

Diplomarbeit

Hämophagozytosesyndrome

**Klinik, Problematik der Diagnosestellung und Therapeutische
Interventionsmöglichkeiten
mit Fallbeispielen des LKH Univ.-Klinikum Graz**

eingereicht von

Kerstin Pirolt

Matr.Nr.: 0433361

und

Martin Untermoser

Matr.Nr.: 0311807

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.8.2009

Kerstin Pirolt

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.8.2009

Martin Untermoser

Vorwort

Durch Zufall stieß ich, Martin Untermoser, beim Durchlesen eines Anforderungsscheines für Thrombozytenkonzentrate auf die Diagnose „Hämophagozytosesyndrom“. Nach kurzer Internetrecherche, die für mich recht unbefriedigend war, suchte ich in einem bekannten Pathologiebuch, aber auch in Büchern für Innere Medizin nach dieser Krankheit. Mein Interesse war geweckt nachdem auch dort so gut wie keine Information zu finden war. Ich erzählte meinen Kollegen davon und weckte damit auch die Neugier von Kerstin Pirolt. Nach einer etwas ausführlicheren Internetrecherche beschlossen wir, dieses Krankheitsbild gemeinsam genauer unter die Lupe zu nehmen und unsere Diplomarbeit zum Thema Hämophagozytosesyndrome zu verfassen.

Der Anfang unserer Recherche führte uns in das Fachgebiet der Pädiatrie und daraufhin baten wir Herrn Prof. Dr. Siegfried Gallistl, uns im Rahmen unserer Diplomarbeit zu betreuen.

Wir hoffen, dass mit dieser Arbeit dem Thema Hämophagozytosesyndrome mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird, und sie als Nachschlagewerk zu dieser Krankheit Verwendung findet.

Danksagungen

Herzlichen Dank soll an dieser Stelle den Professoren, Frau Professor Dr. Christine Beham-Schmid (Institut für Pathologie), und Herrn Professor Dr. Herwig Lackner (Institut für Pädiatrische Hämato-Onkologie), ausgesprochen werden. Sie ermutigten uns in unserem Vorhaben und stellten Bildmaterial beziehungsweise Patientenberichte zur Verfügung.

Weiters möchten wir unserem Betreuer, Herrn Professor Dr. Siegfried Gallistl, herzlich danken, der immer ein offenes Ohr für uns hatte und mit uns viel Zeit in diese Arbeit investierte.

Ein großes Dankeschön gilt selbstverständlich unseren Eltern und Familien, die uns während des Studiums nicht nur finanziell, sondern vor allem auch emotional sehr unterstützt haben. Ohne diese Unterstützung wäre unser Studium wohl nicht möglich gewesen. Danke!

Zusammenfassung

Das Hämophagozytosesyndrom oder auch Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) genannt, ist eine wenig bekannte, aber lebensbedrohliche Krankheitsentität, die schwerwiegende diagnostische und therapeutische Probleme aufweist. Es gilt primäre (genetische) Hämophagozytosesyndrome (HPS) von sekundären, (reaktive oder erworbene HPS) zu unterscheiden. Bei primären Hämophagozytosesyndromen spricht man vor allem von der autosomal-rezessiv vererbten Krankheit Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL), die eine Inzidenz von etwa 1:50 000 lebendgeborenen Kindern hat. Zu den primären Hämophagozytosesyndromen gehören aber noch andere genetische Defekte wie das X-linked lymphoproliferative Syndrom (XLP), das Chédiak-Higashi Syndrom (CHS) oder Griscelli Syndrom 2 (GS 2). Sekundäre Hämophagozytosesyndrome entwickeln sich als Folge einer Aktivierung des Immunsystems, meist im Rahmen einer Infektion mit dem Epstein-Barr Virus, anderen Viren, aber auch mit Bakterien, Parasiten und Pilzen. Man spricht dann vom IAHS = Infekt-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom. Sekundäre HPS können auch bei Malignomen (Malignom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom = MAHS), sowie im Rahmen einer antineoplastischen Behandlung auftreten.

Bei Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), kann ein Hämophagozytosesyndrom als Komplikation auftreten (AIHS = Autoimmun-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom). Dieses ist von einem Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) kaum zu unterscheiden.

Die zugrundeliegende Pathophysiologie der HLH ist noch nicht genau geklärt. Eine wesentliche Rolle spielen die inadäquate Aktivierung des Immunsystems mit Hypersekretion von inflammatorischen Zytokinen und eine gestörte Funktion der Natürlichen Killerzellen. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten und Histiozyten mit unkontrollierter Hämophagozytose. Durch die Hyperzytokinämie und die Hämophagozytose kommt es zu dem typischen klinischen Bild. Initiale diagnostische Kriterien sind Fieber, Splenomegalie, Zytopenie, Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie, Hämophagozytose im Knochenmark, Milz oder Lymphknoten ohne Malignitätszeichen, sowie niedrige oder fehlende NK-Zellfunktion, Hyperferritinämie und ein Anstieg des sCD25-Rezeptors. Aufgrund der Vielzahl von Symptomen und der beschränkten diagnostischen Möglichkeiten ist die

Diagnosestellung schwierig. Rechtzeitiges Erkennen und damit verbundene Therapieeinleitung sind wesentlich für das Überleben der Patienten. Die Eckpfeiler der Therapie beinhalten eine Immunosuppression mit immunomodulatorischen und zytostatischen Medikamenten, Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Supportivtherapie.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Bewusstsein über die Fakten der HLH zu schärfen, um diese nicht zu übersehen und eine lebensrettende Therapie rechtzeitig zu starten.

Abstract

Hemophagocytic Syndrome (HPS) or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is a less known but life-threatening disease entity with major diagnostic and therapeutic problems. Primary (genetic) Hemophagocytic Syndromes have to be distinguished from secondary (reactive or acquired) forms. Primary Hemophagocytic Syndromes conclude the autosomal recessive disease known as Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with an incidence of around 1:50000 live-born children. X-linked lymphoproliferative Syndrome (XLP), Chédiak-Higashi Syndrome (CHS) and Griscelli-Syndrome 2 (GS 2) also belong to the genetic Hemophagocytic Syndromes. Secondary Hemophagocytic Syndromes are caused by an activation of the immunsystem, mostly associated with infections of Epstein-Barr Virus, other viruses, but also bacteria, parasites and fungi. This is called IAHS = Infection-associated Hemophagocytic Syndrome. Secondary HPS may also occur with Malignancies (Malignancy-associated Hemophagocytic Syndrome) and under antineoplastic treatment.

Autoimmune and rheumatic diseases (e.g. Systemic Lupus erythematosus - SLE) can be complicated by Hemophagocytic Syndrome (Autoimmune-associated Hemophagocytic Syndrome = AIHS). It is hard to distinguish AIHS from Macrophage Activation Syndrome (MAS). The underlying pathophysiology of HLH is still not known exactly. An inadequate activation of the immune system with hypersecretion of inflammatory cytokines and impaired NK-cell function play a leading role. This results in activation and proliferation of lymphocytes and histiocytes with uncontrolled hemophagocytosis. Hypercytokinemia and hemophagocytosis create the typical symptoms. The initial diagnostic criteria are fever, splenomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia, hemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymphnodes without signs of malignancy, and low or absent NK-cell function, hyperferritinemia and an increase of soluble CD25 receptor. Due to the fact, that there are many symptoms and limited diagnostic possibilities, it is difficult to diagnose HLH. Early diagnosis and treatment are essential for survival. Cornerstones of the treatment are immunosuppressive/immunomodulatory and cytostatic drugs, stem cell transplantation and supportive care. In conclusion, knowledge of the facts for HLH is crucial in order not to overlook HLH and to start life-saving therapy in time.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung	1
1.1 Einblick in die physiologischen Grundlagen.....	1
1.1.1 Die unspezifische Immunität.....	2
1.1.2 Die spezifische Immunität.....	5
1.2 Phagozytose im Detail.....	10
2 Entwicklungsgeschichte einer Erkrankung	14
3 Ätiologie und Einteilung	16
4 Pathophysiologie und Klinik der HLH.....	20
5 Genetische Hämophagozytische Lymphohistiozytosen	25
5.1 Einführung in die Immundefizienzsyndrome	26
5.2 Einteilung der genetischen HLH nach Gendefekten	27
5.2.1 Therapie der HLH bei CHS, GS2 und XLP	30
6 Infektions-assoziierte Hämophagozytosesyndrome	31
6.1 Virale Infektionen.....	32
6.1.1 EBV-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom	32
6.1.2 Andere Herpesviren.....	35
6.1.3 Andere Viren	36
6.2 Bakterielle Infektionen	36
6.3 Pilzinfektionen.....	37
6.4 Parasitäre Infektionen.....	37
7 Autoimmun - assoziiertes Hämophagozytosesyndrom	39
7.1 Systemischer Lupus Erythematodes.....	41
7.2 Makrophagenaktivierungssyndrom	43

