

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

**LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA, TUBERCOLOSI
E IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA**

Lorenzo Lodi, Roberta Cupone

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Firenze

Indirizzo per corrispondenza: lorenzolodi90@gmail.com

Bambina di 4 anni ricoverata per febbre persistente, innalzamento significativo degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, riscontro all'Rx torace di una massa mediastinica di verosimile significato linfadenopatico e di un addensamento parenchimale a focolaio all'apice polmonare destro.

Durante la degenza si assisteva alla comparsa di epatosplenomegalia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, ipertrigliceridemia e iperferritinemia. Nel corso ricovero veniva documentata un'infezione da EBV mentre l'intradermo-reazione di Mantoux e il test Quantiferon davano rispettivamente esito negativo e indeterminato con livelli plasmatici di IFN- γ costitutivamente elevati e senza incremento dopo stimolazione con mitogeni o antigeni tubercolari.

Nonostante l'aspirato midollare negativo per emofagocitosi, in 2 occasioni erano presenti 5 dei 6 criteri per la diagnosi di **linfoistocitosi emofagocitica** (HLH); veniva pertanto intrapresa terapia con desametasone, rituximab, ciclofosfamide e ganciclovir con remissione parziale e controllo dell'infezione.

Due settimane dopo, la paziente manifestava una riattivazione del quadro infiammatorio sistemico (ferritina 395.644 ng/ml) e nonostante la risposta parziale alla terapia a base di immunoglobuline anti-timocita, si documentava la progressiva comparsa di sintomatologia oculare e neurologica.

Veniva quindi diagnosticata un'infezione disseminata da *Mycobacterium tuberculosis*, mediante il riscontro con metodica PCR del genoma batterico a livello ematico, li-

quorale e oculare. Tale riscontro, successivamente confermato tramite coltura, indicava la somministrazione di terapia antitubercolare a base di 5 farmaci che portava inizialmente a un parziale controllo dell'infezione, ma successivamente a un drammatico peggioramento del quadro e quindi all'*exitus* per insufficienza multiorgano nonostante il supporto intensivistico.

Le indagini immunologiche e genetiche eseguite per la ricerca di forme familiari di HLH avevano dato tutte esito negativo, complicando notevolmente l'inquadramento diagnostico. Il riscontro di livelli plasmatici di IFN- γ estremamente elevati e l'infezione diffusa da *M. tuberculosis* hanno poi indirizzato l'iter diagnostico verso una forma di MSMD (*Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases*) che si concludeva con il riscontro in citofluorimetria di un deficit di fosforilazione a livello di STAT1 e quindi di una nuova mutazione a livello del gene IFNGR1.

Conclusioni

Di fronte a una HLH non bisogna circoscrivere le indagini alle sole forme familiari, ma ricercare potenziali *trigger* infettivologici, immunologici, reumatologici (MAS) e oncologici. Inoltre, nelle forme secondarie può comunque entrare in gioco una predisposizione genetica anche non direttamente correlata alle **linfoistocitosi emofagocitiche** familiari: pensa a un'immunodeficienza primitiva!