



## REPORTE DE CASOS

# Actuales retos diagnósticos genómicos en los Síndromes Hemofagocíticos en pediatría: reporte de caso

Juan Manuel Sánchez-Vargas<sup>1,2</sup> , Lina Johanna Moreno Giraldo<sup>1,2,3</sup> 

1) Sección de Genética Médica, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia; 2) Sección de Neurogenética y Pediatría, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Cali, Colombia; 4) Sección de Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET) de GRINPED, Cali, Colombia.

Recibido: 10 de octubre de 2023 / Aceptado: 10 de enero de 2024 / Publicado: 30 de abril de 2024

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



## Resumen

**Introducción:** La linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL) es una enfermedad del sistema autoinmune que se presenta con un síndrome inflamatorio excesivo causado por linfocitos T activados e histiocitosis. Cursa con herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X. Aproximadamente el 90% de los niños diagnosticados son menores de 2 años y la incidencia es de aproximadamente 0.12-1.0 por 100.000. Se puede dividir en cinco subtipos según la variante genética causante. Las variantes patogénicas más involucradas son en los genes de la perforina 1 (PRF1) y homólogo D de la proteína UNC-13 (UNC13D). **Caso clínico:** Se presenta el caso de un preadolescente de 11 años, con antecedente de infecciones recurrentes, quien cursa con síndrome convulsivo asociado a fiebre, peso y talla bajas para la edad, hepatomegalia y discapacidad cognitiva. En el abordaje inicial se descartan enfermedades infecciosas, inmunológicas, hematológicas, metabólicas y oncológicas. El exoma clínico para inmunodeficiencias primarias muestra una variante patogénica p.A91V homocigota en el gen de la PRF1 de herencia autosómica recesiva, resultado relacionado con linfocitosis hemofagocítica familiar tipo 2 (FHL2). **Discusión y conclusión:** El cambio conformacional del PRF1 alterado reduce la actividad citotóxica de la proteína y provoca la enfermedad. Los pacientes portadores de defectos en el gen PRF1 son vulnerables a infecciones, enfermedades autoinmunes y tumores malignos. Con un diagnóstico definido y preciso es posible orientar las acciones en salud, pautas de seguimiento, evaluación de riesgo de heredabilidad a través de un caso índice para así encontrar otros posibles portadores, realizar un asesoramiento genético completo, implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología. Actualmente se cuenta con varios estudios en diferentes fases de investigación sobre moléculas que pueden intervenir en la historia natural de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL), un tipo de linfocitosis hemofagocítica (HLH). Esta enfermedad es un trastorno poco común del sistema autoinmune que se presenta con un síndrome inflamatorio excesivo causado por linfocitos

T activados e histiocitosis, que afecta a casi todas las edades, con un 70-80% de presentación en el primer año de vida [1] (Ver Tabla 1).

La FHL se puede dividir en cinco subtipos según la variante genética causante. Los genes patogénicos de FHL tipo 2 al 5 descritos son perforina 1 (PRF1), homólogo D de la proteína UNC-13 (UNC13D), sintaxina 11 (STX11) y proteína de unión a sintaxina 2 (STXBP2), respectivamente; mientras que, los genes para el tipo 1 aún son desconocidos [2] (Tabla 2). (Ver tabla 1 y 2).

Esta enfermedad cursa con una variante genética autosómica recesiva ligada al cromosoma X que comúnmente está presente en recién nacidos o lactantes (Ver tabla). Aproximadamente el 90% de los niños diagnosticados son menores de 2 años y la incidencia es de aproximadamente 0.12-1.0 / 100,000 habitantes [3]. A nivel mundial, el 58% de los pacientes con FHL tienen variantes del gen PRF1, y hasta el 2018, se habían reportado

### Autor corresponsal

Juan Manuel Sánchez-Vargas

### Email

juanmasanchezv@gmail.com

**Palabras clave:** Linfocitosis hemofagocítica familiar, perforina, exoma, tratamiento específico, terapia molecular dirigida, asesoramiento genético, medicina de precisión.

