

Paul La Rosée*, Thomas Schenk, Christa Kunert und Andreas Hochhaus

Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS): Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and macrophage activation syndrome (MAS): clinical outcome and diagnostics

Zusammenfassung: Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein Hyperinflammations-Syndrom, welchem neben genetischen Defekten insbesondere in Genen der die Immunsynapse regulierenden Proteine auch erworbene Defekte der effektiven Pathogen-Elimination zugrunde liegen. Das rasche Erkennen und zielgerichtete Diagnostizieren einer HLH ist bei weiterhin hoher Mortalitätsrate zwischen 40%–70% essentiell, um Therapieverbesserungen zu erreichen. Hierfür ist der wichtigste Schritt für den Kliniker, an eine HLH zu denken. Prolongiertes Fieber unklarer Genese, eine Hepatosplenomegalie und eine Bi- oder Panzytopenie sind die führende Symptomatrias. Bei bekannter Familienanamnese oder bekanntem Gendefekt sind rasche bestätigende Untersuchungen einzuleiten, um die häufig notwendige Stammzelltransplantation nicht zu verzögern. Insbesondere bei Erwachsenen, bei denen auch genetische Defekte mit verzögerter Manifestation vorliegen können (v.a. bei de novo EBV-Infektion), muss eine breite Diagnostik zur Ursachenforschung einer HLH angestrengt werden. Die HLH ist keine eigenständige Erkrankung. Sie ist gemeinsame Endstrecke eines Immundefekts, welcher genetisch bedingt, oder durch infektiöse, autoimmune, autoinflammatorische, maligne oder auch iatrogene Trigger (Immunsuppression, Stammzelltransplantation) erworben werden kann. Diesem breiten Spektrum der Pathogenese der HLH muss die labormedizinische Diagnostik Rechnung tragen, um dem Kliniker sehr zeitnah die klinisch zu stellende Verdachtsdiagnose zu erhärten und schnellstmöglich die Therapie einleiten zu können.

Schlüsselwörter: Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH); Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS); Hämophagozytose.

Abstract: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a hyperinflammatory syndrome caused by genetic and acquired defects of the molecular machinery, which regulate the cellular immune synapse. Rapid recognition of symptoms resembling HLH, and a targeted diagnostic approach are essential in improving outcome. The condition is associated with a mortality rate between 40% and 70%. For the clinician, the most important step towards diagnosing HLH is to include it in the list of potential differential diagnoses. The leading triad of symptoms consists of prolonged fever of unknown origin, hepatosplenomegaly, and bi- or pancytopeniae. A known family history or known gene mutations require rapid confirmatory testing, which facilitates the initiation of a life saving risk-adapted treatment that includes stem cell transplantation. In adults with *de-novo* infection with Epstein-Barr virus, a broad diagnostic approach is required to identify potential late-onset hereditary HLH. HLH is not a diagnosis, per se, but represents a common terminal pathway of diseases with the ability to trigger HLH. Such diseases include infections, malignant disorders, autoimmune or autoinflammatory diseases, and iatrogenic triggers such as immunosuppressive treatment or stem cell transplantation itself. This broad spectrum of HLH pathogenesis must be considered in order to achieve rapid diagnosis, which is a prerequisite for the initiation of rationale treatment.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH); macrophage activation syndrome (MAS); hemophagocytosis.

*Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Paul La Rosée,
Universitätsklinikum Jena, Klinik f. Innere Medizin II, Abteilung
Hämatologie und internistische Onkologie, Erlanger Allee 101,
07747 Jena, Deutschland, Tel.: +03641-9 324201,
Fax.: +03641-9 324202, E-Mail: paul.larosee@med.uni-jena.de
Andreas Hochhaus, Christa Kunert und Thomas Schenk: Klinik
für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und internistische
Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Bild ist sehr variabel, bei erworberner HLH auch überlappend mit Symptomen der Grundkrankheit. Als hyperinflammatorisches Syndrom imponiert die HLH wie eine schwere Infektion; im Gegensatz zu normal verlaufenden Infektionen oder entzündlichen Prozessen sind die Symptome und Laborwerte jedoch wesentlich ausgeprägter und im Verlauf progredient, so dass nicht selten auch ein SIRS bzw. eine Sepsis differentialdiagnostisch erwogen wird [1, 4].

Charakteristisch ist die Symptomatrias prolongiertes Fieber, Hepatosplenomegalie und Bi- oder Panzytopenie. Hochgradig aktivierte Lymphozyten und Makrophagen, zusammen mit einem regelrechten Zytokinsturm erklären das bunte Bild mit Organinfiltration, so dass weitere mögliche Krankheitszeichen neurologische Symptome, Lymphadenopathie, Hepatitis, Gerinnungsstörungen, Hautveränderungen, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss und Aszites, sowie (blutige) Diarrhoe u.a darstellen.