7.2.1	Ätiologie	43
7.2.2	Klinik	44
7.2.3	Diagnostik	45
7.2.4	Problematik in der Diagnosestellung	46
7.2.5	Therapie	48
8	Malignom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom	49
8.1.1	Lymphom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom	51
9	Diagnostik und ihre Problematik	54
9.1	Die Problematik der Diagnosestellung	56
10	Therapie der HLH	57
10.1	Hämatopoietische Stammzelltransplantation	61
11	Unterschiede HLH im Kindes- und Erwachsenenalter	63
12	Fallbeispiele des LKH Univ.-Klinikum Graz	64
12.1	Fall 1	64
12.2	Fall 2	66
12.3	Fall 3	69
13	Material und Methoden	73
14	Diskussion	74
15	Literaturverzeichnis	76
	Anhang – Arbeitsaufteilung	87
	Anhang – Lebenslauf	88

Glossar und Abkürzungen

ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity
AIHS	Autoimmun – assoziiertes Hämophagozytisches Syndrom
ALG	Anti-Lymphozytenglobulin
ANA	Anti-Nukleäre Antikörper
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
CD	Cluster of differentiation
CHE	Cholinesterase
CHS	Chédiak-Higashi Syndrom
CK	Creatinkinase
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
DIG	Disseminierte Intravasale Gerinnung
EBV	Epstein-Barr Virus
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FHLH	Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GS 2	Griscelli Syndrom 2
HAART	Highly Active Anti Retroviral Therapy
HHV-8	Humanes Herpes Virus 8
HLA	Human leucocyte antigen
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HMR	Histiozytäre medulläre Retikulose
HPS	Hämophagozytisches Syndrom
HSV	Herpes Simplex Virus
IAHS	Infektions – assoziiertes Hämophagozytisches Syndrom
ICAM 1	= Adhäsionsmolekül
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukin
INF- γ	Interferon- γ

LAHS	Lymphom – assoziiertes Hämophagozytisches Syndrom
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LFA 1	Leucocyte function-associated antigen 1
MAHS	Malignom – assoziiertes Hämophagozytisches Syndrom
MAS	Makrophagen Aktivierungs Syndrom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major Histocompatibility complex
MIP-1a	macrophage inflammatory protein-1a
MPS	Mononukleäres phagozytäres System
MRT	Magnetresonanz – Tomographie
NB	Normbereich
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGF	Platelet derived growth factor
PRR	Pattern Recognition Receptor
RES	Retikuloendotheliales System
ROS	Reactive oxygen species
sJRA	systemische Juvenile Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SOJIA	systemic onset juvenile idiopathic arthritis
TGF- β	Tumor growth factor - β
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor - α
TZR	T-Zell Rezeptor
VAHS	Virus - assoziiertes Hämphagozytisches Syndrom
VZV	Varizella Zoster Virus
XLP	X-linked Lymphoproliferatives Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: „Übersicht über die Zellen des Immunsystems und ihre humoralen Produkte.“.....	3
Abb. 2: „Phagozytose von Bakterien durch Makrophagen.“.....	4
Abb. 3: „Oberflächenmarker auf T-Lymphozyten.“.....	6
Abb. 4: „Antigenprozessierung und –präsentation durch antigenpräsentierende Zellen.“...	7
Abb. 5: „Die zwei unterschiedlichen Wege der Antigenprozessierung und –präsentation.“	8
Abb. 6: Opsonierung.....	12
Abb. 7: Klinische Zeichen und Laborparameter.....	21
Abb. 8: Mögliche Pathogenese zum Verständnis der HLH.....	22
Abb. 9: Immunpathologische Mechanismen der HLH.....	24
Abb. 10: Molekulare Mechanismen bei primären Formen der HLH.....	29
Abb. 11: „Autopsie-Ergebnisse mit der Evidenz von EBV-assoziiierter Hämophagozytose“.....	34
Abb. 12: “Erythroblastische insel-ähnliche Strukturen nachgewiesen in Knochenmarksausstrichen”.	40
Abb. 13: „Knochenmarksbiopsie mit multiplen hämophagozytischen Zellen.“.....	43
Abb. 14: „Ausgeprägte Hämophagozytose.“.....	48
Abb. 15: „Massive Hämophagozytose.“.....	50
Abb. 16: „Knochenmark mit Makrophagen und Hämophagozytose.”.....	52
Abb. 17: Knochenmark.....	53
Abb. 18: Flow-sheet des HLH-2004 Protokolls.	59
Abb. 19: Therapieschema HLH-2004 Protokoll.....	60

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: „Klassifikation der HLH.“ adaptiert nach (13)	16
Tab. 2: „Erkrankungen, die mit sekundärer HLH assoziiert sind“. (121)	19
Tab. 3: „Genetische Defekte der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.“ (13).....	27
Tab. 4: Auslöser eines IAHS	38
Tab. 5: „Klinische Zeichen bei Diagnosestellung der 24 Patienten.“ (105).....	45
Tab. 6: „SOJIA versus MAS: Klinische Differenzen.“ (104)	47
Tab. 7: „Diagnostische Kriterien der HLH.“ (13)	55
Tab. 8: Hämophagozytoseparameter bei Eintritt.....	70

1 Einleitung

1.1 *Einblick in die physiologischen Grundlagen*

Um die Thematik Hämophagozytosesyndrome zu verstehen, ist es notwendig, einen Einblick in die Grundlagen der Physiologie des Immunsystems zu geben.

Man unterscheidet ein spezifisches (erworbenes) von einem unspezifischen (angeborenen) Immunsystem. Beiden gemeinsam ist ein enges Zusammenwirken von zellulären und humoralen Elementen (1).

Das unspezifische Immunsystem ist die erste Station der körpereigenen Abwehr. Zu den zellulären Elementen gehören Makrophagen, Monozyten, Mastzellen, Granulozyten und NK-Zellen. Zu den humoralen Elementen zählen Zytokine, Akut-Phase-Proteine und das Komplementsystem. Der Charakter der unspezifischen Abwehr ist eine schnelle, breit gefächerte, aber eher unspezifische Immunantwort und weist kein erregerspezifisches Gedächtnis auf (1).

Das spezifische Immunsystem ist der zweite Schritt der Immunantwort. Zu den zellulären Elementen gehören sowohl B- als auch T-Lymphozyten. Humorale Elemente sind Immunglobuline und spezifische Zytokine wie Interleukine und Interferone. Der Grundmechanismus dieser Immunität basiert auf antigen-spezifisch arbeitenden Immunzellen, wobei für deren Tätigkeit eine Aufbereitung der Antigene („Prozessierung“) als Voraussetzung erfolgen muss.

Eine erfolgreiche Immunreaktion sollte im Idealfall eine Antigenelimination ohne Schädigung des Wirtsgewebes aufweisen (1).

1.1.1 Die unspezifische Immunität

Humorale Botenstoffe und Effektorproteine:

- Zytokine: Zellen der unspezifischen Immunität bilden z.B. IL-1 und IL-6 sowie TNF- α die andere Fress- und Entzündungszellen aktivieren.
- Akut-Phase-Proteine, die in der Leber nach Stimulation durch Zytokine gebildet werden, unterstützen die unspezifische Immunantwort.