**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0. Requiere referencia a fuente original.

**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20242247

**Tabla 1.** Principales formas de Hemofagocitosis.**Formas primarias**

- **Alteraciones en genes relacionados con la función citotóxica de linfocitos T y células NK:**
  - Formas familiares (FHLH 1-5): PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2
  - Síndromes pigmentarios: síndrome de Griscelli tipo 2 (RAB27A),
  - Chediak-Higashi (LYSTA) y síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2 (AP3B1)
  - Síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP): SH2D1A (XLP1) y XIAP (XLP2)
  - Déficit de XIAP
  - Ganancia de función de NLRC4
  - Mutación en CDC42
  - Genes de susceptibilidad de infección por VEB: MAGT1, ITK, CD27, CD70, CTPS1 y RASGRP1.

**Formas secundarias**

- **Inmunodeficiencias primarias:** inmunodeficiencia combinada severa, inmunodeficiencia combinada, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott- Aldrich, ataxia telangiectasia, disqueratosis congénita, déficit de ORAI-1, enfermedad granulomatosa crónica, agammaglobulinemia ligada al X, síndrome linfoproliferativo autoinmune, ganancia de función de STAT1, déficit de CTLA4, GATA2, TRAPS, FMF, NEMO, TIM3, DOCK8, STAT2, STAT3 y PIK3CD
- **Errores innatos de metabolismo:** lisinuria con intolerancia a proteínas, déficit de sulfatasa múltiple....
- **Infecciones: virus:** VEB, CMV, VHS, VIH, VHH8, SARS-CoV-2. Bacterias, micobacterias y micoplasmas. Parásitos: leishmania y plasmodium. Hongos: candida y criptococo
- **Neoplasias:** hematológicas (leucemias, linfomas). Sólidas (melanoma)
- **Autoinmunidad:** artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kawasaki
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**
- **Terapias avanzadas:** Citoquine-release-syndrome (CRS): tratamiento con células CAR-T e inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos (blinatumomab).

Modificado de: Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, clasificación, fisiopatología y clínica. Anales de Pediatría Continuada (Internet). 2013.

**Tabla 2.** Genes asociados y características de las Linfohistiocitosis hemofagocíticas (HLH) primarias.

HLH	Gen	Proteína	Defecto Vesicular	Degranulación
FHLH-1	Desconocido	-	-	Normal
FHLH-2	PRF1	Perforina	Contenido	Normal
FHLH-3	UNC13D	Munc13-4	Cebado	Anormal
FHLH-4	STX11	Sintaxina-11	Ensamblaje	Anormal
FHLH-5	STXBP2	Munc18-2	Fusión	Anormal
GS2	RAB27A	Rab27a	Fusión	Anormal
CHS	LYST	Tráfico lisosomal	Tráfico	Anormal
H-PP2	AP3B1	Adaptador	Tráfico	Anormal
XLP1	SH2D1A	SAP	Activación linfocitaria	Normal
XLP2	BIR4	XIAP	Inhibición de apoptosis	Normal

Cytotoxicity associated with FHLH-1 and 2 is absent. In the rest it is diminished. FHLH: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Modified from: Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, clasificación, fisiopatología y clínica. Anales de Pediatría Continuada (Internet). 2013.

100 casos de linfocitosis hemofagocítica familiar tipo 2 (FHL2) con variantes identificadas de PRF1 [4]. En Colombia, aún no hay un consolidado sobre carga poblacional. La FHL no hace parte de las enfermedades huérfanas reconocidas [5]. En un boletín epidemiológico nacional del 2021 sobre enfermedades huérfanas, se describe que se reportaron 672 casos de enfermedades de la sangre, órganos hematopoyéticos y trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad, el 13.6% del total, sin embargo, sin discriminación de estas [6].

Las células NK y los linfocitos T citotóxicos (CTL) juegan un papel importante en la respuesta inmune a los patógenos invasores, predominantemente virus. Secretan mediadores solubles como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), el cual mejora la inmunidad, interfiere con la replicación viral y también es un potente activador de macrófagos.

Los CTL también median en la destrucción directa de células infectadas y células presentadoras de antígenos (APC), incluidos los macrófagos, predominantemente a través de la liberación de gránulos citotóxicos [7]. Durante la enfermedad activa hay una alta concentración sérica de IFN- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10), interleucina 12 (IL-12), interleucina 18 (IL-18) y proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 $\alpha$ ) [8].

Las principales características clínicas de esta patología son fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, aumento del nivel de ferritina, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hepatitis y disminución de la actividad de las células NK [9,10], que se pueden detectar en el 20-73% de los pacientes en la presentación clínica inicial. Los pacientes con FHL también pueden presentar síntomas neurológicos, como convulsiones, parálisis facial, inestabilidad de la marcha o incluso coma [11]. El diagnóstico debe realizarse teniendo en cuenta criterios clínicos, de laboratorio e histológicos, y el diagnóstico se establece con 5 de los 8 (Tabla 3).