Bei Kindern hat etwa ein Drittel der Betroffenen neurologische Symptome wie Krampfanfälle, meningitische Zeichen oder Ausfälle von Hirnnerven [5]. Der entscheidende Schritt vor Einleitung einer zielführenden Diagnostik ist es, daran zu denken, dass ursächlich für das oft prolonierte und komplexe Krankheitsbild eine HLH sein könnte.

Einleitung

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein hyperinflammatorisches Syndrom, welchem eine unkontrolliert überschießende Entzündungsreaktion des Immunsystems zugrunde liegt. Wie auch das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), das üblicherweise die HLH bei Autoimmun- und Autoinflammationserkrankungen beschreibt, ist dieses Hyper-Inflammationssyndrom keine eigenständige Krankheit, sondern gemeinsame Endstrecke infektiöser, neoplastischer und autoimmuner/inflammatorischer Erkrankungen. Die Diagnose wird insbesondere bei Erwachsenen wegen der heterogenen, der HLH zugrunde liegenden Erkrankungen (zu) spät gestellt, was ein Grund für die weiterhin hohe Mortalität ist. Die klinische Überlappung mit dem Systemisch Inflammatorischen Response Syndrom (SIRS) und der Sepsis bergen auch die Gefahr der Fehldiagnose und insuffizienten Therapie, da bei unkontrollierter Inflammation der HLH eine immunsuppressive Therapie nötig ist [1]. Unterschieden werden die Familäre HLH bei Patienten mit Mutationen in verschiedenen, die zelluläre Immunsynapse regulierenden Genen, von der erworbenen HLH bei Patienten ohne eine bekannte genetische Belastung. Die familiäre Form des Krankheitsbildes wurde erstmals im Jahre 1952 beschrieben und wird nach dem Erstbeschreiber auch als *Morbus Farquhar* bezeichnet [2]. Die Inzidenz der hereditären HLH wurde in Schweden auf 0,12/100,000 Kinder <15 Jahre geschätzt, entsprechend 1/50,000 Lebendgeborene. Der HLH bei Neugeborenen und bei Säuglingen liegen meistens angeborene Immundefekte zugrunde. Hereditäre Fälle können allerdings auch noch im Erwachsenenalter auftreten [3]. Die erworbene HLH ist wesentlich häufiger als genetische Formen; genaue Zahlen liegen jedoch nicht vor.

Pathogenese

Ursächlich für die Entwicklung einer HLH ist die unbremste Aktivierung der Inflammation mit Proliferation und Aktivierung von Makrophagen, zytotoxischen T-Zellen (CTLs) und Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen). Hierfür sind insbesondere bei Kindern angeborene Immundefekte verantwortlich, welche jedoch z.T. auch bei Erwachsenen (insbesondere bei de novo EBV-Infektion) als late-onset Manifestation penetrieren können [6]. Man unterscheidet hier die familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL; autosomal rezessiv) von komplexen Immundefekt syndromen mit Prädispositon für die HLH (autosomal oder X-chromosomal rezessiv), siehe Tabellen 1 und 2. Bei positiver Familienanamnese bzw. bekanntem Gendefekt wird eine genetische Beratung empfohlen. Eine Pränataldiagnostik aller bekannten Defekte ist möglich.

Gut verstanden ist die Pathogenese der molekulär definierten Entitäten mit Defekten der lymphozytären Zytotoxizität [14] (Abbildung 1). Hierzu gehören Mutationen im Gen für das Poren-formende Protein Perforin

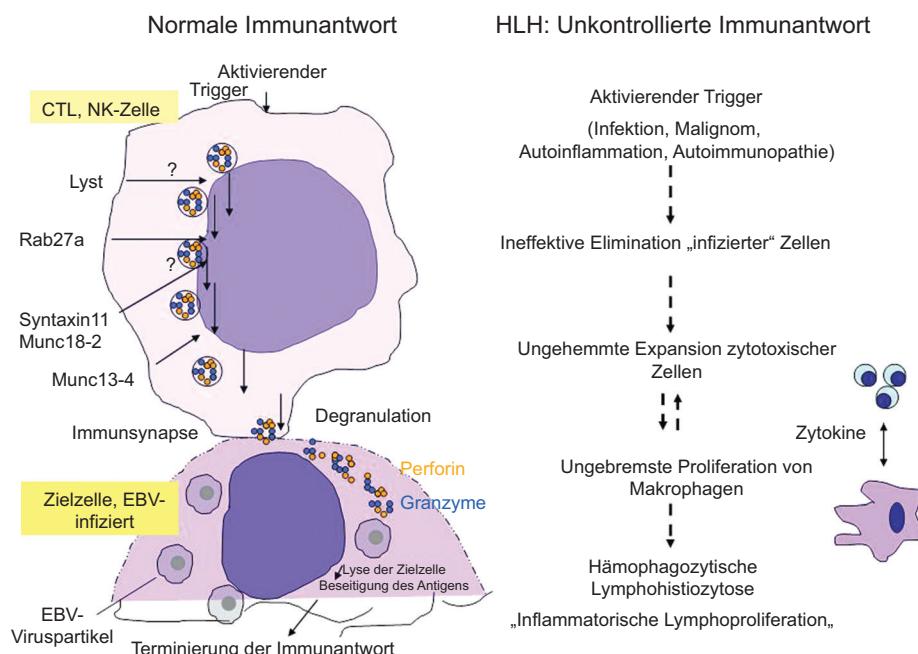
Tabelle 1 Genetische Ursachen für die Familiäre HLH (FHL).

