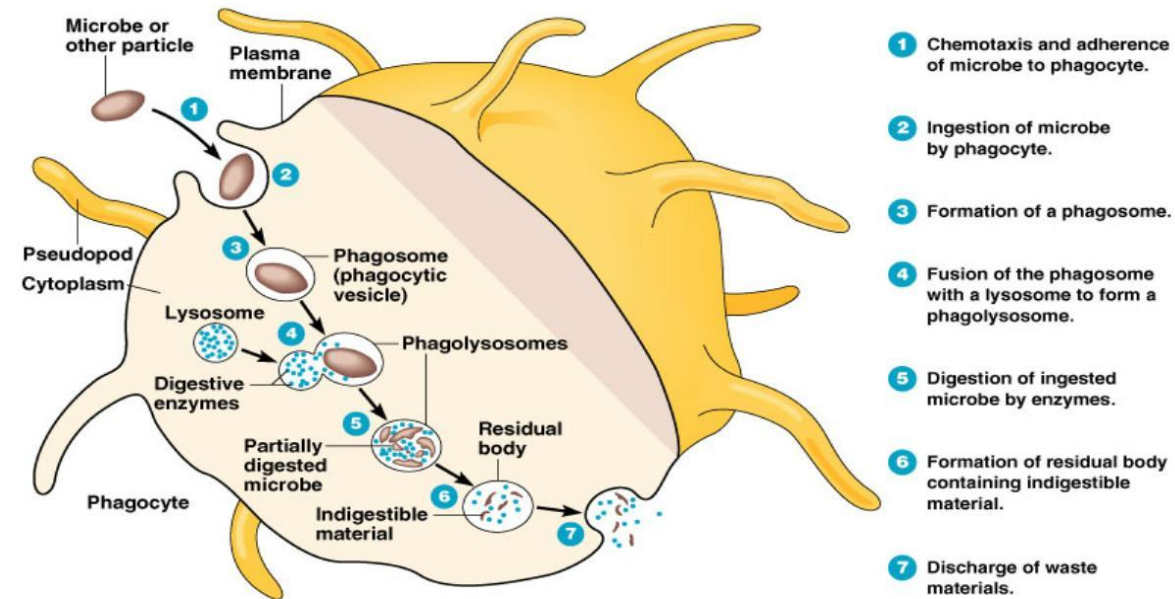
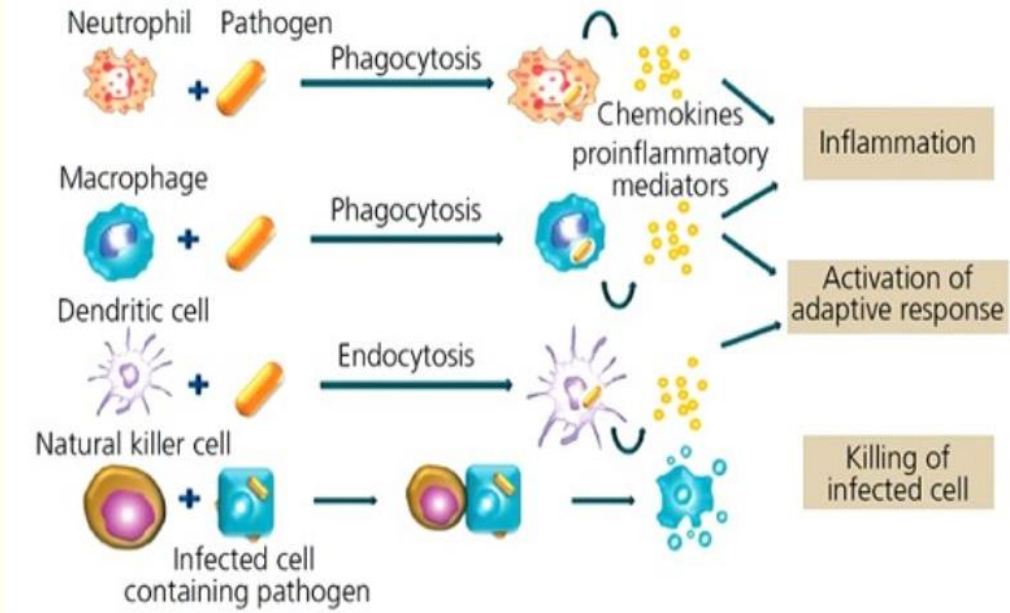
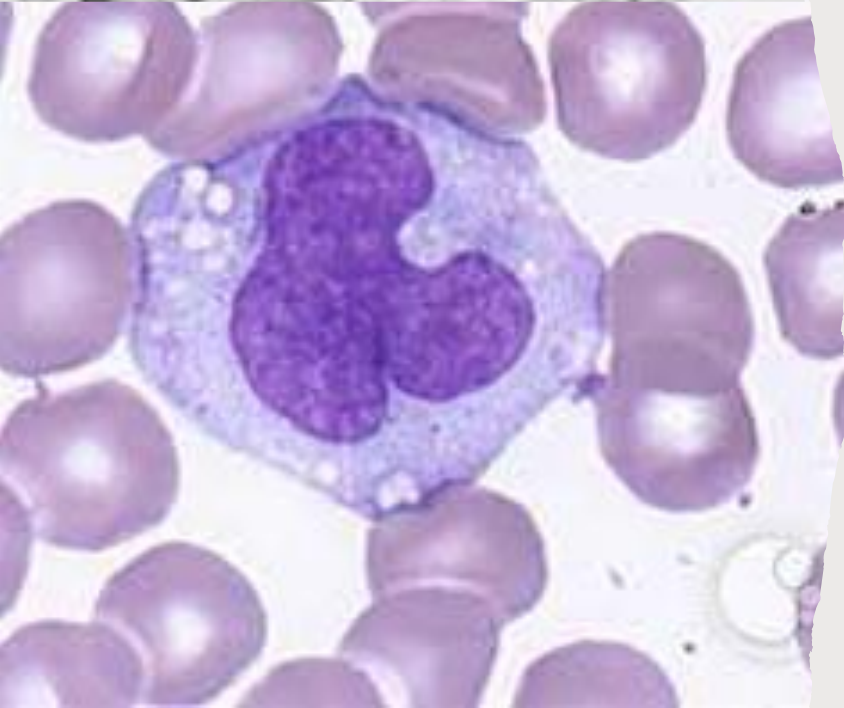


Μονοκύτταρα – Ιστοκυτταρώσεις Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο



Απαρτιωμένη διδασκαλία 2022

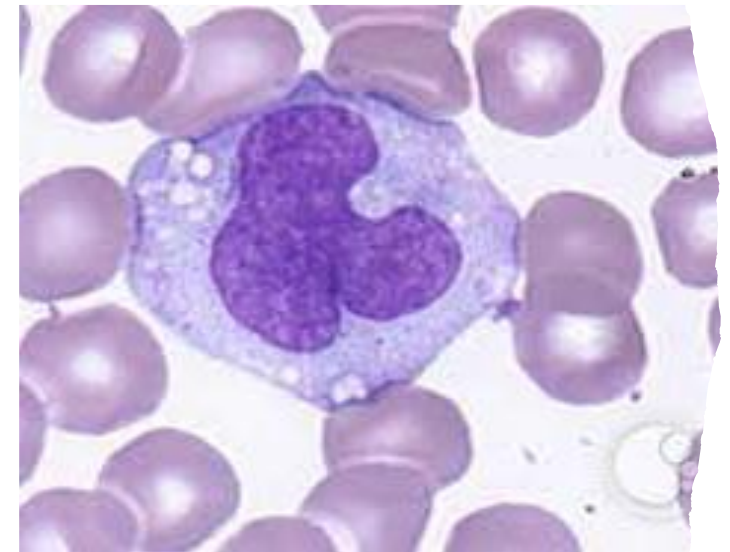
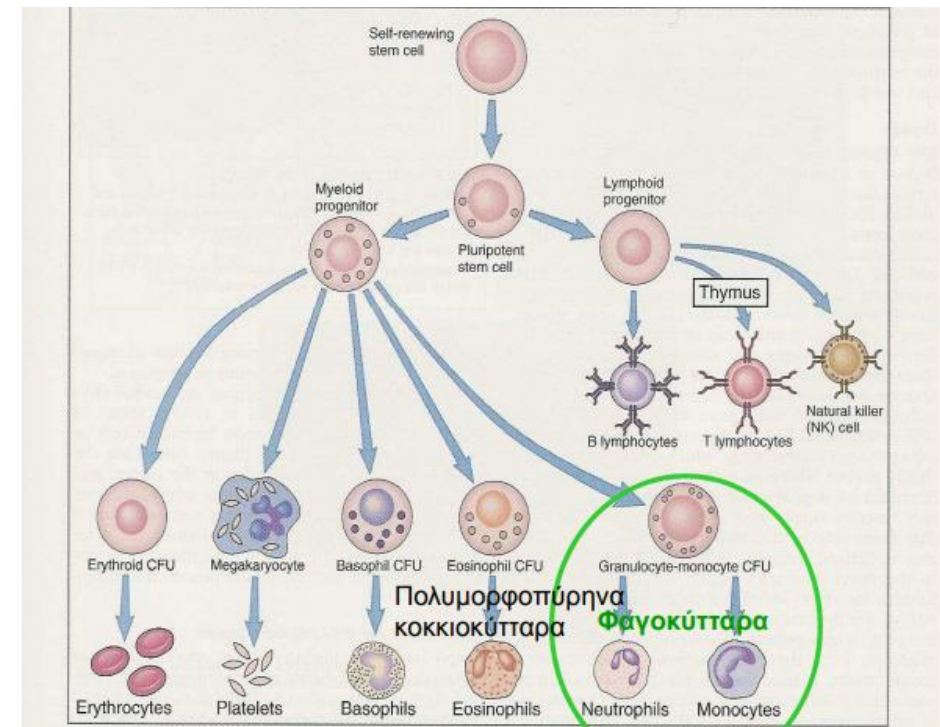
(a) Phases of phagocytosis



- 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

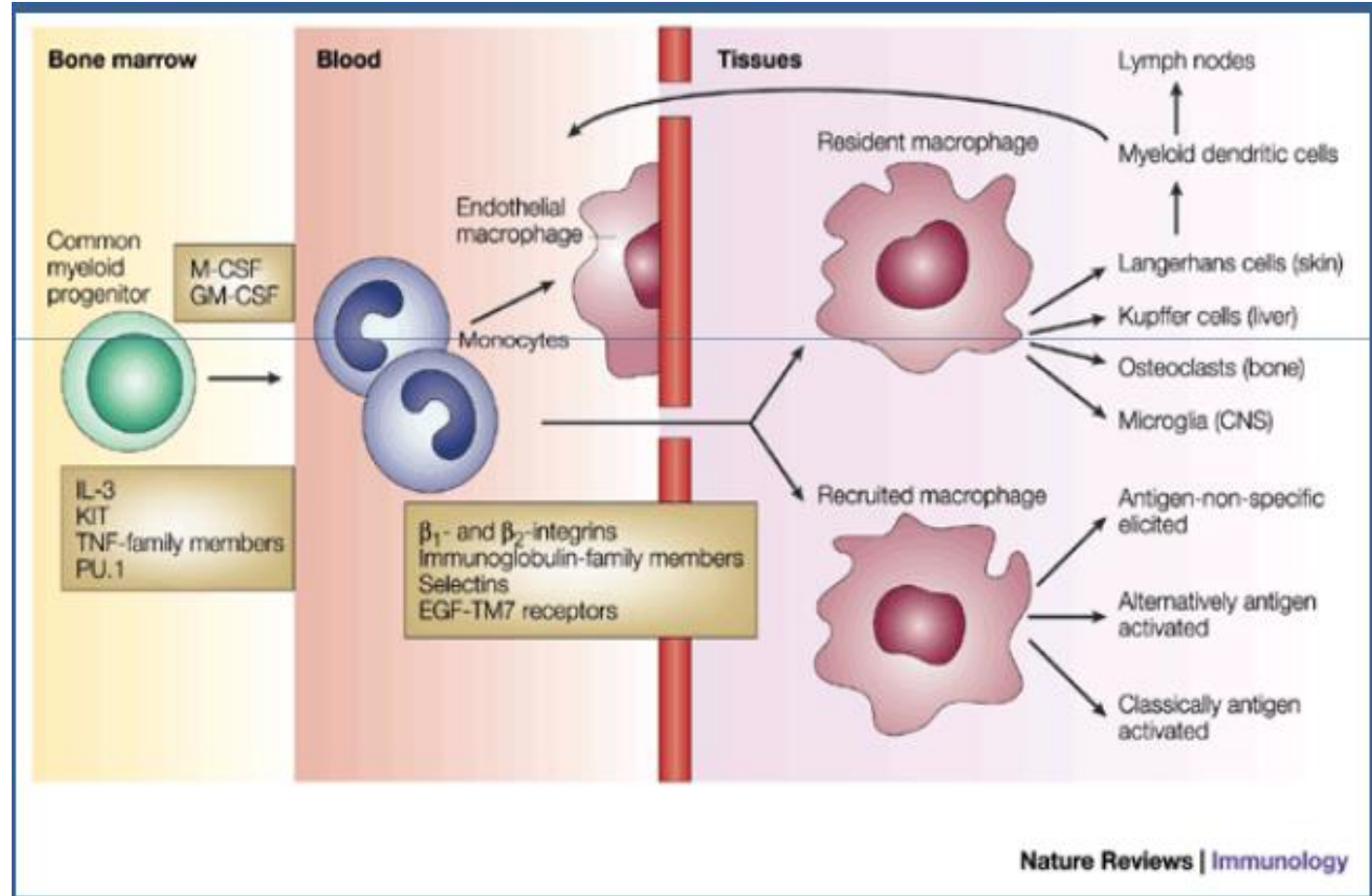
- Τα μονοκύτταρα ανήκουν στα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος, είναι πρόδρομοι των μακροφάγων
- μαζί με τα ουδετερόφιλα συνιστούν το σύστημα των φαγοκυττάρων
- 3-8% των λευκών αιμοσφαιρίων
- έχουν μέγεθος 12-20 μm
- σχήμα σφαιρικό με πυρήνα νεφροειδή ή σαν πέταλο αλόγου ή ωοειδές με ανώμαλη περίμετρο
-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



Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

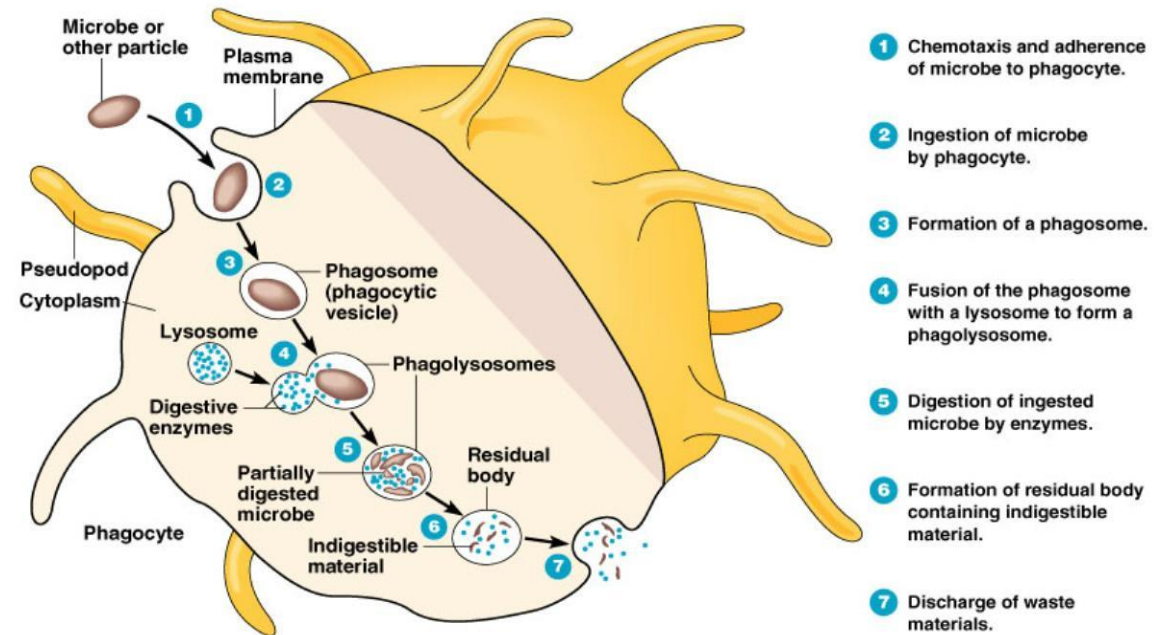
- Τα μονοκύτταρα έχουν μικρό ρόλο στο περιφερικό αίμα. Ο χρόνος ζωής τους στην αιματική κυκλοφορία είναι 1-4 ημέρες.
- Απαντούν χημειοτακτικά στην παρουσία νεκρωμένου υλικού, φλεγμονής και εισβολέων-μικροοργανισμών.
- Στις περιπτώσεις αυτές εγκαταλείπουν το αίμα και μεταναστεύουν στους ιστούς, διαφοροποιούμενα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

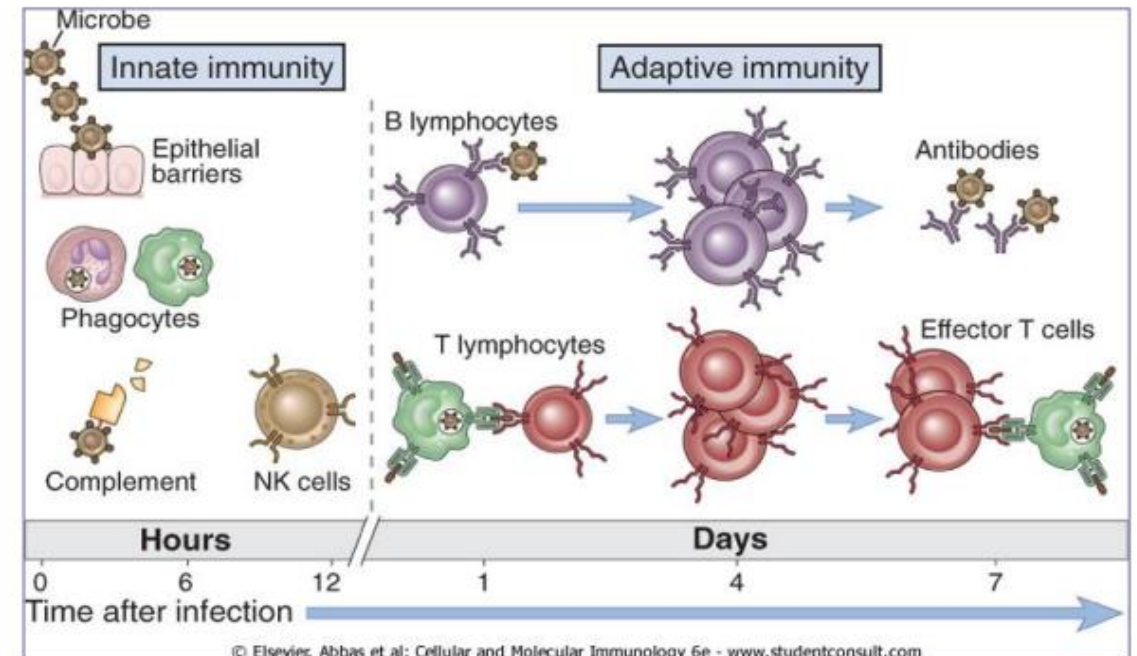


Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

- 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 και B λεμφοκύτταρα, με σκοπό την έναρξη παραγωγής αντισωμάτων.
- Ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών που ενισχύουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων και τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων.