El principal gen implicado es el PRF1, ubicado en la región 10q21.22 que contiene tres exones. El precursor de la proteína perforina humana codificada se expresa principalmente en los linfocitos T citotóxicos y las células NK, lo que desempeña un papel importante en la regulación del sistema autoinmune. Los pacientes portadores de defectos en el gen PRF1 son vul-

nerables a infecciones, enfermedades autoinmunes y tumores malignos [12]. La producción o el nivel de actividad reducidos de la perforina pueden dar lugar a sistemas de defensa inmunitarios deteriorados y a la disregulación de los mecanismos apoptóticos. La variante del punto de acceso en el FHL2 se encuentra en la región 2 conservada de la proteína quinasa C.

Este dominio es la región clave para que la proteína PRF1 inicie la perforación de la membrana y mantenga la actividad citotóxica. El cambio conformacional del PRF1 alterado reduce la actividad citotóxica de la proteína y provoca la enfermedad [7].

La Sociedad de Histiocitos estableció un conjunto de criterios diagnósticos de consenso que se revisó en 2007 [10]. Estos criterios son útiles para permitir un diagnóstico clínico y de laboratorio de HLH mientras se llevan a cabo ensayos moleculares más definitivos. A menos que los antecedentes familiares o las pruebas genéticas sean consistentes con FLH, los pacientes deben presentar cinco de los ocho criterios. La calculadora de probabilidad de HLH (HScore) es otro sistema de puntuación de diagnóstico ampliamente aceptado. El HScore es una calculadora en línea que tiene en cuenta los siguientes 9 criterios: la presencia de inmunosupresión, fiebre, visceromegalia, elevación del nivel de triglicéridos, niveles de ferritina, niveles de aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámico oxaloacética sérica, niveles de fibrinógeno, presencia de citopenias y hemofagocitosis en muestras de médula ósea. A cada criterio se le asigna un valor basado en regresión logística y se calcula a partir de él una puntuación total que va de 0 a 337. Una pun-

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de la LHLF.

**Criterios clínicos**

- Fiebre (> 7 días  $\geq$  38.5°C)
- Esplenomegalia ( $\geq$  3 cm)

**Criterios de laboratorio**

- Bicitopenia
  - o Hemoglobina <9 g/L
  - o Plaquetas < 100 000/ $\mu$ L
  - o Neutrófilos < 1000/ $\mu$ L
- Hipertrigliceridemia (> 3,0 mmol/L en ayunas) y/o Hipofibrinogenemia (< 1,5 g/L)
- Ferritina >500  $\mu$ g/L
- Actividad NK disminuida o ausente
- CD25 soluble >2400 IU/ml

**Criterio histológico**

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático

tuación más alta corresponde a una mayor probabilidad de HLH. Los creadores del puntaje encontraron un punto de corte óptimo de 169, que correspondía a una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 86 % en su estudio [13]. Se comparó el desempeño del HScore con los criterios HLH-2004 en pacientes adultos y pediátricos. El estudio concluyó que el HScore es más predictivo en el diagnóstico de HLH que los criterios HLH-2004. Se encontró que la sensibilidad y especificidad del HScore era mayor en el grupo pediátrico (100% y 80%, respectivamente) que en adultos (90% y 79%, respectivamente) [14].

Si se sospecha FHL, los paraclínicos deben incluir hemograma completo y frotis de sangre, pruebas de función hepática, triglicéridos, ferritina y perfil de coagulación. Se realiza una aspiración de médula ósea y, si inicialmente es negativa, debe repetirse en una etapa posterior si la FHL todavía es un diagnóstico posible. Se debe considerar la punción lumbar cuando exista sospecha de afectación neurológica. Puede realizarse una detección rápida de perforina mediante citometría de flujo con clasificador de células activadas por fluorescencia (FACS), la cual ha permitido una rápida identificación de FHL2 [3]. La FACS para perforina también identifica portadores heterocigóticos de FHL2. Además, se ha desarrollado un ensayo de liberación de gránulos (GRA) que permite la detección rápida de las proteínas implicadas en el transporte y la fusión de gránulos citotóxicos a la membrana celular, proporcionando una herramienta alternativa para la evaluación de la función citotóxica tanto de linfocitos T como de células NK [7]. El ensayo GRA se basa en la tinción de superficie para la proteína CD107a o también llamada LAMP1, la cual está presente en la membrana de los gránulos secretores dentro de las células T y células NK. La detección de CD107a en la superficie celular después de la estimulación implica una ruta intacta de exocitosis de gránulos y una función normal de las proteínas en esa ruta. La ausencia de expresión de CD107a en la superficie celular sugiere un defecto en la migración, acoplamiento, cebado o fusión de los gránulos secretores. Sin embargo, la evaluación de la desgranulación de células NK es útil para identificar FHL tipo 3 al 5, pero no FHL2, donde la exocitosis de gránulos es normal [15].