Die wichtigsten Akut-Phase-Proteine sind C-reaktives Protein (CRP), metallbindende Proteine (z.B. Ferritin) und Gerinnungsproteine wie Fibrinogen.

- Defensine sind Peptide, die von Phagozyten freigesetzt werden und Neutrophile und Makrophagen in der Abtötung von Erregern unterstützen.
- INF- α (s.u.)

Komplementsystem: wird über Ag/AK - Komplexe (klassischer Aktivierungsweg) oder durch Bindung an Bakterien oder virusinfizierte Zellen (alternativer Aktivierungsweg) aktiviert. Als Endprodukt der Komplementkaskade entsteht der Membranangriffskomplex, der zur Perforation der Außenwand von Bakterien führt.

Zelluläre Elemente:

Zu den Phagozyten zählen

- ortsständige Makrophagen
- dendritische Zellen
- mobile neutrophile Granulozyten und
- Monozyten

Eosinophile Granulozyten

Basophile Granulozyten

NK-Zellen

Weitere Zellen sind Fibroblasten, Endothelzellen, Thrombozyten und Keratinozyten.

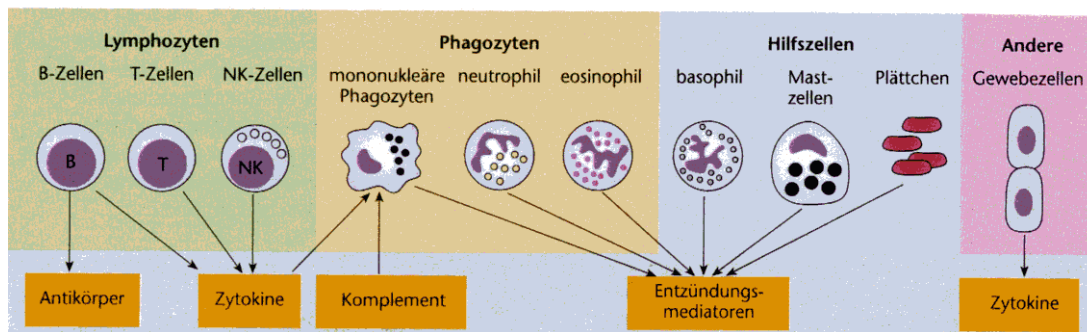


Abb. 1: „Übersicht über die Zellen des Immunsystems und ihre humoralen Produkte.“ (1)

Die wichtigsten Zellen der unspezifischen Immunantwort sind die phagozytären Zellen. Makrophagen entstehen aus der Blutbahn ausgewanderten Monozyten oder sie sind sesshaft, sogenannte Gewebemakrophagen. Diese sind unterschiedlich spezialisiert und kommen in allen Geweben vor. Zum Beispiel in der Leber als Kupfer-Zellen, in der Niere als Mesangiumzellen, in der Lunge als Alveolarmakrophagen, in der Haut als Langerhans-Zellen, im Gehirn als Mikroglia oder im Knochen als Osteoklasten. Man bezeichnet diese zusammen als Mononukleäres Phagozytotisches System (MPS) oder Retikuloendotheliales System (RES). Sie erkennen Bakterien anhand von Kohlenhydratkomponenten auf der Oberfläche, phagozytieren und verdauen diese daraufhin (1).

Aktiviert werden Makrophagen über T_{H1} -Zellen bzw. $IFN-\gamma$ (s.u.), sowie durch Exo- und Endotoxine von Erregern, Antigen/Antikörper - Komplexen oder den Phagozytosevorgang selbst.

Neben ihrer phagozytären Tätigkeit spielen sie eine wichtige Rolle als Zytokinproduzenten. Die gebildeten Zytokine (z.B. $IL-1$, -6 , -8 , $TNF-\alpha$) unterstützen die unspezifische Immunantwort und stellen ein wichtiges Bindeglied in der Aktivierung des spezifischen Immunsystems über ruhende T-Lymphozyten dar.

Mechanismus der Phagozytose:

1. Margination: Andocken der neutrophilen Granulozyten am Endothel
2. Diapedese: Durchwandern des Endothels
3. Chemotaxis: Anlocken der Granulozyten durch Chemokine
4. Phagozytose: Aufnahme der Mikroorganismen ins Zellinnere und Abkapselung zum sogenannten Phagosom

5. Abtötung: durch Bildung von bakteriziden Sauerstoffradikalen und Wasserstoffperoxid

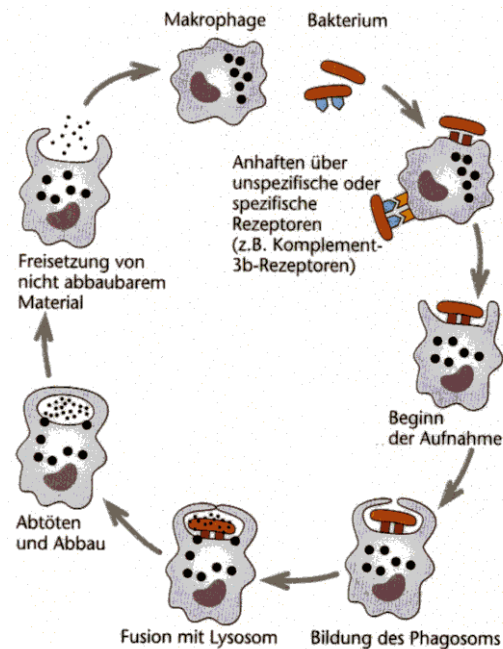


Abb. 2: „Phagozytose von Bakterien durch Makrophagen.“ (1)

Die Phagozytose wird durch den Vorgang der Opsonierung erleichtert. Dabei werden Bakterien durch Anlagerung von Antikörpern und/oder Komplement markiert (näheres siehe unten).

Dendritische Zellen nehmen eine Sonderstellung ein. Neben ihrer phagozytären Tätigkeit sind sie die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen und können somit T-Lymphozyten stimulieren.

NK-Zellen sind eine eigenständige Lymphozytengruppe. Sie machen ungefähr 5-10% der Blutlymphozyten aus. NK-Zellen arbeiten unspezifisch ohne die Hilfe von Antikörpern und erkennen infizierte Zellen und Tumorzellen durch deren fremde Oberfläche (Fehlen von körpereigener HLA) und können diese in den programmierten Zelltod (Apoptose) leiten. Außerdem besitzen NK-Zellen auf ihrer Oberfläche Immunglobulin-Rezeptoren und können dadurch Zielzellen, die mit Immunglobulinen markiert sind, erkennen (Opsonierung) und koppeln so an die Oberfläche jener an. „In jedem Fall durchlöchern die

Killerzellen die Opferzellmembran durch exozytierte Perforine, was die attackierte Zelle absterben lässt (2).“ Auf Grund dessen kommt ihnen eine wichtige Funktion bei der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität zu (ADCC). „Aktiviert werden die NK-Zellen durch Interferone, nämlich durch IFN- α und INF- β , die u.a. von Leukozyten und Fibroblasten freigesetzt werden, sowie durch IFN- γ , das von aktivierten T-Zellen und von den NK-Zellen selbst ausgeschüttet wird (2).“

1.1.2 Die spezifische Immunität

T-Lymphozyten:

„75% der lymphatischen Zellen im Blut sind T-Lymphozyten (1).“ T-Lymphozyten sind über den Oberflächenmarker CD3 definiert. Sie kommen hauptsächlich in Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Blut vor. Man kann T-Lymphozyten in verschiedene Subgruppen unterteilen, welche über die Oberflächenmarker CD4⁺ und CD8⁺ definiert sind. CD4-positive Zellen können in T-Helferzellen sowie regulatorische T-Zellen unterteilt werden.

Sie können eine Immunantwort verstärken oder dämpfen.

Außerdem gibt es noch spezialisierte CD4-positive T-Zellen, die als Gedächtniszellen (Memory cells) fungieren.