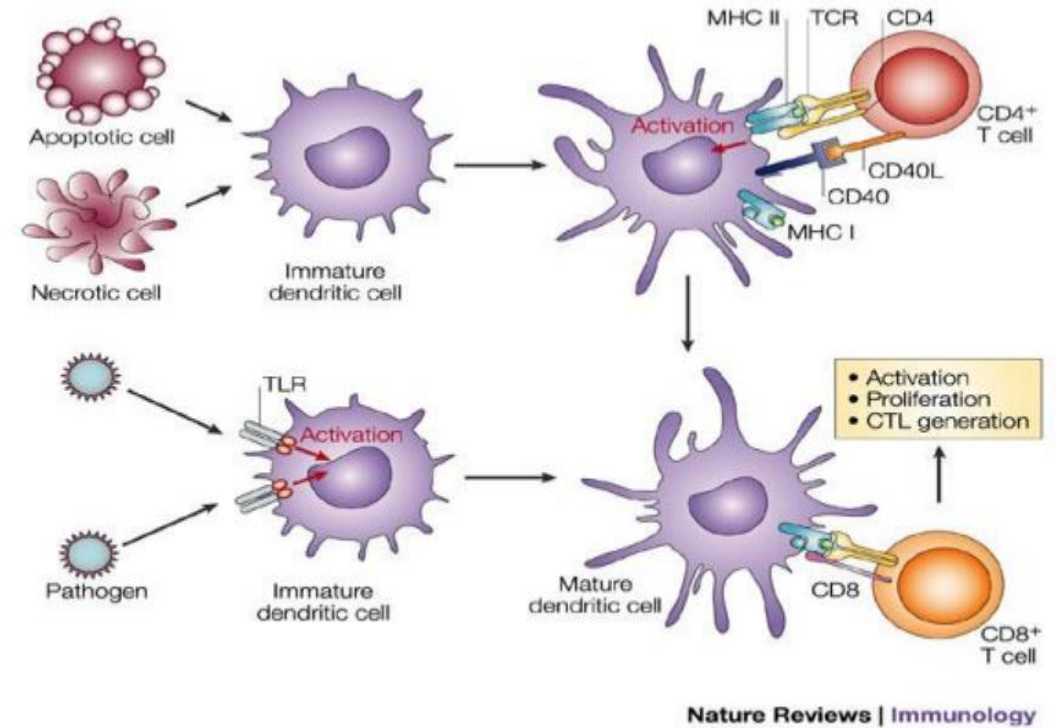


(a) Phases of phagocytosis



Μονοκύτταρα - Μακροφάγα

- Τα μακροφάγα μαζί με τα δενδριτικά και τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν τα «ειδικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
- «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 Τ-λεμφοκύτταρα
- IL-12 ενεργοποιεί τα CD4 + κύτταρα → Th1 φαινότυπο
- αυξάνει την κυτταρολυτική δράση των CD8 - Τ-λεμφοκυττάρων εκφράζοντας στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων συνδιεγερτικά μόρια τα οποία συμβάλλουν στην αμεσότερη επαφή των Τ κυττάρων μεταξύ τους και στη μετάδοση ενός επικουρικού σήματος ενεργοποίησης.