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheiten des Krankheitsbildes
FHL-1	nicht bekannt	nicht bekannt	
FHL-2	<i>PRF1</i>	Perforin	Medianes Erkrankungsalter <3 Monate; spezifische Mutationen assoziiert mit türkisch, afroamerikanisch oder japanisch ethnischen Hintergrund [7]
FHL-3	<i>UNC13D</i>	Munc 13,4	Häufigere ZNS Beteiligung [8]
FHL-4	<i>STX11</i>	Syntaxin 11	Häufiger bei kurdisch ethnischen Hintergrund; medianes Erkrankungsalter nach dem 1. Lebensjahr [9]
FHL-5	<i>STXBP2 (UNC18B)</i>	Munc 18,2	Hörstörungen, Blutungsneigung, Diarrhoe [10]

Tabelle 2 Andere angeborene Immundefekte mit Prädisposition für HLH.

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheiten des Krankheitsbildes
Chediak-Higashi Syndrom	<i>LYST</i>	Lyst	Verminderte Pigmentierung (Albinismus), Funktionsdefekt der neutrophilen Granulozyten (Riesengranula) und der Lymphozyten [11]
Griselli-Syndrom Typ 2	<i>RAB27A</i>	Rab27a	Verminderte Pigmentierung, Defekte der Granulozytenfunktion, Hypogammaglobulinämie [12]
Hermansky-Pudlak Typ 2	<i>AP3B1</i>	AB3B1	Verminderte Pigmentierung, Thrombozytentdefekt, Neutropenie [13]
XLP-1	<i>SH2D1A</i>	SAP	HLH, assoziiert mit schwer und häufig tödlich verlaufenden EBV-Infektionen, Hypogammaglobulinämie [14]
XLP-2	<i>XIAP/BIRC4</i>	XIAP	HLH, Hypogammaglobulinämie, chronische hämorrhagische Kolitis [14]
Interleukin-2 inducible T-Cell Kinase Schwere angeborene Immundefekte	<i>ITK</i>	ITK	HLH, assoziiert mit EBV-Infektionen [15]

XLP, X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung.

**Abbildung 1** Immunsynapse und Pathogenese der HLH.

(A) Nach Antigenstimulation reifen in der zytotoxischen T-Zelle oder der NK-Zelle lysosomale Granula mit Perforin/Granzyme. Diese werden polar angeordnet in Richtung der Zielzelle. Es folgt Andocken, „Priming“ und Fusion mit der Zielzelle, so dass die lytischen Granula zur Zelllyse und Entfernung des pathogenen Antigens führen. Die Elimination Antigen-präsentierender Zellen ist eine wichtige negative Feedback-Reaktion zur Terminierung der Immunantwort. (B) Bei insuffizienter Antigeneliminierung wegen Defekten in der Regulation der Immunsynapse (siehe Tabellen 1 & 2) persistiert eine chronische inflammatorische Aktivität durch stärker werdende Zytokinsignale und konsekutiv inflammatorisch-lymphoproliferative Aktivität.

(*PRF*), oder mutierte Genloci, die für Transport und Exozytose von Perforin-enthaltenden lytischen Granula verantwortlich sind, wie *UNC13D* (*MUNC13-4*), *STX11* und *STXB1* (*MUNC18-2*) [9, 16–19]. Genloci komplexer, mit Albinismus assoziierter Immundefektsyndrome (*RAB27A*, *LYST* und *AP3B1*) betreffen vor allem das lysosomale Trafficking in unterschiedlichen Organsystemen [20, 21].