En la actualidad, la genómica está impulsando un cambio fundamental en el diagnóstico de enfermedades raras, desde el análisis de síntomas hasta la evaluación de etiología molecular. Comprender la base biológica de la enfermedad puede condu-

cir a una mejor atención y un tratamiento dirigido, con resultados predecibles basados en evidencia. Este tipo de diagnóstico molecular en la genómica de enfermedades raras es la base de la medicina de precisión. Según el Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG), la identificación de la etiología genética de la enfermedad de un individuo tiene utilidad para el paciente, su familia y la sociedad en general [16]. Una comprensión de los mecanismos de enfermedades raras permite a los médicos remitir a los pacientes a especialistas apropiados, seleccionar terapéutica a medida y ofrecer un seguimiento específico de la enfermedad. De igual manera, definir el patrón de herencia de una enfermedad rara informa los riesgos de recurrencia para los pacientes y tanto sus familias inmediatas como extendidas, apoyando la planificación familiar informada.

Las opciones para las pruebas genéticas moleculares incluyen el uso de un panel multigénico o pruebas genómicas. Se puede utilizar un panel multigénico que incluye el análisis de los genes implicados en los tipos de FHL conocidos, como PRF1, UNC13D, STX11 y UNC18B; sin embargo, un estudio genético negativo no descarta la HLH [17]. Se han identificado más de 90 variantes en el gen PRF1 y más de 50 en el gen UNC13D en las personas con FHL [18].

En el pasado, como manejo se han utilizado varios regímenes quimioterapéuticos dirigidos a macrófagos e histiocitos activados y células T como manejo farmacológico. En 1994, la Sociedad de Histiocitos produjo un protocolo de estudio de consenso (HLH-94), que incluye la combinación de etopósido intravenoso, dexametasona oral o intravenosa y, en pacientes con síntomas neurológicos progresivos o líquido cefalorraquídeo anormal, metotrexato intratecal [1]. En las últimas décadas, se estaba empleando un protocolo modificado (HLH-2004) con la adición de ciclosporina oral [10]. El tratamiento inicial tenía una duración de 8 semanas, seguido de una terapia de mantenimiento con etopósido a dosis más bajas, prednisolona y ciclosporina A para mantener la remisión hasta que se realice el HSCT. Un estudio exhaustivo reciente de los regímenes de tratamiento HLH-94/2004 mostró una tasa de respuesta general del 72.7% (tasa de respuesta completa del 55.5%) y una tasa de supervivencia general a los 3 años del 74.7%, con una incidencia general de efectos secundarios del 18,2%. Aunque la quimioterapia puede aliviar temporalmente los síntomas, no puede eliminar la base genética de la inmunodeficiencia. Co-

mo complemento, el tratamiento de apoyo incluye antibióticos de amplio espectro, cotrimoxazol profiláctico, antimicóticos orales, terapia antiviral si está indicado e inmunoglobulina intravenosa.

En cuanto a ensayos clínicos recientes, se realizó en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Italia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido un estudio intervencionista desde el 2019-2022, cuyo propósito era ampliar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de emapalumab como tratamiento para pacientes con HLH, con especial énfasis en el resultado a largo plazo y las evaluaciones de calidad de vida. En octubre del año pasado se completó este estudio, los investigadores indicaron que después de completar el tratamiento, los pacientes continuarán en el estudio para un seguimiento a largo plazo hasta 1 año después del HSCT o de la última infusión de emapalumab (si no se realiza el HSCT), para realizar conclusiones sobre la efectividad del medicamento [19]. Por último, a principios del mes de marzo de 2023 se inició un nuevo estudio el cual aún no está reclutando pacientes, cuyo objetivo es estudiar la supervivencia de los pacientes hasta el trasplante de progenitores hematopoyéticos tras el uso de ruxolitinib como tratamiento de primera línea asociado a corticoides en la HLH [20].

