλασία και έκτοπη μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων
- . Λειτουργικές ανωμαλίες των NK κυττάρων έχουν παρατηρηθεί σε όλους τους τύπους ΑΦΣ
- . Τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα εξολοθρεύουν τους στόχους απελευθερώνοντας κυτταρολυτικά κοκκία τα οποία περιέχουν ένζυμα όπως η περφορίνη και οι σειράσες
- . **Στον οικογενή τύπο συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων επηρεάζουν αρνητικά ή αλλοιώνουν την παραγωγή, την απελευθέρωση ή την ενδοκυττάρια κυκλοφορία αυτών των κοκκίων → δεν είναι αποτελεσματικές στην απομάκρυνση των αντιγόνων και προκαλούν την συνεχή ανοσολογική ενεργοποίηση και τα υψηλά επίπεδα των κυτταροκινών**
- . Μεταλλάξεις γονίδιο PFR1 → ελαττωμένη παραγωγή περφορίνης
- . Μεταλλάξεις γονίδιο Munc 13D → ελαττωμένη απελευθέρωση των κοκκίων
- . Μεταλλάξη γονίδιο syntaxin11 → ελαττωμένη ενδοκυττάρια κυκλοφορία των κοκκίων των κυτταρολυτικών ενζύμων

Αιτιολογία

- **Πρωτοπαθές (κληρονομικό)**

Οικογενές HLH (PRF1, UNK130, STX11)

Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας

(Chediak-Higashi, Griscelli-2, X-linked LPS)

- **Δευτεροπαθές (επίκτητο)**

Λοιμώξεις

Αυτοάνοσα νοσήματα

Νεοπλασματικά νοσήματα

Ανοσοκαταστολή / Μεταμόσχευση

Παθοφυσιολογικό αίτιο:

➤ όχι η αιμοφαγοκυττάρωση

➤ αλλά η **ανεπαρκής κυτταρολυτική ικανότητα των NK και των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων**

Ταξινόμηση ΑΦΣ

Πρωτοπαθές ή γενετικά καθοριζόμενο ΑΦΣ

Οικογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση (Farquhar disease)

- Γνωστές γενετικές ανωμαλίες περφορίνη, Munc 13-4, syntaxin 11
- Άγνωστες γενετικές διαταραχές

Σύνδρομο ανοσολογικού ελλείματος

- Σύνδρομο Chediak-Higashi (GHS)
- Σύνδρομο Griscelli (GS)
- Σύνδρομο X φυλοσύνδετο λεμφουπερπλαστικό σύνδρομο (XLP)
- Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
- Σοβαρή συνδυαζόμενη ανοσοανεπάρκεια
- Lysinuric πρωτεϊνικά δυσανεξία
- Σύνδρομο Hermansky-Pudlak κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα σχετίζεται με ελαττωμένη λειτουργία των NK κυττάρων

Δευτεροπαθές ή αντιδραστικό ΑΦΣ

ΑΦΣ σχετιζόμενο με λοιμώξεις

- ΑΦΣ σχετιζόμενο με ιογενείς λοιμώξεις
- λοίμωξη από Ερπητοϊούς (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8)
- HIV
- άλλοι ιοί : αδενοϊοί, ιοί ηπατίτιδας, Parvovirus, Influenza
- βακτηριακές λοιμώξεις, μυκοβακτηριδίων, σπειροχαιτών
- παράσιτα
- μύκητες

