

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Henter JJ. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med. 2025 Feb 6;392(6):584-598. doi: 10.1056/NEJMra2314005. PMID: 39908433.

Recensione a cura di Klara Radovic, Medico specializzando in Allergologia e immunologia clinica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome potenzialmente letale caratterizzata da una risposta infiammatoria incontrollata (iperinfiammazione), che può rapidamente evolvere in insufficienza multiorgano e morte. Di conseguenza, un trattamento tempestivo e mirato è essenziale.

L'HLH primaria (o mendeliana) è una forma ereditaria dovuta a un difetto nei meccanismi di regolazione negativa della risposta immunitaria. Si manifesta prevalentemente in età pediatrica ed è causata da una compromissione della funzione dei linfociti citotossici (cellule NK e linfociti T CD8+), in particolare da anomalie nelle vie di induzione della morte cellulare mediate da perforina e granzimi. È una patologia autosomica recessiva, con un'età mediana di esordio compresa tra i 3 e i 6 mesi. La distribuzione delle mutazioni genetiche associate varia tra le popolazioni, ma i geni più frequentemente coinvolti sono PRF1, UNC13D, STXBP2 e STX11.

Il quadro clinico dell'HLH familiare tipicamente imita una sepsi, con febbre, citopenie e epatosplenomegalia in un neonato o un bambino piccolo. Manifestazioni neurologiche (come atassia, disturbi della deambulazione e convulsioni) possono rappresentare il primo segno della malattia, in particolare nei bambini più grandi e negli adolescenti. Altri segni clinici includono petecchie, porpora, rash maculopapulare transitorio e linfadenopatia. I livelli sierici del recettore solubile per l'interleuchina-2 (sCD25) sono spesso marcatamente elevati e, insieme alla ferritina, rappresentano importanti biomarcatori dell'attività della malattia.

L'HLH secondaria (non mendeliana) è una forma acquisita, più frequentemente osservata negli adulti, che viene scatenata da trigger esterni come infezioni (Epstein-Barr virus, Citomegalovirus, herpes virus, HIV, influenza, batteri, Leishmania, ecc.), neoplasie (soprattutto ematologiche) o malattie autoimmuni (come il lupus eritematoso sistemico, la malattia di Still dell'adulto, vasculiti e artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico). Quando l'HLH è indotta da una patologia autoimmune, si parla più specificamente di sindrome da attivazione macrofagica (MAS-HLH).

Per facilitare una diagnosi precoce, sono stati elaborati criteri diagnostici clinici. Lo studio HLH-2004 richiedeva la presenza di almeno cinque degli otto criteri seguenti: febbre, splenomegalia, citopenia, ipertrigliceridemia o ipofibrinogenemia, emofagocitosi, iperferritinemia, ridotta attività delle cellule NK ed elevati livelli di sCD25. I criteri HLH-2024, recentemente aggiornati dall'Histiocyte Society, prevedono due strategie basate su test genetici e sulla valutazione della citotossicità linfocitaria; una terza strategia prevede la

presenza di cinque su sette criteri clinici, escludendo la funzione NK. Tuttavia, alcuni pazienti con HLH primaria non soddisfano pienamente questi criteri, rendendo necessario un intervento terapeutico anche in base a un forte sospetto clinico.

Un approccio diagnostico complementare è rappresentato dall'HScore, un sistema di punteggio pensato per gli adulti, basato su nove variabili: febbre, organomegalia, immunosoppressione preesistente, emofagocitosi, ferritina, trigliceridi, fibrinogeno, transaminasi e altri parametri clinici e di laboratorio.

Nel caso in cui il fattore scatenante non sia identificabile inizialmente, è fondamentale proseguire con indagini diagnostiche approfondite, anche nei pazienti già in trattamento per HLH.

Il trattamento dell'HLH si basa su tre principi fondamentali:

1. Controllo rapido dell'iperinfiammazione per prevenire il danno d'organo. In questa fase sono utilizzati farmaci come etoposide, corticosteroidi, inibitori dell'interleuchina-1 (es. anakinra), interferone gamma (es. emapalumab), inibitori delle Janus chinasi (es. ruxolitinib) e immunoglobuline per via endovenosa.
2. Identificazione e trattamento del fattore scatenante, che è presente anche nei casi di HLH primaria e quasi sempre in quelli secondari.
3. Trattamenti a lungo termine, come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), indicato nei pazienti con HLH primaria. La terapia genica ha mostrato risultati promettenti nei modelli murini, ma resta in fase sperimentale.

Le opzioni terapeutiche e i dosaggi specifici sono trattati in dettaglio nella letteratura specialistica.

In conclusione, l'HLH, sebbene potenzialmente fatale, è una condizione curabile, ma ancora spesso sottodiagnosticata. Dovrebbe essere sempre considerata nei pazienti con quadri clinici simili alla sepsi che non rispondono alla terapia empirica. Il dosaggio della ferritina dovrebbe essere parte della valutazione iniziale. Questa review fornisce un'analisi approfondita della fisiopatologia dell'HLH familiare, dei meccanismi sottesi alla forma secondaria, dei criteri diagnostici e delle strategie terapeutiche, costituendo una solida base per lo studio di questa sindrome complessa.