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 11 años, producto de padres no consanguíneos, con antecedentes médicos de 6 episodios de neumonía a repetición y 2 episodios de otitis antes de los 5 años, 1 episodio de pansinusitis que requirió procedimiento quirúrgico, esofagitis eosinofílica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis ulcerativa, asma, sospecha de trastorno de deglución, retraso global del desarrollo, dermatitis y leucopenia crónica. Madre y padre con antecedente de *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar y abuelo materno con *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar multirresistente. Quien cursó con síndrome convulsivo de novo asociado a fiebre intermitente, cefalea y emesis. Al examen físico con peso y talla bajas para la edad, hepatomegalia, discapacidad cognitiva leve y comportamiento adaptativo y escolar por debajo de lo esperado para su edad cronológica. Dentro del enfoque sindromático, se descartaron causas hematológicas, oncológicas, inmunológicas, metabólicas e infecciosas del cuadro. Dada la complejidad clínica de la paciente, ante sus antecedentes familiares, heterogeneidad fenotípica, diversas manifestaciones clínicas, posibles diagnósti-

cos diferenciales, exámenes iniciales diagnósticos no concluyentes y ante la sospecha de una enfermedad genética compleja, se solicita un exoma clínico para inmunodeficiencias primarias, ayuda diagnóstica que analiza exones de un conjunto de genes conocidos codificantes del genoma que podrían justificar los síntomas presentes y confirmar una patología específica.

## RESULTADOS

Se realizó una secuenciación del exoma completo en un secuenciador masivo de última generación DNB-SEQ400, además de variantes en número de copia (CNV) mediante Next Generation Sequencing (NGS) para genes relacionados con inmunodeficiencia primaria (Ver lista al final del manuscrito).

Los resultados de secuenciación fueron analizados bioinformáticamente en un análisis secundario (Leiden Open Variation Database (LOVD)) para evaluar la calidad de los datos obtenidos de la secuenciación y en un análisis terciario para alinear las secuencias, hacer el llamado y filtrado de variantes, cumpliendo criterios de calidad específicos. Las variantes identificadas fueron evaluadas teniendo en cuenta los parámetros recomendados por las guías del ACMG para la clasificación de variantes y sus actualizaciones, incluyendo la información de bases de datos como ClinVar, HGMD, LOVD, dbSNP y gnomAD.

Se encontró una variante patogénica A91V homocigota en el gen PRF1, este resultado podría estar relacionado con FHL2 (Tabla 4). Las variantes patogénicas en el gen PRF1 (MIM \*170280) están asociadas a FHL2 (MIM #603553) de herencia autosómica recesiva. Se ha identificado una variante heterocigota en el gen PRF1 que consiste en la sustitución de una citosina por una timina en la posición 272 del ADNc, en el exón 2/3 del gen (c.272C>T) y que a nivel de la proteína produce el cambio missense de una alanina por valina en el codón 91 (p.Ala91Val), un residuo aminoácido ubicado en el dominio funcional "PERF\_HUMAN domain 'MACPF'".

El cambio descrito se ha reportado en individuos afectados con FHL2 tanto en heterocigosis como en homocigosis (PMID: 17475905,32150605). En tanto al efecto de este cambio missense en el gen o producto génico, se han llevado a cabo estudios funcionales que demuestran que la variante p.A91V resulta en un plegamiento incorrecto de la proteína y una re-

ducción secundaria de la citotoxicidad de las células NK, y se propone que esta disfunción en la citotoxicidad es la causante de la enfermedad inmunomediada en individuos como variantes homocigotas (PMID: 25776844). Los pacientes con variantes deletéreas en el gen PRF1 tienen un mayor riesgo o susceptibilidad que el de la población general para desarrollar las condiciones asociadas al gen, especialmente considerando la presencia de la variante en homocigosis en un paciente que solapa el fenotipo descrito para el gen PRF1, como el peso y la talla baja, la leve alteración del aprendizaje y la pancitopenia; además de síntomas clásicos como hepatoesplenomegalia, fiebre y dolor articular.

## DISCUSIÓN

En este artículo, se reportó el caso de un paciente quien, dado la complejidad clínica, ante sus antecedentes familiares, heterogeneidad fenotípica, diversas manifestaciones clínicas, posibles diagnósticos diferenciales, exámenes iniciales diagnósticos no concluyentes y ante la sospecha de una enfermedad genética rara, se solicitó un exoma clínico dirigido, en donde se encontró una variante patogénica A91V homocigota en el gen PRF1, resultado relacionado con FHL2.