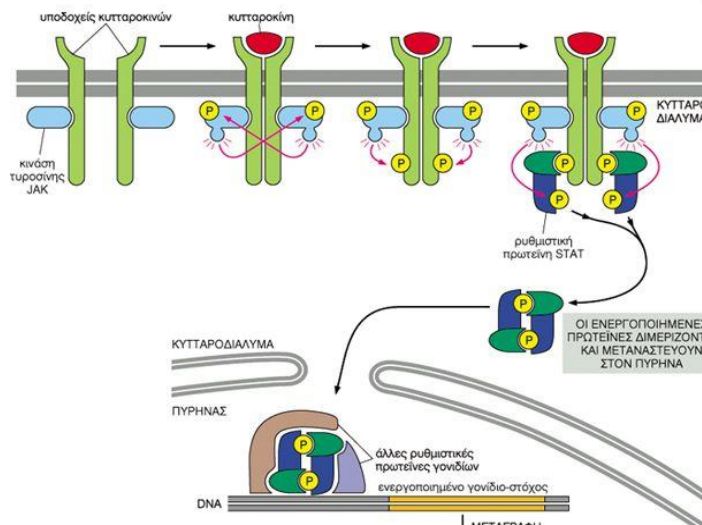
Κυτταροκίνες

- 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

Υποδοχείς σηματοδότησης

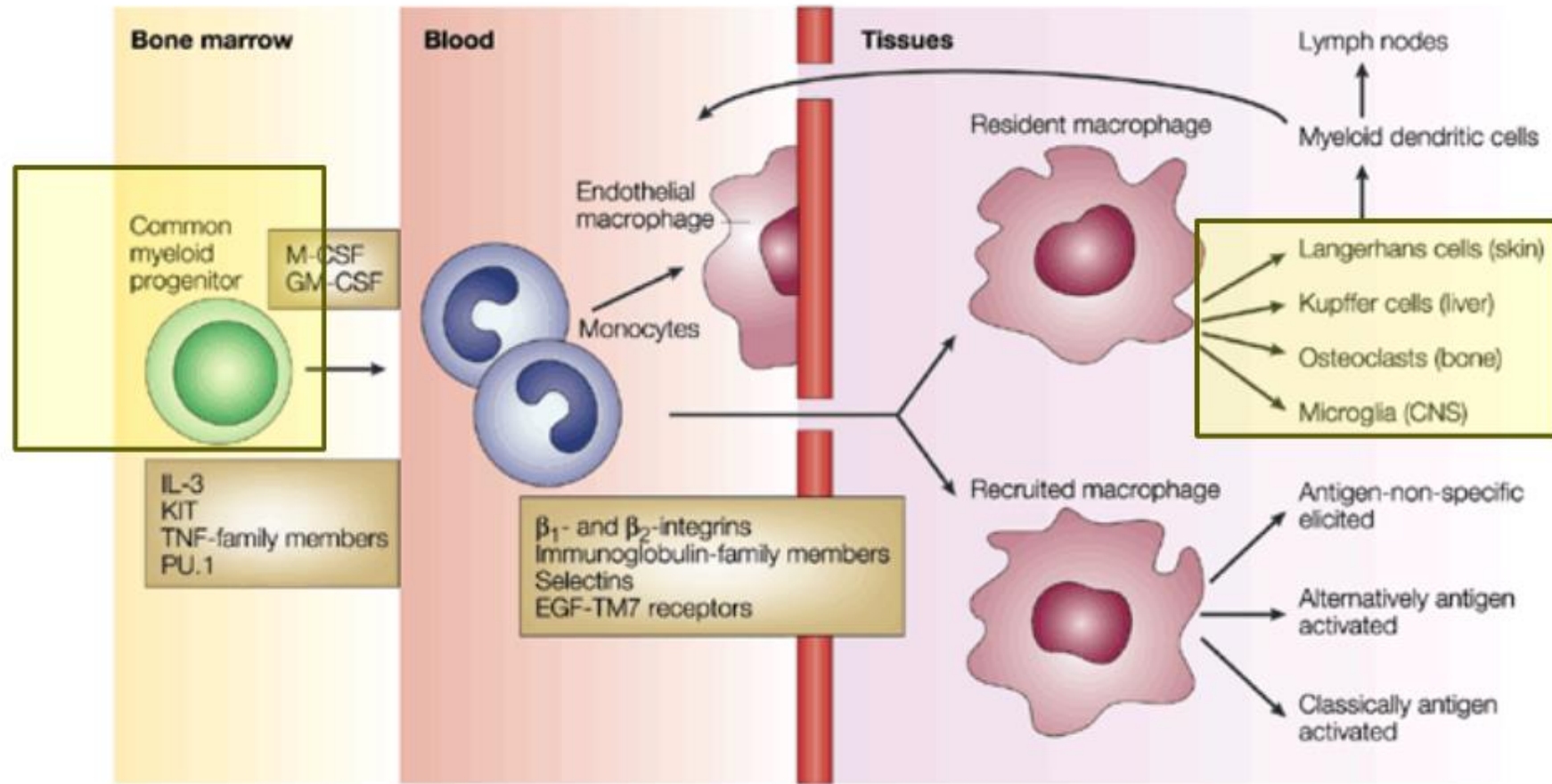
Συστήματα μεταβίβασης σήματος

Το σηματοδοτικό μονοπάτι των κυτταροκινών JAK/STAT



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

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ - ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ LANGERHANS



Ιστιοκυτταρώσεις

Οι Ιστιοκυτταρώσεις είναι σπάνιες νόσοι που προσβάλλει 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

ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΕΙΣ

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.

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, and
- (3) malignant histiocytoses
- (4) Rosai-Dorfman disease and
- (5) hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome.

Blood. 2016;127(22)

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

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Ιστορική αναδρομή:

. Ηωσινόφιλο Κοκκίωμα (60-80%)

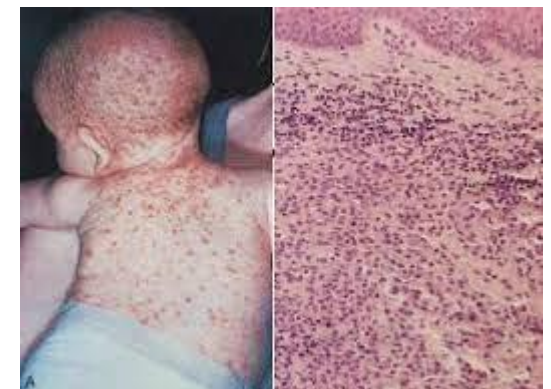
- είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος
- **μονήρης οστική λυτική βλάβη** (κράνιο, ΣΣ, λεκάνη) ή μάζα μαλακών μορίων
- χωρίς εξωσκελετική συμμετοχή (ΔΔ από άλλες μορφές LCH)
- θεραπεία: τοπική εξαίρεση / AKT, αυτόματη υποχώρηση

. 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



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-

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

Μονοσυστηματική LCH (Single System, SS-LCH):

- ένα όργανο ή σύστημα (μονοεστιακή ή πολυεστιακή)
- ο οστό μονήρης βλάβη ή πολυεστιακές βλάβες
- ο δέρμα
- ο λεμφαδένες
- ο υποθάλαμο / υπόφυση / ΚΝΣ
- ο πνεύμονες (πνευμονική Langerhans ιστοκυττάρωση)
- ο άλλο (π.χ. θυροειδής)

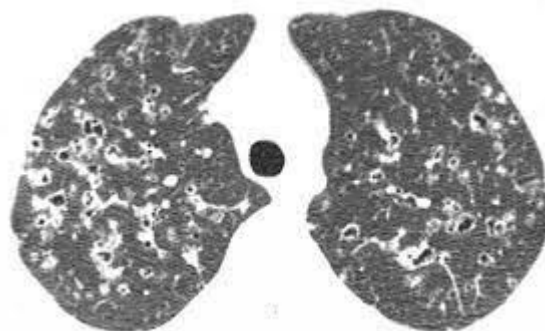
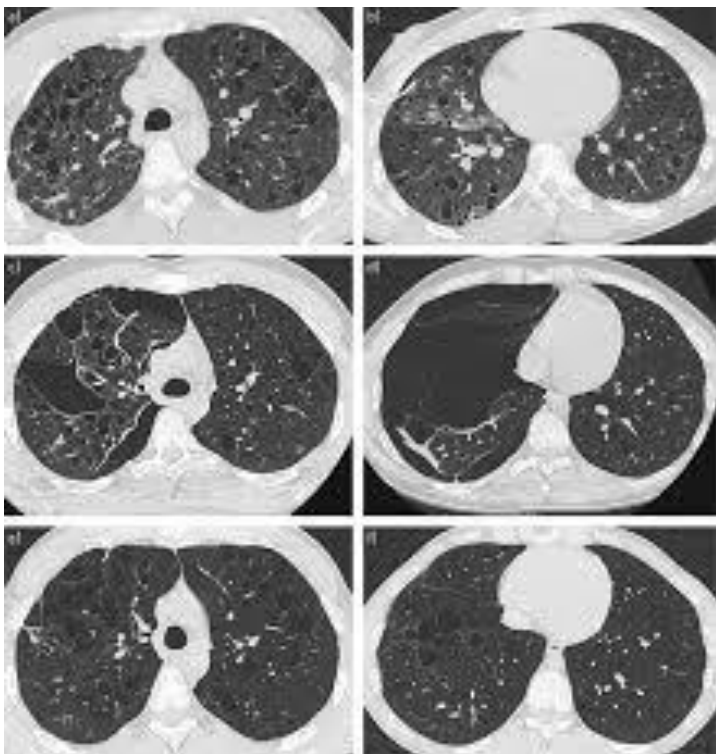
Πολυσυστηματική LCH (Multisystem, MS-LCH)

- δύο ή περισσότερα όργανα ή συστήματα
- ο συμμετοχή 'risk organs' (σπλήνας, ήπαρ, ΚΝΣ, αιμοποιητικό σύστημα)
- ο χωρίς συμμετοχή 'risk organs'

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

Κατηγορία I: ιστοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (LCH)

First line systemic therapy

Recommendation

Mild Symptoms, No Risk Organ Involved:

- Methotrexate 20 mg per week p.o./i.v.
- Azathioprine 2 mg/kg/d p.o
- Thalidomide 100mg/d p.o in skin or soft tissue multifocal single system LCH

Additionally In Multifocal Bone LCH

- zoledronic acid 4 mg i.v.
- q 1 (- 6) month (depending on extent and response)

Symptomatic, MS-LCH, No Risk Organs involved

- Cytarabine 100 mg/m² d1-5 q4w i.v.
- Etoposide 100 mg/m² d1-5 q4w i.v.
- Vinblastin/Prednisolone (like in pediatric studies)

MS-LCH, Risk Organs Involved

- 2-CDA 6 mg/m² d1-5 q4w s.c./i.v.