Die Immunantwort, welche zur Elimination intrazellulärer Pathogene führt, zielt nicht nur auf die kranke Zelle selbst, sondern auch auf die Antigen-präsentierende Zelle (APC), um somit eine überschießende, fortdauernde Proliferation i.S. einer negativen Feedback-Reaktion zu bremsen. Bei defekter zellulärer Zytotoxizität ist dieser Regelmechanismus gestört, was zur anhaltenden Stimulation aktivierter NK-Zellen und CTLs führt [22, 23]. Eine schwere EBV-Infektion kann auch zu einer Imbalance zwischen Aktivierung einer APC und deren Elimination mit prolongierter Aktivierung der zellulären Immunkaskade i. S. einer HLH führen. Dies ist bei intaktem Immunsystem des Gesunden jedoch selbstlimitierend. Bei einigen hereditären Immundefektsyndromen wie der SAP- und der XIAP-Defizienz (X-linked lymphoproliferative Erkrankung XLP-1 und XLP-2), oder auch der CD27- und Interleukin2-inducible T-cell kinase (ITK)-Defizienz, persistiert die inflammatorische Lymphoproliferation und führt zur HLH [15, 24–27]. Im Gegensatz zur primär genetisch bedingten HLH sind bei der erworbenen HLH die Ursachen, die zu einer beeinträchtigten und unkontrollierten Immunantwort führen, weniger klar verstanden. Sie umfassen eine vorbestehende Hyperinflammation wie beim M. Still und einer Reihe anderer autoinflammatorischer Syndrome und Autoimmunopathien, Immuninkompetenz bei immunsuppressiver oder zytostatischer Therapie und

Zytokinausschüttung von Tumoren. Bei immunkompetenten Patienten könnten Polymorphismen in Genen, die für die Immunantwort wichtig sind, Beeinflussung der zytotoxischen Funktion durch Viren oder Zytokine, sowie ein Missverhältnis zwischen Erregerlast und Abwehrzellen eine Rolle spielen [6, 28–30].

Diagnostik

Die HLH Study Group der Histiocyte Society hat 2007 ihre erstmals im Jahr 1991 publizierten diagnostischen Kriterien revidiert [31, 32], siehe Tabelle 3.

Die diagnostischen Kriterien der HLH haben sich bei den angeborenen Formen sowie bei den erworbenen Formen mit einer Infektion als Auslöser bewährt. Sie sind jedoch nur eingeschränkt geeignet für Patienten mit HLH (MAS) bei der juvenilen oder adulten Form des M. Still (sjIA, AOSD), da die Grundkrankheit bereits zu hohen Entzündungszeichen führt und dem dynamischen Abfall bestimmter Werte als Warnsymptom für ein MAS eine höhere Bedeutung zukommt [33]. Auch für Patienten mit Autoimmunerkrankungen sowie Patienten mit Malignomen und HLH fehlen allgemein anerkannte Kriterien für die Diagnose. Die von Ravelli vorgeschlagenen vorläufigen Kriterien für sjIA werden zurzeit durch die MAS Arbeitsgruppe der Histiocyte Society überarbeitet [34].

Häufig ist die Diagnose einer HLH schwierig, da die Grenze zwischen einer normal verlaufenden schweren Infektion und der inadäquat überschießenden Hyperinflammation, die die HLH kennzeichnet, fließend ist. Besonders ist auf die folgenden Punkte hinzuweisen:

Tabelle 3 Diagnostische Kriterien der HLH.

Kategorie	Kriterium
Gendefekt	<ul style="list-style-type: none"> – Familiäre Häufung oder – Bekannter Gendefekt
Klinische Symptome/Laborveränderungen ^a (5/8 Kriterien sollen erfüllt sein)	<ul style="list-style-type: none"> – Fieber – Splenomegalie – Zytopenie ≥ 2 Zellreihen – Hämoglobin <90 g/L (<120 g/L bei Neugeborenen unter 4 Wochen) – Thrombozyten <100×10⁹/L – Neutrophile Granulozyten <1×10⁹/L – Hypertriglyceridämie (nüchtern) ≥ 3 mmol/L und / oder Hypofibrinogenämie (<1,5 g/L) – Ferritin ≥ 500 µg/L – löslicher CD25 ≥ 2,400 U/mL – NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar – Hämophagozytose in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten

^aIndikation: Weitere Hinweise zur Unterstützung der Diagnose sind mittelgradig vermehrte Zellzahl und/oder erhöhtes Eiweiß im Liquor, sowie erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin oder erhöhte LDH im Serum.

- Der Nachweis von Hämophagozytose ist nicht per se beweisend für HLH. Auch ist der Nachweis der Hämophagozytose für die Diagnose nicht notwendig, wenn schon genügend Kriterien erfüllt sind. Erfahrungsgemäß ist diese Tatsache im klinischen Alltag noch wenig bekannt (Abbildung 2).
- Die zeitliche Assoziation zwischen einer Infektion und HLH schließt einen prädisponierenden Gendefekt nicht aus, vielmehr wird auch die genetische HLH wahrscheinlich in fast allen Fällen durch eine Infektion ausgelöst (siehe EBV-Infektion).