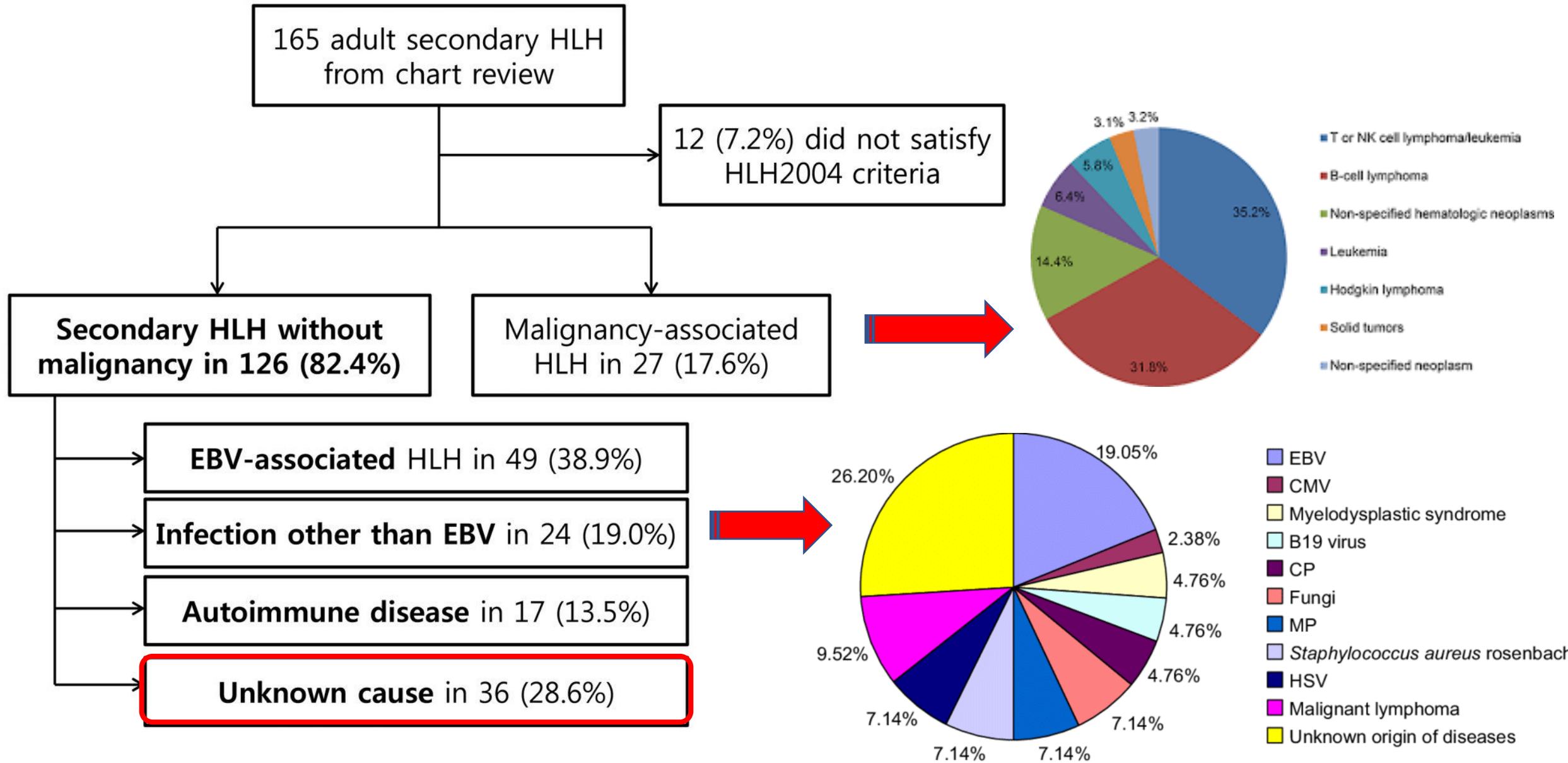
ΑΦΣ σχετιζόμενο με κακοήθειες

ΑΦΣ σχετιζόμενο με ρευματολογικά νοσήματα

- Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

Φαρμακευτικής αιτιολογίας

(μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιεπιληπτικά, μεθοτρεξάτη, άλατα χρυσού, παρεντερική σίτιση, αντι-TNF-α θεραπεία, αντι-CD52 θεραπεία)