Paciente quien presentaba cuadro clínico y resultados paraclínicos similares los descritos en la literatura. La variante del gen PRF1 reportada en este caso fue p.A91V, a diferencia de la reportada en un estudio chino en donde c.1349C>T es la variación PRF1 más común en esa población con FHL2 (1). De igual manera, la variante contrasta con la informada en pacientes turcos, siendo la más prevalente la c.1122G>A (p.W374X), al igual que en Japón, donde la más común fue la variante c.1090-1091delCT [22].

La variación del punto de acceso en el FHL2 chino se encuentra en la región 2 conservada de la proteína quinasa C, mientras que la reportada en este caso fue una a nivel de la proteína produce el cambio missense de una alanina por valina en el codón 91 (p.Ala91Val), un residuo aminoácido ubicado en el dominio funcional "PERF\_HUMAN domain 'MACPF'" [21].

Una vez que se han identificada la variante patogénica que causa la FHL2, es posible hablar de pronóstico, realizar un completo asesoramiento genético, implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad

asociada a esta patología, debido a que con los estudios actuales se cuentan con moléculas que pueden cambiar la historia natural de la enfermedad e intervenir en ella.

## CONCLUSIÓN

La FHL es una enfermedad que se presenta con un síndrome inflamatorio excesivo causado por linfocitos T activados e histiocitosis, el cual cursa con herencia autosómica o recesiva ligada al cromosoma. En Colombia, aún no hay un consolidado sobre carga poblacional y no hace parte de las enfermedades huérfanas reconocidas [5].

La FHL se puede dividir en cinco subtipos según la variante genética causante. Las variantes que involucran a PRF1 y UNC13D son las más patogénicas [7]. A nivel mundial, el 58% de los pacientes con FHL tienen variantes del gen PRF1 [4]. Fisiopatológicamente, se identificó que el principal defecto subyacente es la alteración de la citotoxicidad de las células T y células NK [1]. Los pacientes portadores de defectos en el gen PRF1 son vulnerables a infecciones, enfermedades autoinmunes y tumores malignos [12].

Las principales características clínicas son fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y disminución de la actividad de las células NK [9,10]. Para realizar el diagnóstico, se encuentra vigente la calculadora de probabilidad de HLH (HS-core), la cual tiene en cuenta 9 criterios, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 86% [13].

Como método confirmatorio, se incluyen el uso de un panel multigénico o pruebas genómicas. El primero, incluye el análisis de los genes implicados en los tipos de FHL conocidos, como PRF1, UNC13D, STX11 y UNC18B [17].

Actualmente, se están realizando ensayos clínicos a nivel mundial sobre la eficacia y seguridad de emapalumab como trata-

**Tabla 4.** Detalles de la variante encontrada.

<b>Gen</b>	PRF1 (NM_005041.5)
<b>Variante</b>	c.272C>T (p.Ala91Val)
<b>Tipo de variante</b>	Sentido erróneo
<b>Ratio alélico (VAF)</b>	0,98
<b>Cigosis</b>	Homocigosis
<b>Significado Clínico</b>	Variante de riesgo
<b>Referencia</b>	rs35947132

miento para pacientes con HLH, con especial énfasis en el resultado a largo plazo y las evaluaciones de calidad de vida, algunos han mostrado resultados prometedores como controlador de la progresión de la enfermedad [19,23]. Sin embargo, este es un trastorno que progresa rápidamente con una alta tasa de mortalidad si no se trata y el único tratamiento curativo disponible actualmente es el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) alogénico [3]. Dado a los adelantos en los apoyos diagnósticos, métodos confirmatorios y nuevas terapias farmacológicas, es necesaria la realización de más estudios para abordar esta enfermedad mejor, aumentar la tamización, describir la carga poblacional, realizar una concientización del gremio de personal de la salud para considerar esta patología como diagnóstico diferencial para realización de una buena consejería genética. Es prioridad una identificación temprana de esta enfermedad a través de una completa historia clínica y examen físico completos, conocer

riesgos genéticos familiares, importancia de tamización de la población y correlación fenotipo genotipo para poder hablar de perspectiva, pronóstico, seguimiento y asesoramiento genético. Con un diagnóstico definido y preciso, además es posible implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, acercándonos a la medicina de precisión, anticipatoria, preventiva, predictiva y participativa.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Libre seccional Cali, al grupo GRINPED y a la línea NEUROMET.

#### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**JMSV** – búsqueda de información, revisión del tema, escritura, redacción, sometimiento.

**LJMG** – redacción, edición y revisión final del manuscrito.

#### REFERENCIAS

- [1] Bi SH, Jiang LL, Dai LY, Wang LL, Liu GH, Teng RJ. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 in a female Chinese neonate: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 26;9(21):6056-66. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i21.6056>
- [2] Shuwen Sun, et. al., Analysis of clinical phenotype and genetic mutations of a pedigree of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *NLM*, 2014 Oct;
- [3] Ma H, Zhang R, Zhang L, Wei A, Zhao X, Yang Y, et al. Treatment of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis with the HLH-94/2004 regimens and hematopoietic stem cell transplantation in China. *Ann Hematol*. 2020 Oct 6;99(10):2255-63. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04209-w>
- [4] Sheth J, Patel A, Shah R, Bhavsar R, Trivedi S, Sheth F. Rare cause of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis due to mutation in PRF1 and SH2D1A genes in two children - a case report with a review. *BMC Pediatr*. 2019 Dec 8;19(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1444-4>
- [5] Ministerio de Salud y de Protección Social. Resolución 023 de 2023. Colombia 2023 p. 1-43.
- [6] Ministerio de Salud y de Protección Social. Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - raras, Colombia, 2021 hasta semana epidemiológica 20. Colombia Colombia; 2021 p. 1-30.
- [7] Zhang L, Li Z, Liu W, Ma H, Wang T, Zhang R. Genetic characterization of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a single-center study. *Ann Hematol*. 2019 Oct 6;98(10):2303-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03764-1>
- [8] Janka GE. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012 Feb 18;63(1):233-46. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041610-134208>
- [9] Osińska I, Popko K, Demkow U. Perforin: an important player in immune response. *Central European Journal of Immunology*. 2014;1:109-15. DOI:<https://doi.org/10.5114/ceji.2014.42135>
- [10] Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>

- [11] Feng W xing, Yang X ying, Li J wei, Gong S, Wu Y, Zhang W hua, et al. Neurologic Manifestations as Initial Clinical Presentation of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type2 Due to PRF1 Mutation in Chinese Pediatric Patients. *Front Genet.* 2020 Mar 4;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00126>
- [12] Miana A, Kumarib K, Kaushalb S, Fazala F, Kodana P, Batrac A, et al. Fatal familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with perforin gene (PRF1) mutation and EBV-associated T-cell lymphoproliferative disorder of the thyroid. *Autops Case Rep.* 2019;9(3). DOI: <https://doi.org/10.4322/acr.2019.101>
- [13] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology.* 2014 Sep;66(9):2613-20. DOI:<https://doi.org/10.1002/art.38690>
- [14] Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol.* 2016 Jun;145(6):862-70. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw076>
- [15] Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Blessing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood.* 2017 Jun 1;129(22):2993-9. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-753830>
- [16] ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine.* 2015 Jun;17(6):505-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.41>
- [17] Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 Apr 1;146(4):507-19. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0802-RA>
- [18] Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI). Pruebas genéticas - Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) - Genes PRF1 y UNC13D. 2022.
- [19] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03312751. Study to Assess the Efficacy and Safety of Emapalumab in Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312751?cond=Familial+Hemophagocytic+Lymphohistiocytosis&draw=2&rank=1>
- [20] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05762640. Ruxolitinib as First Line Treatment in Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (R-HLH) (R-HLH) [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05762640?cond=Familial+Hemophagocytic+Lymphohistiocytosis&draw=4&rank=4>
- [21] Bi SH, Jiang LL, Dai LY, Wang LL, Liu GH, Teng RJ. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 in a female Chinese neonate: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2021 Jul 26;9(21):6056-66. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i21.6056>
- [22] An O, Gursoy A, Gurgey A, Keskin O. Structural and functional analysis of perforin mutations in association with clinical data of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 (FHL2) patients. *Protein Science.* 2013 Jun;22(6):823-39. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.2265>
- [23] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01818492. Study to Investigate Safety, Efficacy of an Anti-IFN $\gamma$  mAb in Children With Primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01818492?cond=Familial+Hemophagocytic+Lymphohistiocytosis&draw=2&rank=2>