Bei familiärer HLH und bei anderen Formen der HLH mit ZNS-Symptomen sollte auch eine MRT Untersuchung des

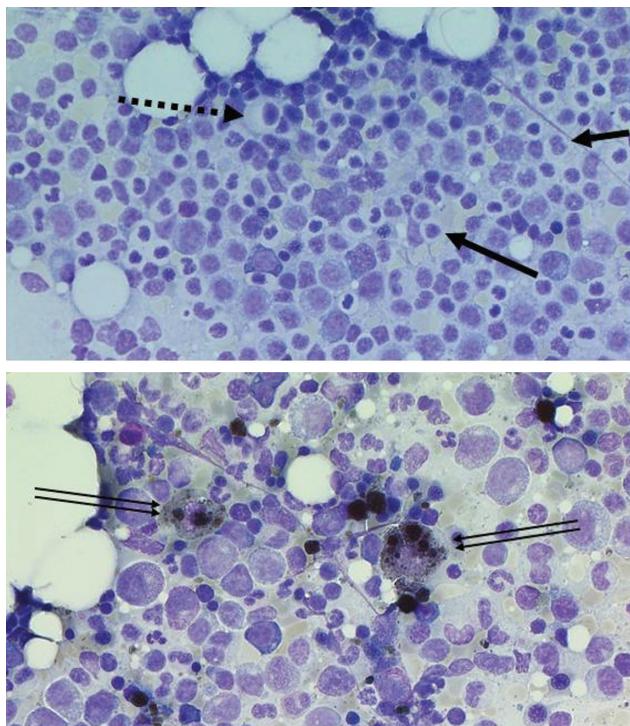


Abbildung 2 Knochenmarkausstriche eines Patienten mit myelodysplastischem Syndrom vom Typ RAEB-II (oben).

Zytogenetisch liegt ein komplex aberranter Karyotyp vor, unter anderem mit del5. In der FISH-Diagnostik Nachweis eines p53-Verlustes. Zytologisch auffällig sind stark dysplastische Granulozyten (Pfeil) mit ausgeprägten Kernatypien. Nachweis von Mikrokaryozyten (Pfeil, gestrichelt). Im Verlauf der Erkrankung rezidivierend septisches Krankheitsbild mit mehrfach Intensivstationsaufenthalten bei MDS-induzierter HLH ohne Erregernachweis. Durch konsequente kombinierte Therapie des MDS mit Steroid-basierter Immunsuppression und 5-Azacytidine, bei Progress zur AML mit Induktionschemotherapie und einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation mit Hilfe der Schwester des Patienten Erreichen einer kompletten Remission. Das zweite Präparat (unten) zeigt eine deutlich gesteigerte Makrophagendichte (Doppelpfeil) im Therapieverlauf, ohne das klassische Bild einer hämophagozytierenden Zelle aufzuweisen (kein zwingendes Diagnosekriterium!).

Gehirns und anschließend eine Lumbalpunktion (Nachweis von erhöhtem Proteingehalt und Hämophagozytose) durchgeführt werden.

Spezifität und Sensitivität der klinisch-chemischen Parameter

Die Verdachtsdiagnose einer HLH untermauernd, aber nicht den acht o.g. Diagnosekriterien zugerechnet, sind Charakteristika wie Lymphadenopathie, Ikterus, Hypalbuminämie mit Ödemen und Ergüssen (Pleura, Perikard, Aszites), sowie Transaminasen- und LDH-Erhöhung.

Die Sensitivität der zu untersuchenden Laborparameter ist relativ gut untersucht, die Spezifität ist mangels Studienlage schlechter definiert. Pädiatrische Erfahrungen zeigen, dass die Bizytoopenie bei Diagnosestellung in den meisten Fällen vorhanden ist [4]. Hohe Ferritinwerte (aus eigener Erfahrung weit höher als die im Kriterienkatalog angegebenen $\geq 500 \mu\text{g/L}$) lagen in der HLH-94-Studie bei einer Sensitivität von 84%, was durch Werte bis $>10,000 \mu\text{g/L}$ wohl gesteigert werden kann [31, 35, 36]. Bei Erwachsenen mit HLH war eine Subfraktion glycosilierten Ferritins (<25%) dem absoluten Ferritinwert in der diagnostischen Wertigkeit überlegen [37].

Ein erniedrigtes Fibrinogen zeigt sich in pädiatrischen HLH-Kollektiven in 2/3 der Fälle [38], jedoch sollte auch ein niedrig-normales Fibrinogen als akute-Phase-Protein nicht als diagnostischer Hinweis verworfen werden. Die Wertigkeit der Triglyceride muss vor dem Hintergrund einer Nüchternblutabnahme eingeschätzt werden. Ein Wert $<3 \text{ mmol/L}$ trifft in etwa 70% der Fälle zu [6]. Ursächlich scheint hier eine erniedrigte Lipoproteinlipase-Aktivität bei HLH zu sein [39].