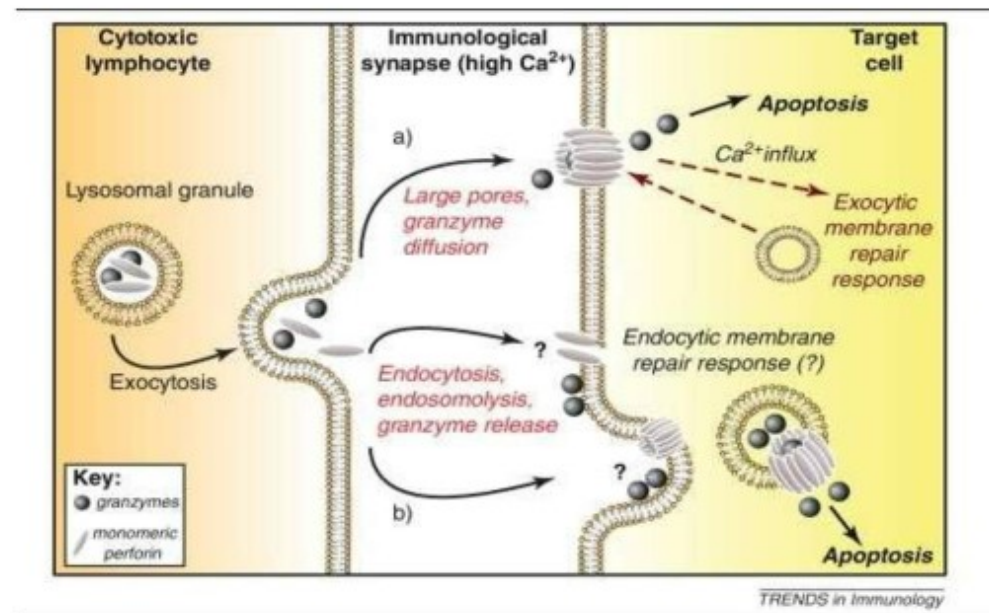


Περφορίνη και σεράσες της περφορίνης (Perforin granzymes)

- 1999: η πρώτη «γενετική» ερμηνεία - ανακάλυψη των μεταλλάξεων της περφορίνης σε ασθενείς με ΑΜΣ

- 1,2 / 1.000.000 παιδιά / έτος
- 5 γενετικοί υπότυποι για το οικογενές (FHL1-5)
- Σήμερα > 20 γνωστές μεταλλάξεις
- 10% των μεταλλάξεων άγνωστες
- **Μέση επιβίωση χωρίς θεραπεία < 2μήνες**
- **Εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωσή του: συνήθως η λοίμωξη**

Perforin granzymes: “serial killers”



Lopez et al *Trends Immunol* 2012

The diagnosis of HLH† may be established:

A. Molecular diagnosis consistent with HLH: pathologic mutations of *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, or *BIRC4*

or

B. Five of the 8 criteria listed below are fulfilled:

1. Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$

2. Splenomegaly

3. Cytopenias (affecting at least 2 of 3 lineages in the peripheral blood)

Hemoglobin < 9 g/dL (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 10 g/dL)