CD – Cluster of differentiation:

Oberflächenrezeptoren können nach der CD-Klassifikation eingeteilt werden. Damit können Zelltypen identifiziert werden und es gelingt die Zuordnung z.B. von verschiedenen Lymphozytensubpopulationen.

CD-Rezeptoren können als Antigenrezeptoren, Rezeptoren für Botenstoffe und Rezeptoren für Strukturmoleküle fungieren. Diese Rezeptoren können im Serum nachgewiesen werden (z.B. IL-2 Rezeptor = CD25) und klinisch Hinweise auf Entzündungsprozesse geben. (s.u.)

T-Zell spezifische Abwehr:

„Jeder T-Lymphozyt exprimiert einen individuellen Antigenrezeptor (T-Zellrezeptor, TZR). Über diesen Rezeptor kann die T-Zelle zur Differenzierung und klonalen

Vervielfältigung veranlasst werden. Die Stimulierung ist antigenspezifisch und entsteht, wenn sich ein von antigenpräsentierenden Zellen (APC) „angeborenes“ Antigen an den TZR bindet und die T-Zelle gleichzeitig ein ko-stimulierendes Signal empfängt (1).“

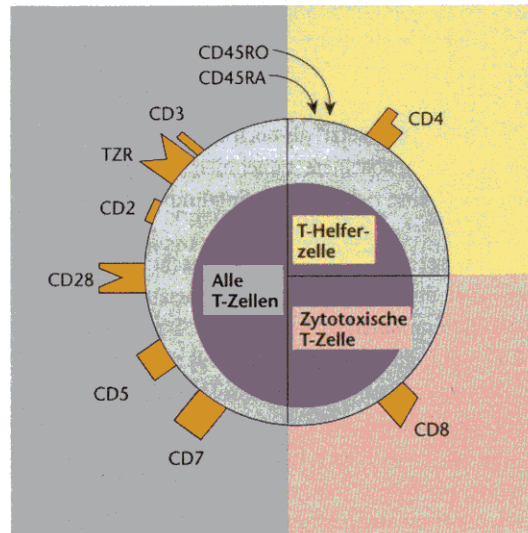


Abb. 3: „Oberflächenmarker auf T-Lymphozyten.“ (1)

Der T-Zellrezeptor erkennt antigene Peptide, die entweder über antigenpräsentierende Zellen oder kernhaltige Körperzellen angeboten werden. Über antigenpräsentierende Zellen und den TZR wird die „naive“ T-Zelle aktiviert. „Dabei wird das Antigen in eine molekulare Tasche der MHC-Klasse I und II Proteine eingebaut, beim Menschen auch HLA-Klasse I bzw. II genannt. Zur Präsentation bindet ICAM auf der APC Oberfläche an LFA 1 (lymphocyte function – associated antigen-1) auf der T-Zell-Membran (2).“ Nach erfolgreicher Andockung wird die T-Zelle durch ein Doppelsignal aktiviert. Dabei erfolgt einerseits die Bindung des Antigens durch den TZR mit seinem Co-Rezeptor (CD8 bei zytotoxischen T-Zellen bzw. CD4 bei T-Helferzellen) und andererseits die Bindung des B7-Proteins (auf der APZ) an das CD28 Protein der T-Zelle. Eine Aktivierung der T-Zelle mittels Doppelsignal kann aber auch über infizierte Makrophagen oder über B-Zellen erfolgen, welche das Antigen mittels ihrer Rezeptoren aufgenommen haben. „Das APZ-Doppelsignal löst in der T-Zelle die Expression von Interleukin-2 sowie den Einbau des zugehörigen IL-2-Rezeptors in der Zellmembran aus. IL-2 ist das eigentliche Signal für die klonale Expansion dieser monospezifischen T-Zelle. Dabei differenzieren sich die T-Zellen zu drei bewaffneten Typen (T-Killerzellen, T_{H1} - und T_{H2} - Zellen), die keine Co-Stimulierung mehr benötigen...(2) “ „Endogene Antigene werden über Klasse-I-HLA-

Moleküle präsentiert und aktivieren zytotoxische $CD8^+$ Lymphozyten (= T-Killerzellen) (2).“

Diese zytotoxischen T-Zellen wirken gegen Bakterien oder entartete Körperzellen. Die Zerstörung erfolgt dabei entweder durch enzymatische Perforation (über Perforine), oder durch die über den $TNF-\alpha$ oder den auf zytotoxischen T-Zellen exprimierten Fas-Liganden (CD95) ausgelöste Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) (2).

Exogene Antigene werden über Klasse-II-HLA-Moleküle, die ausschließlich auf antigenpräsentierenden Zellen vorhanden sind, präsentiert und von $CD4^+$ Lymphozyten erkannt. Die naiven $CD4^+$ Lymphozyten wandeln sich in unreife T-Effektorzellen um. „Aus diesen entstehen bei der Differenzierung T-Helferzellen, und zwar entweder inflammatorische T-Zellen (T_{H1}), die Makrophagen mittels $IFN-\gamma$ aktivieren, oder T-Helferzellen vom Typ 2 (T_{H2}), die für die B-Zellaktivierung notwendig sind (2).“

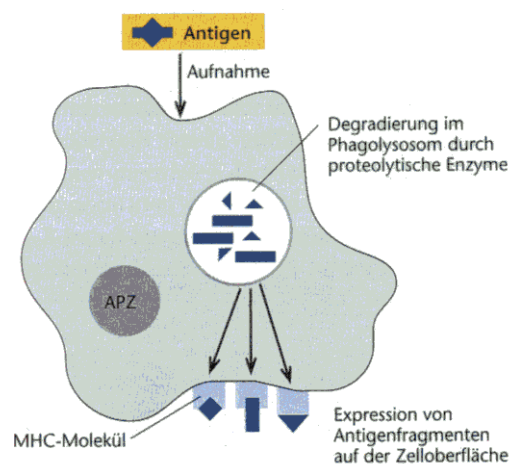


Abb. 4: „Antigenprozessierung und -präsentation durch antigenpräsentierende Zellen.“ (1)

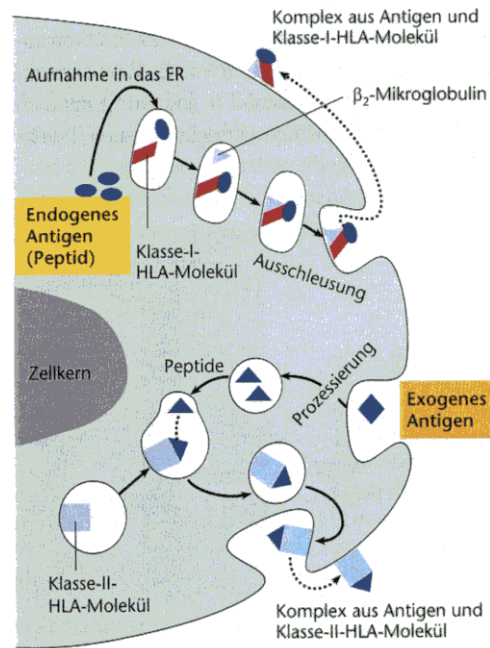


Abb. 5: „Die zwei unterschiedlichen Wege der Antigenprozessierung und –präsentation.“ (1)

Zur Erklärung:

„Jeder Mensch besitzt auf seinen Körperzellen ein individuelles Muster an Oberflächenmolekülen, das primär für die Erkennung prozessierter Antigene und damit auch für die Abstoßung genetisch unterschiedlicher Gewebe verantwortlich ist (1).“ Den dazugehörigen Genort für diese Oberflächenmoleküle beim Menschen bezeichnet man als Major Histocompatibility Complex (MHC). „Die Produkte der MHC-Gene werden beim Menschen HLA genannt (1).“ Das HLA-System findet sich auf allen kernhaltigen Körperzellen und ist aufgrund starker Polymorphismen sehr individuell.

Man unterscheidet 2 Klassen von HLA-Molekülen:

- Klasse-I-HLA-Moleküle sind auf allen kernhaltigen Zellen ständig exprimiert.
- Klasse-II-HLA-Moleküle werden auf allen antigenpräsentierenden Zellen, oft nur zeitweilig, exprimiert.