Ob der cut-off-Wert von $>2400 \text{ U/mL sCD25}$ wirklich eine abgrenzende Spezifität für die HLH hat, wird kontrovers diskutiert. Patienten mit autoimmun-lymphoproliferativen Erkrankungen haben hohe sCD25-Werte, ebenso Patienten mit malignen Lymphomen [40].

Zur Diagnostik gehört auch die Messung der Immunoglobuline, da eine Hypogammaglobulinämie bei familiärer HLH oder XLP möglich ist. Bei primärer EBV-Infektion im Erwachsenenalter und bei Kindern sollte frühzeitig durch durchflusszytometrisches Screening eine familiäre HLH, bzw. andere Gendefekte mit HLH-Prädisposition (Tabelle 2) von erworbenen Formen abgegrenzt werden, nicht zuletzt um rasch eine Stammzelltransplantation planen zu können. Dazu stehen funktionelle immunologische Untersuchungen zur Verfügung:

Immunologische Funktionstests

Gestörte NK-Zell-Zytotoxizität ist das Kennzeichen der HLH und Teil der Diagnosekriterien (Tabelle 3) [31]. Sie wird bestimmt durch die Inkubation peripherer mononukleärer Blutzellen mit ^{51}Cr -markierten NK-Zielzellen, beispielsweise der Zelllinie K562. Lysisieren die NK-Zellen die K562-Zellen, wird ^{51}Cr frei und kann quantifiziert werden [41]. Die Interpretation hat Limitationen, da die Abhängigkeit des Assays von der Ratio NK-Zellen:Zielzellen zu berücksichtigen ist. Bei HLH sind die NK-Zellen häufig stark erniedrigt, was die Aussage bei partieller NK-Zell-Funktionsstörung schwieriger macht. Schließlich wurde auch berichtet, dass NK-Zell-Zytotoxizität bei Patienten ohne genetischen Defekt erniedrigt, und bei solchen mit genetischem Defekt paradox normal sein kann [42]. Für die Messung der Aktivität CTLs steht ebenfalls ein funktioneller *in-vitro* Assay zur Verfügung, in welchem via CD3-Bindung die Immunsynapse induziert und somit die zytotoxische Aktivität nach Stimulation quantifiziert werden kann [43].

Die komplexe Regulation der Immunsynapse mit Transport der lytischen Granula zur Zellmembran am Kontakt pol zwischen Effektor- und Zielzelle sowie der Fusion mit Abgabe der lytischen Granula in den synaptischen Spalt setzt lysosomale Proteine, wie das CD107 frei und macht sie zu Bestandteilen der Zellmembran. So wird CD107 durchflusszytometrisch nachweis- und quantifizierbar. Mit diesem sog. Degranulationstest können alle bekannten Gendefekte der familiären HLH außer dem Perforindefekt sowie Mutationen bei Griscelli Syndrom 2, Chédiak-Higashi-Syndrom und Hermansky-Pudlak Syndrom 2 erkannt werden [44]. Perforin sowie XIAP und SAP können ebenfalls durchflusszytometrisch gemessen werden [45, 46]. Die Indikationsstellung zur FACS-Untersuchung i. R. eines Screenings möglicher Gendefekte sollte primär mit einem Referenzzentrum abgesprochen werden, in Deutschland sind dies insbesondere die pädiatrischen Zentren der Universitätsklinika in Hamburg und Freiburg (http://www.uke.de/kliniken/haematologie/index_39115.php).

Genetische Diagnostik

Die Bestätigung einer genetischen HLH-Form erfolgt durch die Mutationsanalyse, auf deren Ergebnis aber nicht bis zur Einleitung einer häufig rasch notwendigen Therapie gewartet werden muss. In Deutschland gibt es weniger als 10% genetische HLH Fälle, die keine Mutation in bisher bekannten HLH-Genen haben (persönliche Mitteilung,

HLH-Referenzzentrum UKE Hamburg, G. Janka). Auch im Erwachsenenalter ist (insbesondere bei EBV-Infektion) das verzögerte Auftreten einer familiären HLH (late onset) zu bedenken, so dass auch bei älteren Patienten genetische Defekte möglich sind und nicht übersehen werden dürfen [3]. Darüber hinaus ist bei Patienten mit malignen Lymphomen ein Perforindefekt i. S. eines HLH-prädisponierenden Faktors beschrieben [47].