Platelets $< 100 \times 10^3/\text{mL}$

Neutrophils $< 1 \times 10^3/\text{mL}$

4. Hypertriglyceridemia (fasting, > 265 mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (< 150 mg/dL)

5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes, or liver

6. Low or absent NK-cell activity

7. Ferritin > 500 ng/mL‡

8. Elevated sCD25 (α -chain of sIL-2 receptor)§



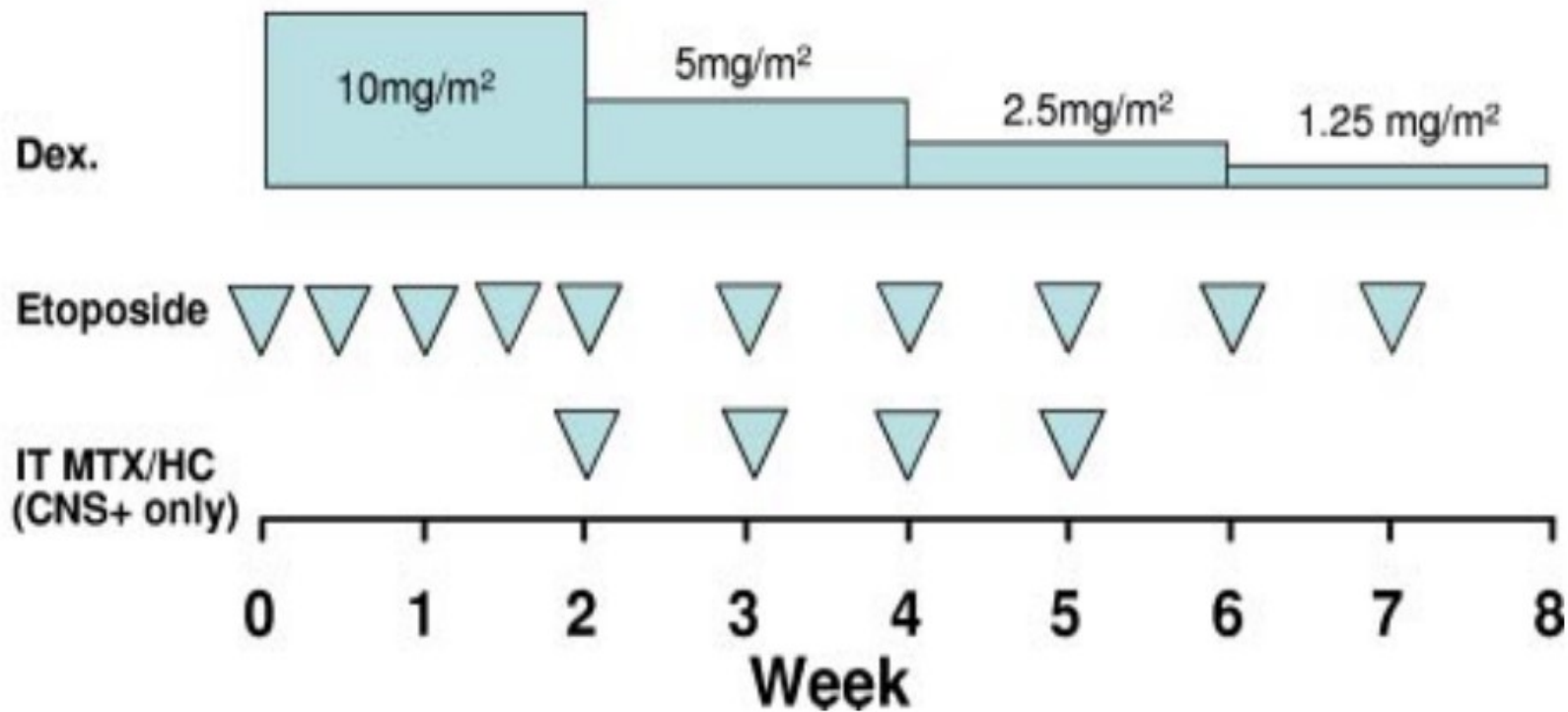
Η διάγνωση απαιτεί 5/8 κριτήρια

High triglycerides are secondary to decreased lipoprotein lipase activity initiated by increased TNF- α levels.