B-Lymphozyten:

„25% der lymphatischen Zellen im Blut sind B-Lymphozyten (1).“ Sie sind über die Oberflächenmarker CD19 und CD20 definiert. Großteils befinden sich B-Zellen im Knochenmark, in den Lymphknoten, der Milz und dem lymphatischen Gewebe des Darms. Ihre Aufgaben liegen einerseits in der Produktion von Antikörpern und andererseits in der Präsentation von Antigenen.

Im Gegensatz zu den T-Zellen erfordert die Antigenerkennung der B-Zellen keine Vorprozessierung durch antigenpräsentierende Zellen. Mit Hilfe des B-Zellrezeptors können B-Zellen Antigene erkennen und binden, werden dadurch aber nicht ausreichend aktiviert. Dazu ist Hilfe notwendig: „Das kann bei sogenannten Thymus-unabhängigen oder TI-Antigenen (thymus-independent) vom Antigen selbst herrühren (z.B. bakterielle Polysaccharide); bei Thymus-abhängigen oder TD-Antigenen (thymus-dependent) stammt es von T_{H2} - Zellen, denen die B-Zellen das MHC-II assoziierte Antigen präsentieren. Erkennt der TZR der T_{H2} - Zelle das Antigen, so exprimiert diese auf der Oberfläche den CD40-Liganden (der an das CD40-Protein der B-Zelle bindet) und sezerniert außerdem IL-4 (2).“ Damit erfolgt die klonale Selektion der B-Zelle und sie differenziert nun zur antikörperproduzierenden Plasmazelle, welche 5 verschiedene Immunglobulintypen produzieren kann (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). Deren Aufgabe ist es Antigene zu neutralisieren, zu opsonieren und das Komplementsystem zu aktivieren (s.o.). Außerdem entsteht bei der Differenzierung von B-Zellen ein minimaler Anteil von B-Gedächtniszellen, diese werden bei erneutem Antigen-Kontakt schnell aktiviert.

Zytokine und ihre Aufgaben:

„Zytokine sind eine heterogene Gruppe von Funktionsproteinen, die die Aktivität anderer Immunzellen beeinflussen können. Sie werden durch eine Vielzahl von Immun- und anderen Zellen nach Aktivierung oder Verletzung abgegeben oder gebildet, zum Beispiel von B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen und Epithelzellen (1).“

Die Einteilung der Zytokine erfolgt in 4 Gruppen: Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren und hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Zytokine, die von Lymphozyten gebildet werden, bezeichnet man auch als Lymphokine, die von Monozyten oder Makrophagen gebildeten als Monokine.

Zytokine, die auch chemotaktisch wirksam sind, werden als Chemokine bezeichnet. Ihre chemotaktische Wirkung löst eine Leukozytenwanderung aus.

Interferone wirken vorwiegend antiviral, antiproliferativ und immunmodulatorisch.

„Zytokine bilden das Nah- und Fernsprechnet der am Immungeschehen beteiligten Zellen (1).“

„Als Immunmediatoren fungieren sie sowohl bei

- der Vermittlung einer adäquaten (spezifischen) Immunantwort
- der Vermittlung und Steuerung der entzündlichen Gewebeantwort (wichtige Rolle bei der Entstehung des septischen Schocks sowie bei Autoimmunerkrankungen)
- der Induktion der Akute-Phase-Proteine, Entstehung von Fieber
- Chemotaxis
- Regulation der Hämatopoese
- Tumorregulation (Einflüsse auf Tumorprogression und –regression) (1).“

1.2 Phagozytose im Detail

Der russische Zoologe Ilya Metchnikoff beschrieb erstmals im Jahr 1908 den Vorgang der Phagozytose und wurde dafür mit dem Nobelpreis geehrt. Phagozytose beschreibt den Prozess der Internalisierung exogener Partikel durch phagozytierende Zellen und wird zu den Mechanismen des angeborenen Immunsystems gezählt. Wie oben bereits erwähnt gehören zu den zellulären Komponenten neutrophile Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen.

Die Phagozytose wird in verschiedenen Phasen unterteilt:

- 1.) Zelluläre Migration und Rekrutierung:
- 2.) Erkennung
- 3.) Internalisierung
- 4.) Ausschüttung von ROS (reactive oxygen species)
- 5.) Antigenprozessierung und Präsentation

Ad 1.) Zelluläre Migration und Rekrutierung zählen zu den wichtigsten Prozessen der Phagozytose. Phagozytierende Zellen kommen in verschiedenen Geweben (siehe oben) vor, oder sie wandern aus dem Blutstrom zum Ort des Geschehens aus. Angelockt durch chemotaktische Stoffe wie PGF (platelet derived growth factor), TGF- β , oder das „macrophage chemoattraction protein“ und „macrophage inflammatory protein-1 α “ erkennen sie das zu phagozytierende Material (4).

Ad 2.) Dafür besitzen Phagozyten und dendritische Zellen sogenannte PRRs (Pattern Recognition Receptors) auf ihrer Oberfläche. Diese PRRs erkennen spezifische Teile von Antigenkomponenten, die sogenannten PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) (5)(6). Zu den am besten erforschten Rezeptoren zählen die Fc-Rezeptoren, Komplementrezeptoren, Scavenger Rezeptoren und der Lektin-Rezeptor (7). TLRs sind Toll-like Rezeptoren, die ebenfalls in diese Kategorie fallen (siehe unten). Zu all diesen Rezeptoren passen verschiedene Liganden. Fc-Rezeptoren erkennen die Liganden C-reaktives Protein und Serumamyloid-Protein. „Scavenger Rezeptoren erkennen Bakterien, Lipopolysaccharide, β -Amyloid und oxidierte Lipide (8).“

Die Verknüpfung zwischen PRRs und PAMPs führt zu einer starken Entzündungsantwort.

Apoptotische Zellen exprimieren an ihrer Oberfläche spezifische Strukturen wie Phosphatidylserine, die als Markierung für die Phagozyten dienen (9)(10). Die Erkennung erfolgt wieder mit PRRs und führt einerseits zur Phagozytose und andererseits zu einer Down-Regulation der Entzündungsantwort, Zytokinausschüttung und Aktivierung beziehungsweise Differenzierung von Lymphozyten (6).

Fc-Rezeptoren machen sich den Vorgang der Opsonierung zu Gute.