Ενδείξεις συστηματικής θεραπείας:

- MS-LCH με ή χωρίς συμμετοχή 'risk organs'
- SS-LCH με πολυεστιακές βλάβες
- SS-LCH με βλάβες ειδικής τοποθεσίας

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

Κατηγορία II: Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα non Langerhans

Class IIa: Dermal dendritic cell histiocytosis

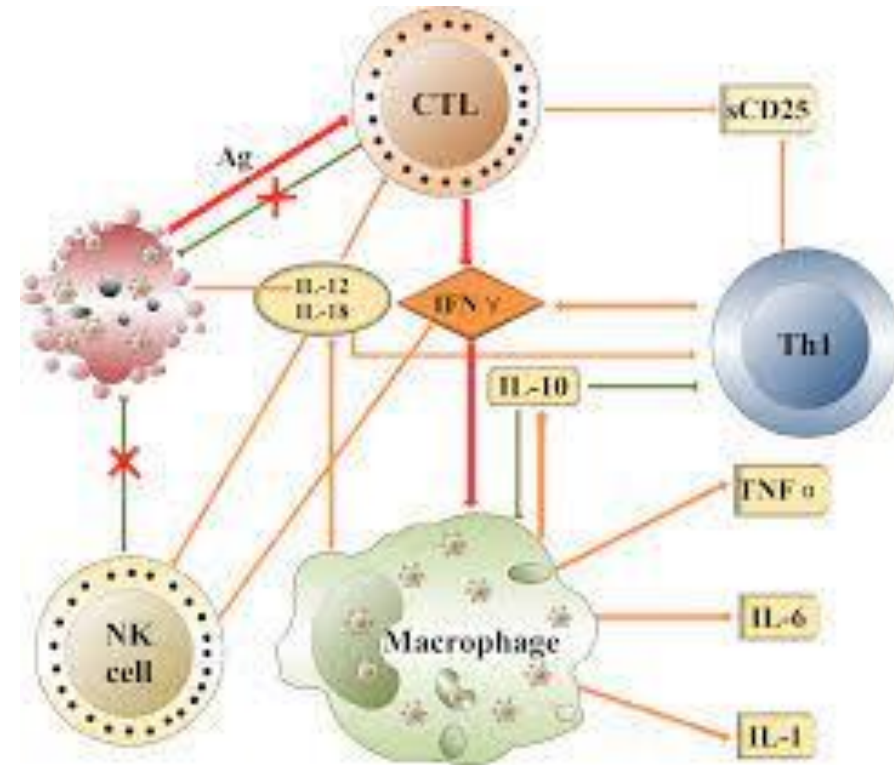
- . Dermatofibroma
- . Juvenile xanthogranuloma
- . Benign cephalic histiocytosis
- . Generalized eruptive histiocytoma
- . Papular xanthogranuloma
- . Erdheim Chester disease
- . Progressive nodular histiocytosis
- . Solitary reticulohistiocytoma
- . Xanthoma disseminatum
- . Fat storing hamartoma of dermal dendrocytes

Class IIb: Non Langerhans cell, non dermal dendritic cell histiocytosis

- . Diffuse plane xanthomatosis
- . Reticulohistiocytosis
- . Necrobiotic xanthogranuloma
- . Rosal Dorfman disease
- . **Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)**
- . Familial sea blue histiocytes
- . Hereditary progressive mucinous histiocytosis
- . Multicentric reticulohistiocytosis
- . Malakoplakia