Auslöser der erworbenen HLH

Es kann nicht häufig genug betont werden, dass eine gründliche Diagnostik bezüglich des auslösenden Triggers einer HLH erfolgen muss. Hier ist Interdisziplinarität zwischen den klinischen Fachbereichen Pädiatrie, Immunologie, Innere Medizin (Rheumatologie, Hämatologie u. Onkologie, Infektiologie), Neurologie und den chirurgischen Fächern, sowie den Diagnostikern in Mikrobiologie, Pathologie und Labormedizin gefragt. Bei klinisch führendem Ikterus und/oder Leberversagen werden die Patienten auch zunächst in der Hepatologie oder Transplantationschirurgie gesehen, bei führender Lymphadenopathie vom HNO-Arzt oder dem Chirurgen [48]. Auch isolierte neurologische Symptome können das führende Leitsymptom einer HLH sein, und damit zunächst den Neurologen vor die schwere Aufgabe stellen, an HLH zu denken [49]. Wurde die HLH diagnostiziert, muss die breite Differentialdiagnostik auslösender Triggererkrankungen abgearbeitet werden.

1. Liegt eine Infektion vor? Führend sind hier Herpesviren, insbesondere EBV, aber auch Viren der Influenza-Gruppe, Adenovirus, Parvovirus B19, Hepatitis-Viren, Enteroviren und HIV in Assoziation mit HLH sind beschrieben. Bakterielle, parasitäre und mykotische Infektionen müssen bedacht werden (Mycobacterien spp., Campylobacter, Fusobakterium, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Typhus, Rickettsien, Brucellen, Ehrlichien, Borrelien, Leishmanien, Plasmodien, Toxoplasmen und Pilze) [28]. Beispielsweise ist die HLH bei Leishmaniose, welche auch in gemäßigten Breiten anzutreffen ist, durch Therapie mit Amphotericin B kurativ behandelbar. Diagnostisch ist hierfür eine PCR-Untersuchung mit DNA-Nachweis hilfreich [50].

Da die Neutropenie häufig mit einer HLH vergesellschaftet ist, muss auch eine sekundäre Infektion im Verlauf der Erkrankung immer wieder differentialdiagnostisch bei remittierendem Fieber in Betracht gezogen werden. Regelmäßiges

Monitoring viraler und mykotischer Infektionen sind insbesondere nach protrahiertter Therapie notwendig.

2. Liegt eine maligne Grunderkrankung vor? Zahlreiche Fallberichte schildern maligne Grunderkrankungen als Auslöser für eine HLH. Führend sind hierbei maligne Lymphome, insbesondere NK/T-Zell-Lymphome, das anaplastisch großzellige Lymphom, periphere T-Zell-Lymphome, das Hodgkin-Lymphom, die CLL und das Myelom. Prinzipiell ist aber jede maligne Entität, Leukämien, Myelodysplastische Syndrome, Keimzelltumoren und viele andere in der Lage, eine HLH anzustoßen [6, 51]. Zur Diagnostik der HLH gehört eine Knochenmarkpunktion, bei welcher gezielt nach Hämophagozytose, Makrophagendichte und nach einer möglichen hämatologischen Grunderkrankung gefragt werden muss. Eine zytologische, durchflusszytometrische und histopathologische Untersuchung sind erforderlich. Bei Hinweisen auf ein MDS ist die Durchführung einer zytogenetischen Analyse notwendig (siehe Abbildung 2) [52, 53]. Eine Schnittbildgebung zur Tumorsuche sollte sich anschließen.
3. Liegt eine Autoimmunopathie oder eine Autoinflammationserkrankung vor? Je nach klinischem Kontext ist eine breite Labordiagnostik bzgl. autoimmuner und autoinflammatorischer Erkrankungen notwendig. Bei Kindern und Jugendlichen muss insbesondere an den M. Still, die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA), die juvenile rheumatoide Arthritis und an das Kawasaki-Syndrom gedacht werden. Weiterhin ist der systemische Lupus erythematoses (SLE) eine gängige Trigger-Erkrankung für ein MAS.

Therapieprinzipien

Die Therapie der HLH ist schwer zu standardisieren, da erstens unterschiedliche Erkrankungen zu einer HLH führen können, zweitens das Krankheitsbild verschieden stark ausgeprägt ist und drittens der Verlauf sehr variabel ist. In der Pädiatrie sollte, wenn immer möglich, die Therapie i.R. klinischer Studien durchgeführt werden. Führend ist die immunsuppressive Therapie mit Dexamethason, Ciclosporin A und Etoposid, was zusammen mit polyvalentem Immunglobulin zur raschen Suppression der inflammatorischen Lymphoproliferation und Blockade des Zytokinstorms führen sollte [6]. Eine Anbindung an erfahrene Zentren ist dringlich angeraten. Im Rezidiv ist die allogene Stammzelltransplantation Therapie der Wahl.