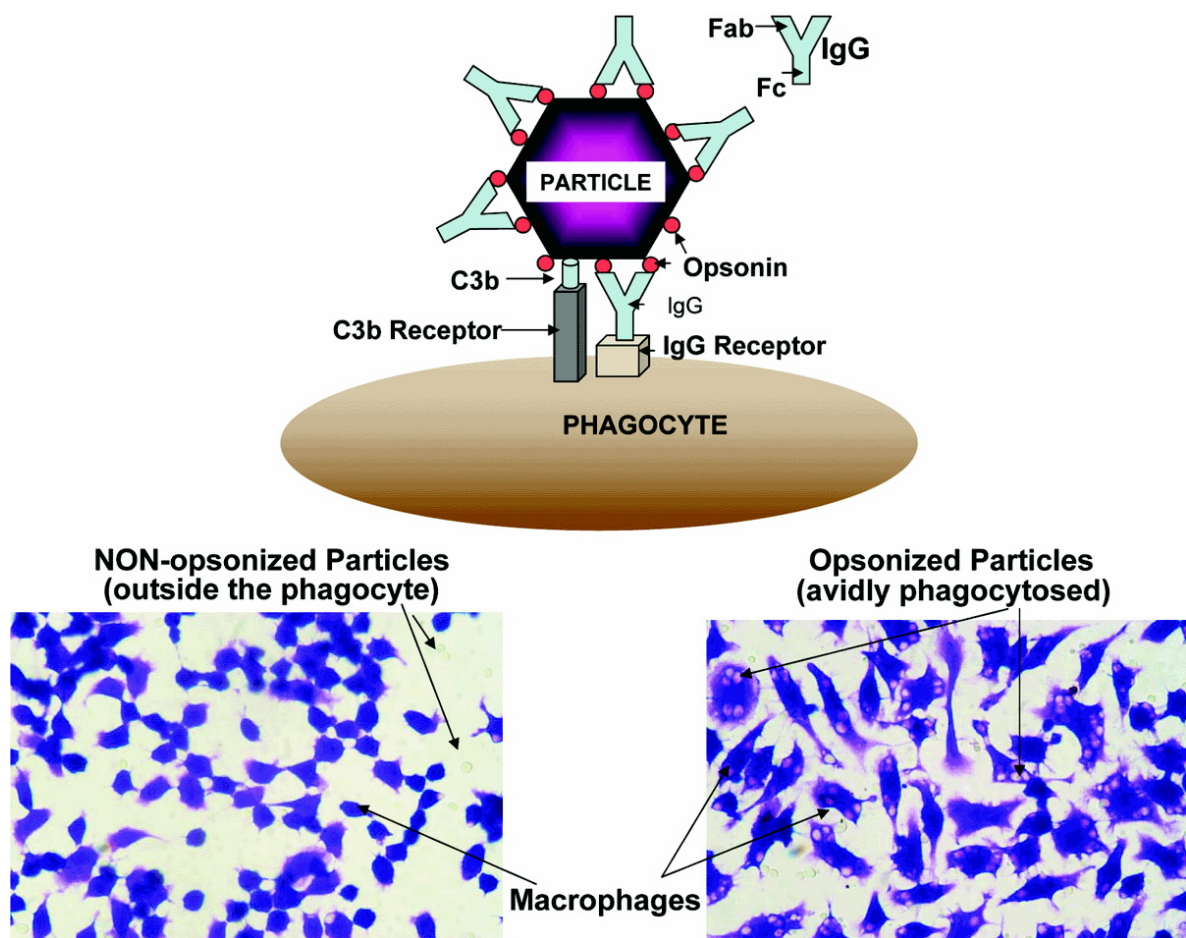


Abb. 6: Opsonierung

„(Oben) Schematische Ansicht der Wirkung des Opsonins auf das Partikel und wie dieses den Phagozyten bindet.

(Unten) Mit Hämatoxilin-Eosin angefärbte Mikroaufnahme (Originalvergrößerung, $\times 10$), die Makrophagen zeigt, die nicht-opsonierte Partikel nicht phagozytieren können (links unten) und solche (rechts unten), die eifrig opsonierte Partikel phagozytieren, die mit Immunglobulin G (IgG) opsoniert worden sind.“ (63)

Toll-Like-Rezeptoren:

TLRs zählen zu den Rezeptoren der unspezifischen Immunzellen und über diese werden zum Beispiel dendritische Zellen aktiviert. Insgesamt umfasst die Familie der TLRs 13 Rezeptoren, die für das angeborene Immunsystem eine entscheidende Rolle spielen. Sie erkennen mikrobielle Moleküle, unterscheiden zwischen verschiedenen Gruppen von Pathogenen und leiten eine passende Immunantwort ein.

Ad 3.) Der Prozess der Internalisierung erfolgt in verschiedenen Schritten: Die Zelle stülpt ihre Zellmembran um das zu phagozytierende Partikel und kapselt es im sogenannten Phagosom ab. Es kommt zu einer Signalkaskade getriggert durch verschiedene Kinasen (Proteinkinase C, Phosphatidylinositol-3-kinase, Phospholipase 10 und Rho- GTPase) (7).

Ad 4.) Nach erfolgreicher Internalisierung erfolgt die Eliminierung des Partikels mit Hilfe intrazellulärer Mechanismen, die entweder sauerstoffabhängig oder –unabhängig ablaufen können.

Durch den sauerstoffabhängigen Mechanismus (Respiratory Burst) wird das zu eliminierende Partikel mit Hilfe von Sauerstoffradikalen und Wasserstoffperoxyd (über das Enzym Superoxiddismutase) zerstört. Diese sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind in der Lage Bakterienwände zu zerstören. Normalerweise wird die Konzentration der ROS durch reduzierende Enzyme wie Katalase oder Superoxiddismutase auf niedrigem Niveau gehalten und wirkt dadurch zytoprotektiv.

Der sauerstoffunabhängige Mechanismus zerstört die Partikel durch Ansäuerung in den Phagosomen und Anhäufung von Proteasen (11)(12).

Ad 5.) Durch diese enzymatischen Prozesse wird das phagozytierte Material verdaut und in Peptidfragmente aufbereitet. Diese Fragmente werden auf Trägermoleküle geladen, den MHC-Proteinen, so zur Zelloberfläche transportiert und dort den immunaktiven Zellen präsentiert.

MHC-II wird auf der Oberfläche von Phagozyten exprimiert und von CD4-positiven Zellen erkannt. Dies aktiviert die CD4-positiven Zellen und es kommt zu einer spezifischen Immunantwort (genauerer siehe oben).

Phagozyten nehmen also eine Schlüsselstellung im Immungeschehen ein.

2 Entwicklungsgeschichte einer Erkrankung

„Die hämophagozytischen Lymphohistiozytosen (HLH) sind gekennzeichnet durch eine überschießende, ineffektive Immunantwort mit Aktivierung von Lymphozyten und Histiozyten mit Hyperzytokinämie und Hämophagozytose (4).“

Erstmals beschrieben wurde diese seltene Erkrankung 1939 von Scott und Robb-Smith. Sie berichteten von 4 Fällen, in denen es zu einer generalisierten Lymphadenopathie mit charakteristischer Infiltration von Pro-Histiozyten und Histiozyten in die Markregion von Lymphknoten und Knochen, mit fatalem Ausgang, kam. Dieses Syndrom präsentierte sich mit Fieber, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Es wurde auch als „histiozytäre medulläre Retikulose“, (HMR) bezeichnet (16).

1952 beobachteten Farquhar und Claireaux eine rasch tödlich verlaufende Erkrankung bei zwei Geschwistern. Diese entwickelten schon in den ersten Lebenswochen ein antibiotika-resistentes Fieber bei bestehender Hepatosplenomegalie und Panzytopenie. In der Autopsie stellte sich eine lymphohistiozytäre Infiltration sämtlicher Organe mit ausgeprägter Hämophagozytose heraus. Zunächst bezeichnete man dieses Krankheitsbild als Morbus Farquhar, heute bekannt als Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHLH) (17).

Rappaport berichtete 1969 von einer Malignen Histiozytose als Synonym für HMR und war der Meinung, es handle sich um eine maligne Erkrankung histiozytären Ursprungs (18). Später stellte sich heraus, dass die Prohistiozyten T-Lymphozyten waren und dass es sich in den meisten Fällen der HMR um T-Zell-Lymphome mit reaktiver histiozytärer Antwort handelte (19)(20).

Risdall et al. berichteten 1978 von Fällen über benigne oder reaktive Hämophagozytische Syndrome (HPS) in Zusammenhang mit Virusinfektionen als Auslöser. HPS löste HMR oder Maligne Histiozytose als Synonym ab (21). Die Virusinfektionen führten zu einer ineffektiven Immunantwort mit unkontrollierter Proliferation von benignen Histiozyten, Hämophagozytose und Symptomen, die zu den Aussagen von Scott und Robb-Smith passten (16).

1983 publizierte Janka ein erstes umfassendes Review über HLH (22). Zu diesem Zeitpunkt waren erst ca. 100 Fälle publiziert worden und das Wissen über diese Krankheit war limitiert.

Vor 1990 wurde in Taiwan und Japan eine eigene Entität von Hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) äquivalent zu HMR beschrieben. Diese wurde wie HMR oder maligne Histiozytose mit Chemotherapeutika behandelt (23)(24). 1989 stellte man in Taiwan fest, dass sich HLH als tödliche Form einer EBV-Infektion präsentieren konnte (25). Es entwickelte sich basierend auf den Aussagen von Risdall et al. eine Untergruppe der HPS, und zwar die Virus-assoziierten Hämophagozytosesyndrome (VAHS).