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



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

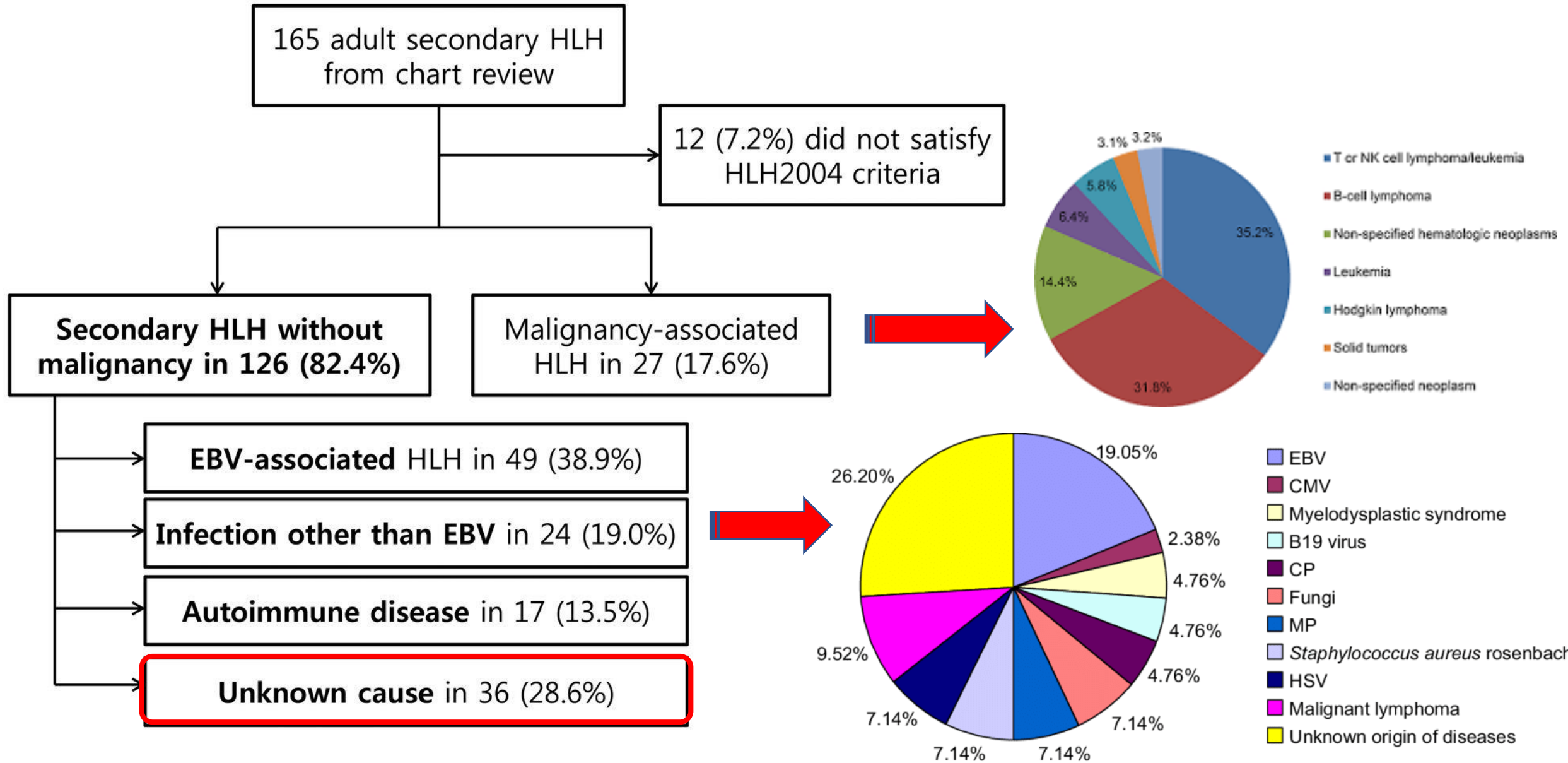
ΑΦΣ σχετιζόμενο με κακοήθειες

ΑΦΣ σχετιζόμενο με ρευματολογικά νοσήματα

- Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

Φαρμακευτικής αιτιολογίας

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



Φυσιοπαθολογία ΑΦΣ

- . ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική φλεγμονή - αντιδραστική διαδικασία
- . Προκύπτει από την παρατεταμένη και έντονη ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών 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

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΜΣ)

FAMILIAL HAEMOPHAGOCYTIC RETICULOSIS

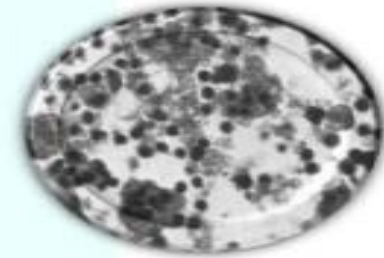
BY

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

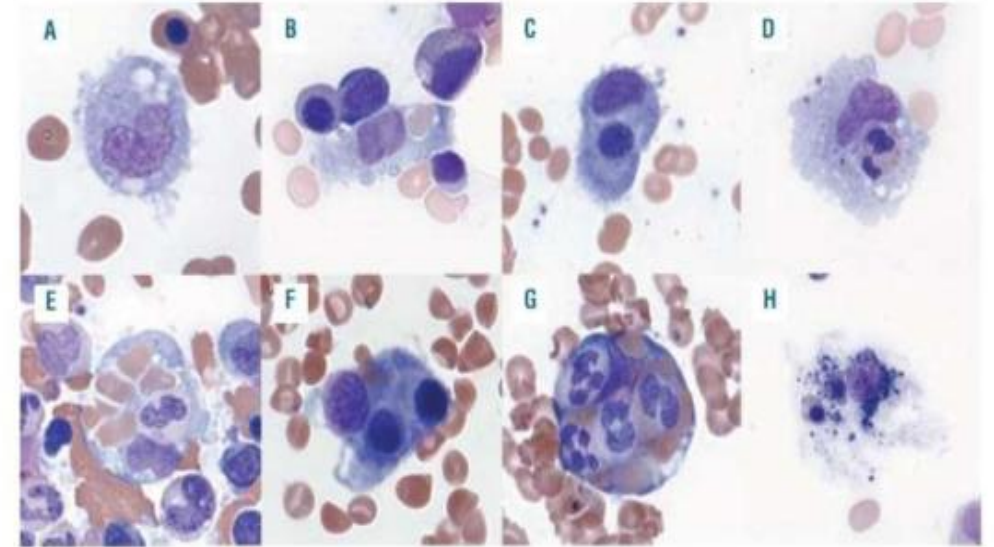


Σύνδρομο παθολογικής υπερ-άνοσης αντίδρασης
με κλινικά σημεία & συμπτώματα ως επί βαρείας
φλεγμονώδους αντίδρασης

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

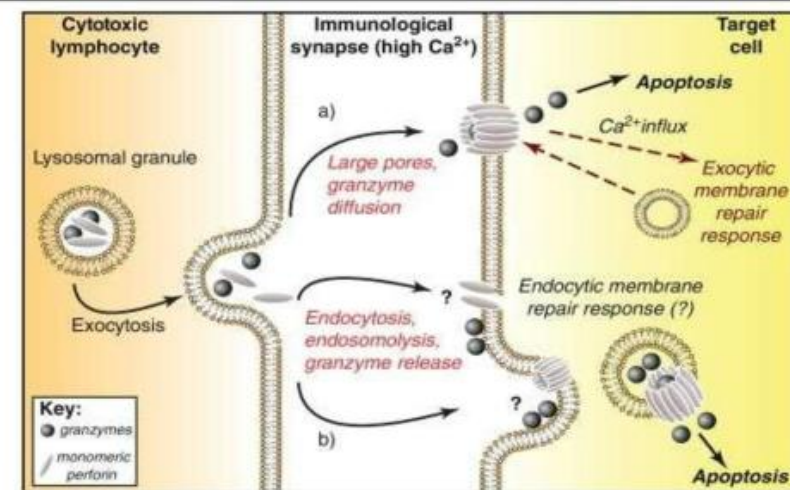
- ▶ Καταρράκτης κυτταροκινών
- ▶ Ισχυρά διεγερμένο ανοσοποιητικό σύστημα



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 **λοιμωξη**

Perforin granzymes: “serial killers”