Bei der erworbenen HLH ist eine standardisierte Therapie nicht sinnvoll, da oberstes Therapieprinzip die Therapie der Grunderkrankung ist. Eine *kurzfristige* immunsuppressive Therapie ist in der Regel aber auch bei infektiösen Triggern erforderlich, um die unkontrollierte Inflammation zu bremsen und somit weitere Organschädigung zu verhindern. Am Universitätsklinikum Jena wird ein Register für erwachsene Patienten mit HLH etabliert, die Meldung der Patienten zur besseren Erfassung der Epidemiologie und zur Sammlung von Therapieerfahrungen wird erbeten (HLH.Erwachsene@med.uni-jena.de).

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Eingang 9.7.2013; Akzeptanz 18.7.2013; vorab online veröffentlicht 21.8.2013

Literatur

1. Raschke RA, Garcia-Orr R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. *Chest* 2011;140:933–8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosclerosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519–25.
3. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118:5794–8.
4. Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr* 2009;221:278–85.
5. Horne A, Trottestam H, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327–35.
6. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233–46.
7. Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, Ishii E, et al. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* 2008;45:15–21.
8. Sieni E, Cetica V, Santoro A, Beutel K, Mastrodomenico E, Meeths M, et al. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *J Med Genet* 2011;48:343–52.
9. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JL, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827–34.
10. Pagel J, Beutel K, Lehmburg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf AK, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated

- with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood* 2012;119:6016–24.
11. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996;14:307–11.
 12. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, Certain S, Sanal O, Jabado N, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet* 1997;16:289–92.
 13. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 2006;108:81–7.
 14. Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM, Burgess A, Nehme N, Menasche G, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010;235:10–23.
 15. Huck K, Feyen O, Niehues T, Ruschendorf F, Hubner N, Laws HJ, et al. Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest* 2009;119:1350–8.
 16. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957–9.
 17. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461–73.
 18. Cote M, Menager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest* 2009;119:3765–73.
 19. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet* 2009;85:482–92.
 20. Johnson TS, Villanueva J, Filipovich AH, Marsh RA, Bleesing JJ. Contemporary diagnostic methods for hemophagocytic lymphohistiocytic disorders. *J Immunol Methods* 2011;364:1–13.
 21. Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM. Linking albinism and immunity: the secrets of secretory lysosomes. *Science* 2004;305:55–9.
 22. Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol* 2007;19:348–53.
 23. Kagi D, Ledermann B, Burki K, Zinkernagel RM, Hengartner H. Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. *Annu Rev Immunol* 1996;14:207–32.
 24. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, Oohashi T, Howell GR, Bye JM, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998;20:129–35.
 25. Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulard P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006;444:110–4.
 26. Yang X, Miyawaki T, Kanegae H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 2012;54:447–54.
 27. van Montfrans JM, Hoepelman AI, Otto S, van Gijn M, van de Corput L, de Weger RA, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:787–93 e6.
 28. Roushaf NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814–22.
 29. Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011;15:R80.
 30. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1414–24.
 31. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
 32. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18:29–33.
 33. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:764–8.
 34. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289–98.
 35. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–52.
 36. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1227–35.
 37. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1521–7.
 38. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221–30.
 39. Henter JI, Carlson LA, Soder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:675–81.
 40. Lehmburg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2013;160:275–87.
 41. Schneider EM, Lorenz I, Muller-Rosenberger M, Steinbach G, Kron M, Janka-Schaub GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytosis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002;100:2891–8.
 42. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:293–313, viii.
 43. Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Thiel J, Warnatz K, et al. Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases. *Haematologica* 2010;95:2080–7.

44. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012;119:2754–63.
45. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002;99:61–6.
46. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010;116:1079–82.
47. Clementi R, Locatelli F, Dupre L, Garaventa A, Emmi L, Bregni M, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood* 2005;105:4424–8.
48. Bohne S, Kentouche K, Petersen I, Fritzenwanger M, Pletz MW, Lehmburg K, et al. Fulminant Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Laryngoscope* 2013;123:362–5.
49. Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, Minard-Colin V, Bader-Meunier B, Le Clainche L, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 2005;105:2658–63.
50. Peduzzi M, Locher R, Fleisch F, Reinhard WH, Jeker R. Sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose bei behandelbarer “tropischer” Infektionskrankheit. *Schweiz Med Forum* 2012;12:290–3.
51. Yu JT, Wang CY, Yang Y, Wang RC, Chang KH, Hwang WL, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution. *Ann Hematol* 2013.
52. Meki A, O'Connor D, Roberts C, Murray J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:e685–7.
53. Takahashi T, Matsugama M. Refractory hemophagocytic syndrome in a patient with acute myelocytic leukemia. *Blood* 2013;121:2820.