Wong et al. berichteten 1991 von 6 SLE-Fällen mit reaktiver Hämophagozytose und es folgten weitere Fallpublikationen von reaktiven HPS auf Grund von Autoimmunerkrankungen. Dadurch wurde eine neue Entität von HLH, nämlich die Autoimmun-assoziierten hämophagozytischen Syndrome“ (AIHS), definiert (26)(27).

Über die Jahrzehnte konnte auf Grund zahlreicher Publikationen und neuer Erkenntnisse in der Erforschung der HLH ein umfangreiches Wissen angehäuft werden. Es ist nun möglich, dieses Krankheitsbild in verschiedene Klassifikationen einzuteilen und durch die Kenntnis physiologischer und pathophysiologischer Abläufe Patienten in den meisten Fällen eine erfolgreiche Therapie anzubieten.

3 Ätiologie und Einteilung

„Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein klinisches Syndrom, das mit vielen, unterschiedlichen zugrunde liegenden Umständen assoziiert ist, die alle zum selben charakteristischen hyperinflammatorischen Phänotyp führen“ (13).

Die Einteilung erfolgt einerseits in die primäre, genetische Hämophagozytische Lymphohistiozytose, oder die sekundäre, erworbene HLH.

Tab. 1: „Klassifikation der HLH.“ adaptiert nach (13)

Genetische (primäre) HLH

Familiäre HLH (Mb. Farquahr)

Bekannte Gendefekte

Unbekannte Gendefekte

Immundefizienz-Syndrome

Chédiak-Higashi-Syndrom

Griscelli-Syndrom 2

XLP – X-linked lymphoproliferative Syndrom (Purtilo-Syndrom)

Erworbene (sekundäre) HLH

Exogene Trigger (Infektiöse Organismen, Toxine)

Infekt-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom (IAHS)

Endogene Produkte (Gewebschaden, Metabolische Produkte)

Rheumatische Grunderkrankungen

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

Maligne Erkrankungen

Bei der genetischen Form der HLH liegen sowohl bekannte, wie auch unbekannte Gendefekte vor. Der Erbgang erfolgt entweder autosomal-rezessiv oder X-chromosomal. Es werden 2 Untergruppen unterschieden: Die Familiäre HLH (FHLH), die erstmals von Farquahr und Claireaux im Jahre 1952 beschrieben wurde (17), und bestimmte Immundefizienz – Syndrome, wie das Chédiak Higashi Syndrom, das Griscelli Syndrom 2 und das X-linked Lymphoproliferative Syndrom (XLP) (13). Die Inzidenz der primären HLH wird auf 0,12/100000 Kinder pro Jahr geschätzt (31). Die Erkrankung setzt zumeist vor Vollendung des ersten Lebensjahrs ein. Aber es wurden auch Fälle berichtet, in denen die Krankheit erst im Jugend- oder sogar Erwachsenenalter begann (32).

Erworbene oder sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytosen können durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen entstehen und treten in jeder Altersgruppe auf. Laut Janka (13) gibt es keine Daten über die Inzidenz von erworbenen HLH-Formen. Viele Hinweise und Publikationen deuten jedoch auf ein sehr viel häufigeres Auftreten der sekundären HLH.

Exogene Trigger wie infektiöse Organismen oder Toxine führen zum Bild des Infektassoziierten Hämophagozytischen Syndroms (IAHS). Dazu zählen insbesondere Viren, (erstmalig beschriebene Fälle von Risdall et al. (21)), aber auch Bakterien, Protozoen und Pilze (13). Leishmanien spielen unter zuletzt genannten Erregern eine führende Rolle (28). Unter den Viren sind vor allem EBV, CMV und HIV von Bedeutung. Es wurden sogar Fälle von Dengue-Virus induzierten HPS publiziert (79).

Zuerst dachte man, dass durch das Bestehen einer Infektion primäre von sekundären HLHs unterschieden werden können, bis man herausfand, dass die meisten Fälle von primärer HLH auch durch Infektionen getriggert werden (33)(35)(56).

Auch maligne Erkrankungen, vor allem Lymphome, aber auch solide Tumore können ein Hämophagozytosesyndrom auslösen. Man spricht dann vom Malignom-Assoziierten Hämophagozytosesyndrom (MAHS) oder eben Lymphom-Assoziierten Hämophagozytosesyndrom (LAHS).

Es ist bisher unklar, warum LAHS häufiger im Erwachsenenalter, als im Kindesalter auftritt. Janka (13) ist der Meinung, dass die HLH insbesondere bei Kindern auftritt, die an einem großzelligen anaplastischen T-Zell-Lymphom leiden.

Hämophagozytose und Symptome, wie sie bei der HLH auftreten, wurden auch in Fällen mit angeborenen Stoffwechselfehlern beschrieben, wie etwa Lysin-Intoleranz und multiple Sulfatasedefizienz (36)(37). „In solchen Fällen ist nicht klar, welche Rolle metabolische Produkte als Triggerfaktoren des Immunsystems spielen (13).“

HLH kann auch als Komplikation bei Autoimmunerkrankungen und rheumatischen Grunderkrankungen auftreten. Dies bezeichnet man als Autoimmun-Assoziiertes Hämophagozytosesyndrom (AIHS). Dazu gehören in erster Linie der SLE und die systemische juvenile rheumatoide Arthritis (sJRA), die sich als Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) präsentieren können.

Außerdem wurden Fälle von Schwangerschafts-induzierter HLH (29) beschrieben und Hämophagozytosesyndrome im Zusammenhang mit antineoplastischer Therapie (30). Bei letzteren kann die HLH sowohl vor, während, als auch nach der Therapie auftreten. Unklar bleibt hier die Genese, da man den Auslöser nicht hundertprozentig identifizieren kann und dieser entweder von der Therapie oder der Grunderkrankung herrühren kann.

Tab. 2: „Erkrankungen, die mit sekundärer HLH assoziiert sind.“ (121)

Infections

Viral (mostly Epstein-Barr virus)

Bacterial

Parasitic (mostly visceral leishmaniasis)

Fungal

Rheumatological disease

Rheumatoid arthritis (mostly Still's disease)

Systemic lupus erythematosus

Sarcoidosis

Systemic sclerosis

Dermatomyositis

Autoimmune diseases

Glomerulonephritis

Inflammatory bowel disease

Vasculitis

Hashimoto thyroiditis

Malignancy

Haematological malignancy (mostly lymphoma of T and NK cell type)

Solid tumours

Secondary immunodeficiency

HIV/AIDS

Transplantation

Chemotherapy

Immunosuppressive therapy

Dermatological disease

Pyoderma gangrenosum

Auf Näheres zu den einzelnen Ätiologien und Einteilungen wird später noch genauer eingegangen.

4 Pathophysiologie und Klinik der HLH

Die Klinik der HLH ist zwar sehr charakteristisch, aber nicht spezifisch. Primäre Formen der HLH lassen sich allein anhand der Klinik nicht von sekundären Formen unterscheiden. Erst durch den Verlauf der Erkrankung kann man die primäre HLH von der sekundären unterscheiden. Bei positiver Familienanamnese oder Rezidiven nach initial erfolgreicher Therapie, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um die primäre Form der HLH.

Zu den Kardinalsymptomen und Zeichen der HLH gehören hohes Fieber, bei meist anfänglich gutem Allgemeinzustand, Hepatosplenomegalie und Zytopenien, oft in Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Atemwege oder einer Gastroenteritis. Das Fieber besteht über sehr lange Zeit und spricht nicht auf Antibiotika an. Typischerweise kann es zu einem Fieberabfall kommen, um nach wenigen Tagen wieder anzusteigen (13). Nicht so häufig zu beobachten sind Lymphknotenschwellungen, Ikterus, uncharakteristische Hautveränderungen oder Ödeme. Die Hautveränderungen können wie ein gewöhnlicher Ausschlag, ein Erythem oder Purpura imponieren. Bei einem Drittel der Patienten kommt es auch zum Auftreten von neurologischen Symptomen, wie Krampfanfällen, Opisthotonus oder Hirnnervenlähmungen (46).