TRENDS in Immunology

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)§

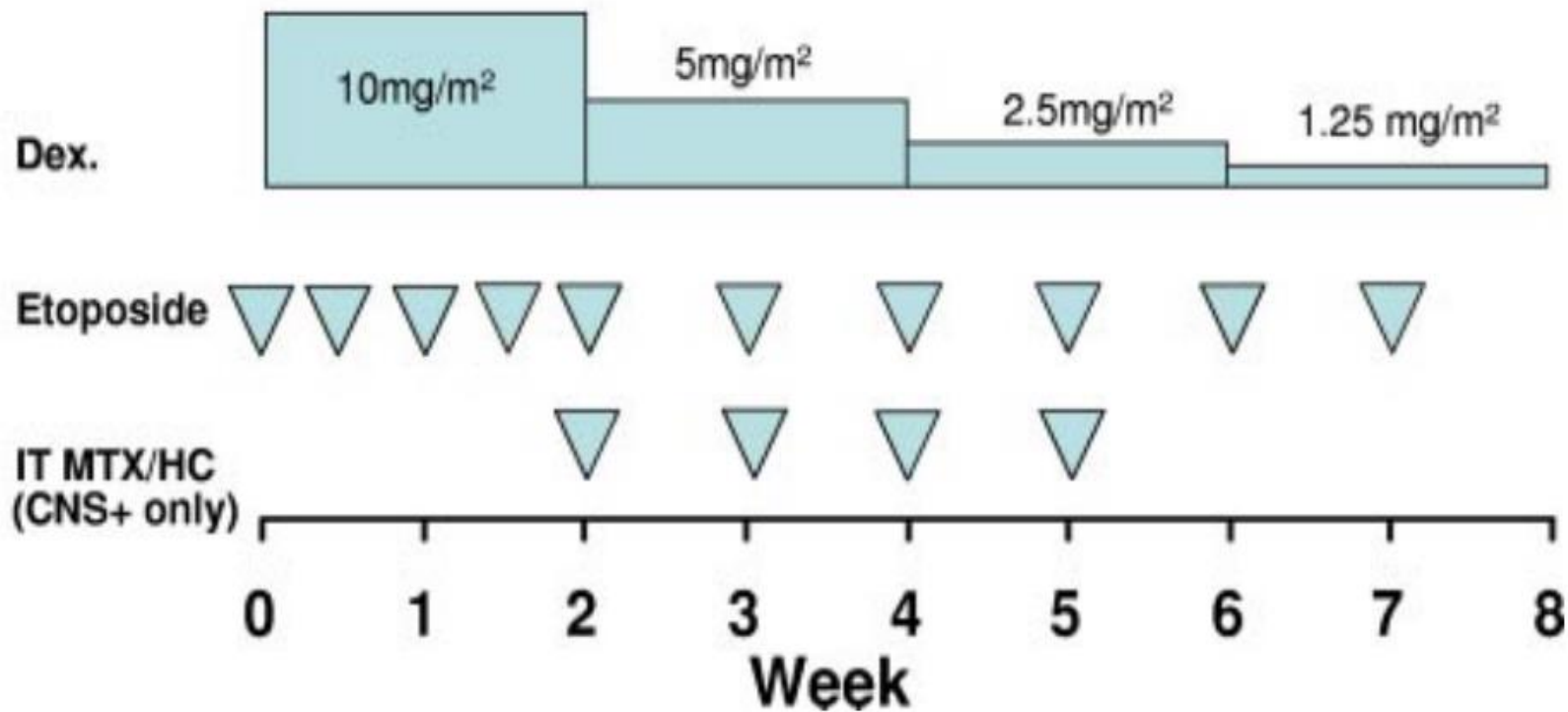


Η διάγνωση απαιτεί 5/8 κριτήρια

*Adapted from Henter et al.⁷

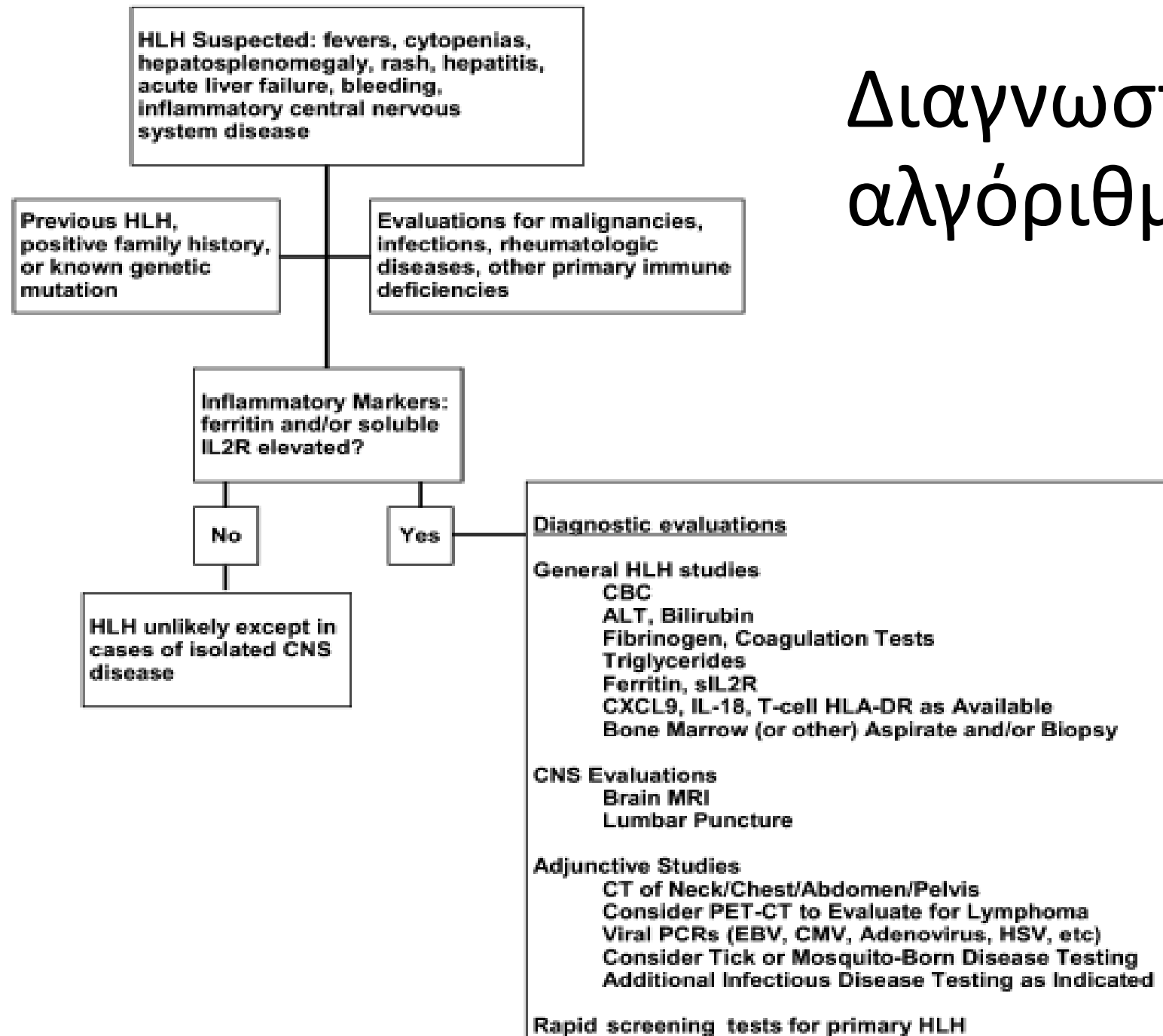
Θεραπευτική αντιμετώπιση

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 παθογνωμονικό 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