*Adapted from Henter et al.⁷

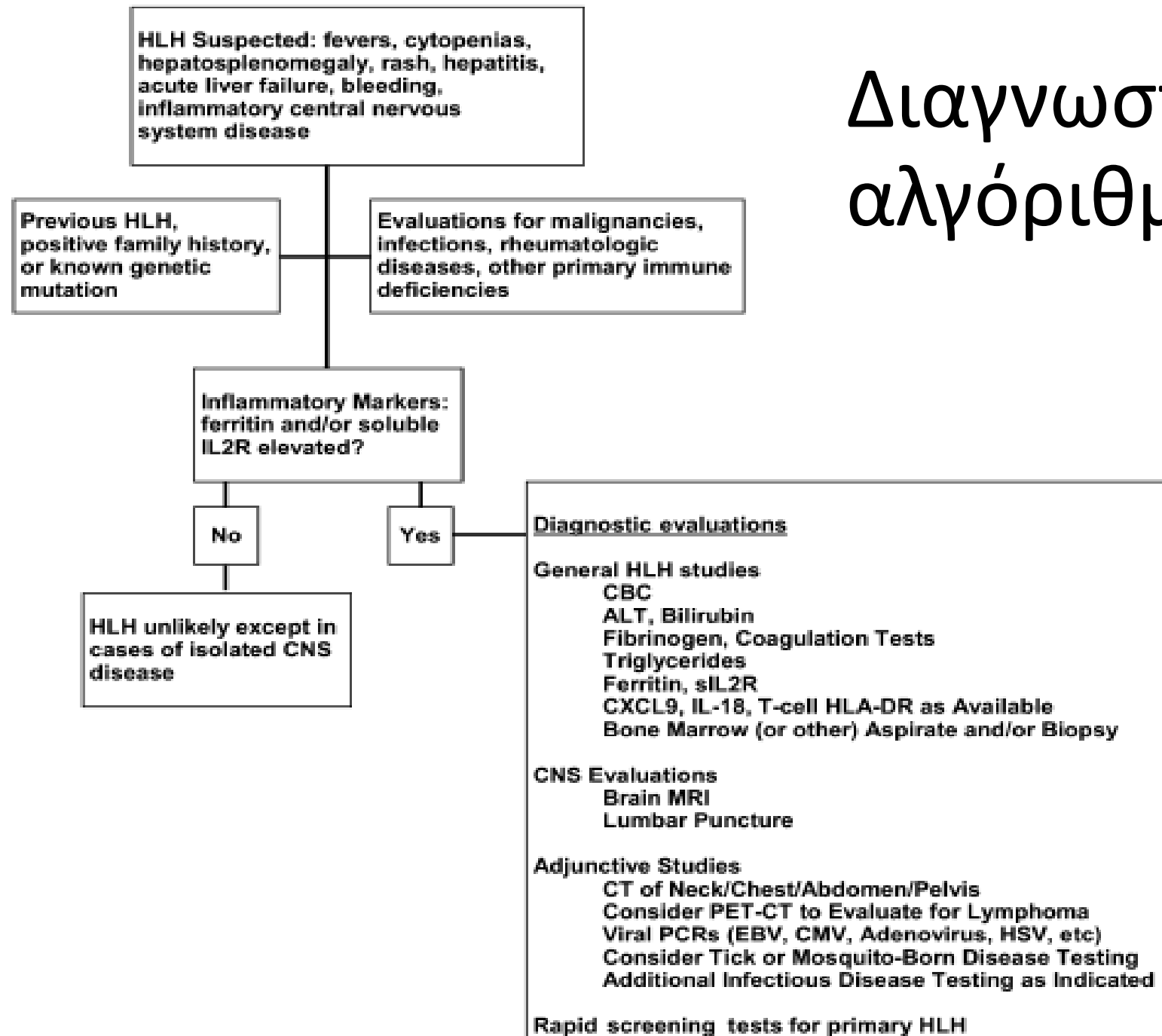
Θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρωτόκολλο HLH-2004



Etoposide is dosed as 150 mg/m² per dose.

Διαγνωστικός αλγόριθμος



Συμπεράσματα ΑΦΣ

- Σπάνιο, δύσκολα αναγνωρίσιμο και ταχέως θανατηφόρο νόσημα
- Οφείλεται στη μη φυσιολογική ολοκλήρωση της ανοσιακής απάντησης σε ερεθίσματα (λοιμώξεις / κακοήθειες)
- Δεν υπάρχει χαρακτηριστικό παθολογικό εργαστηριακό εύρημα για τη διάγνωση
- Η απουσία θετικού ιστορικού δεν αποκλείει την οικογενή/πρωτοπαθή μορφή
- Εγκαιρη έναρξη θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας
- Σε αντίθεση με την ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans, μια νόσο κλωνική με τοπική ανάπτυξη ιστιοκυττάρων και δράση κυτταροκινών, το ΑΦΣ είναι μη κλωνική, γενικευμένη και συστηματική νόσος, η οποία παριστά ένα σύνδρομο διαταραχής της ανοσιακής ανάπτυξης