Blutbildveränderungen, wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie nehmen einen großen Stellenwert in der Beurteilung von Laborbefunden ein. Die Neutropenie findet man initial in ca. der Hälfte der Fälle, und die weißen Blutkörperchen sind in einem Drittel der Fälle vermindert und bei Kindern in bis zu einem Viertel der Fälle erhöht (13). Im Blutaussstrich lassen sich häufig reaktive Lymphozyten, wie bei einem Virusinfekt, nachweisen.

Häufig findet man eine Erhöhung der Triglyzeride, Transaminasen, des Ferritins und LDH, sowie eine Hyperbilirubinämie mit erhöhtem Anteil des direkten Bilirubins. Fibrinogen, das meist vermindert ist, kann isoliert oder aber verbunden mit schwerer disseminierter Gerinnungsstörung auftreten. CRP ist meist nur mäßig erhöht.

Liquoruntersuchungen zeigen häufig Veränderungen im Sinne einer Pleozytose oder einer isolierten Eiweißerhöhung. Außerdem soll erhöhtes Neopterin im Liquor mit den neurologischen Zeichen und Symptomen korrelieren (50).

Signs and symptoms and laboratory findings in HLH

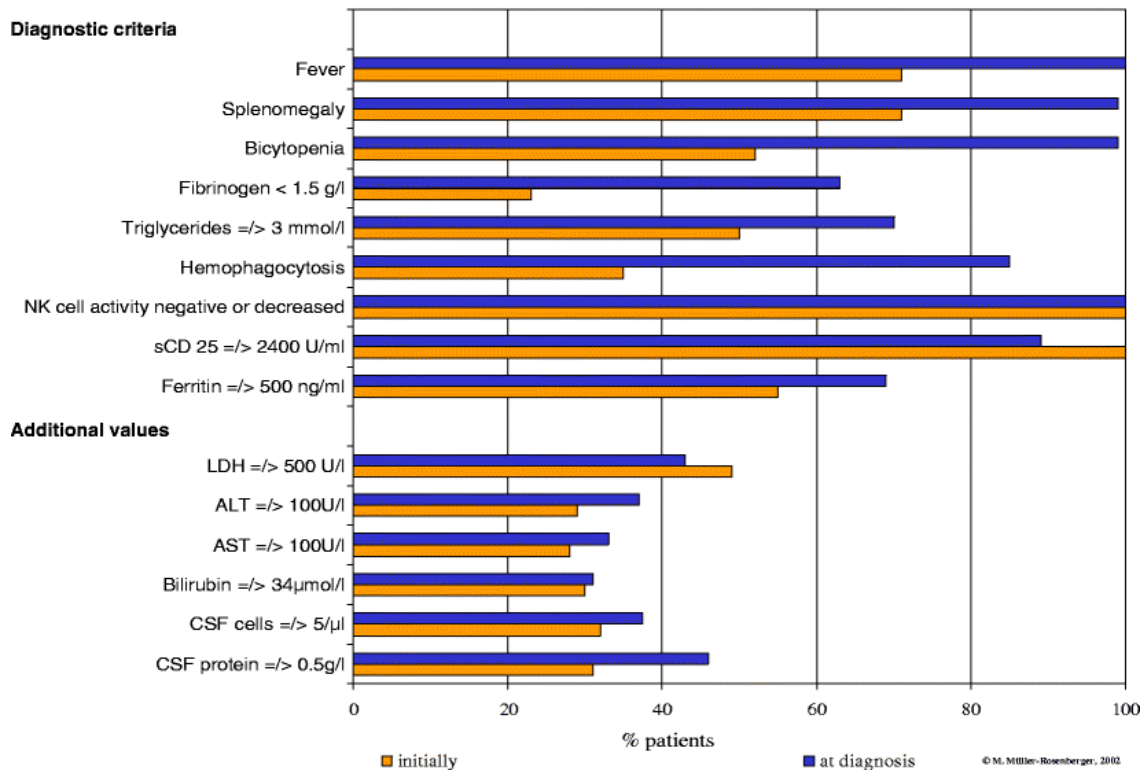


Abb. 7: Klinische Zeichen und Laborparameter

“Klinische Symptome und Laborparameter von 65 Patienten mit HLH bei Erstpräsentation und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die hellen Balken zeigen den Prozentsatz der positiven Patienten bei Erstpräsentation, die dunklen Balken den Prozentsatz zum Zeitpunkt der Diagnose. Bicytopenia (Bizytopenie): Zwei Zellreihen sind vermindert (siehe Diagnostische Kriterien).“ (13)

Eine Knochenmarksbiopsie weist meist auf normo- bis hyperzelluläres Mark hin, mit vermehrter Erythropoese und unspezifisch dysplastischen Veränderungen. Diese können einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) ähneln.

Eine Retikulozytose deutet auf eine ineffektive Erythropoese aufgrund einer intramedullären Zerstörung hin. Die Hämophagozytose, die der Krankheit ihren Namen gegeben hat, ist anfangs jedoch in der Mehrzahl der Fälle nicht nachweisbar (47).

Lungenödem, Pleuraergüsse oder diffuse Verschattungen können im Thoraxröntgen gefunden werden. Weitere Veränderungen sind ein Aszites, eine Verdickung der Gallenblasenwand, sowie Nierenvergrößerungen in der Sonographie des Abdomens (49).

Bei ZNS-Befall sind im MRT Demyelinisierungsherde, parenchymale Atrophie, fokale hyperintense Läsionen und parenchymale Kalzifizierung nachzuweisen (51).

T-Lymphozyten und Histiozyten infiltrieren diffus vor allem die Milz, Leber, Lymphknoten, das Knochenmark und den Liquor. Histologisch gleicht die Infiltration in der Leber einer chronisch persistierenden Hepatitis (13).

Häufig lässt sich auch eine Atrophie des Lymphknotengewebes nachweisen.

Hohe Zytokinspiegel als Charakteristikum der HLH:

Wird das Immunsystem stimuliert, werden NK-Zellen, Histiozyten und zytotoxische T-Lymphozyten aktiviert und stimulieren sich gegenseitig mittels Rezeptorinteraktion und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Im Normalfall führt dies zu einer Eliminierung der infizierten Zelle bzw. Zerstörung des Antigens. Dieser Prozess ist bei der HLH durch die NK-Zelldysfunktion gestört. Die infizierte Zelle wird nicht getötet und die hohen Zytokinspiegel persistieren.

Bei der HLH kommt es zu einer Hypersekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10 und dem MIP 1- α (Macrophage inflammatory protein) sowie der löslichen α -Kette des IL-2-Rezeptors (sCD25). Diese Immunmediatoren werden von aktivierten T-Lymphozyten und Histiozyten freigesetzt und führen zu Gewebsuntergang und Organversagen (38).

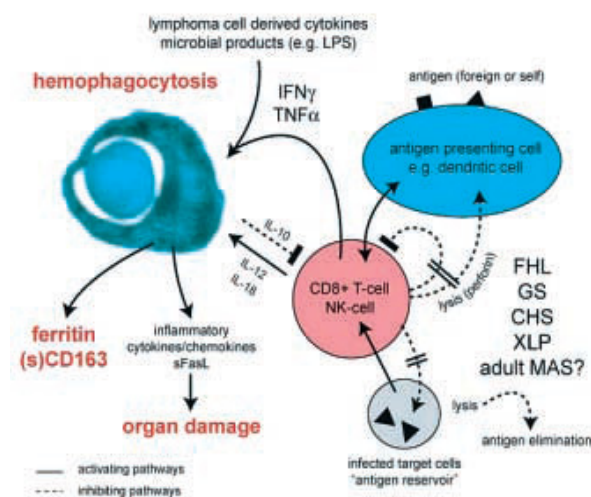


Abb. 8: Mögliche Pathogenese zum Verständnis der HLH.

Abkürzungen: FHL – Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose, GS – Griscelli Syndrom, CHS – Chédiak Higashi Syndrom, XLP – X-linked lymphoproliferatives Syndrom, LPS – Lipopolysaccharide (114).

Zum genaueren Verständnis:

Durch die **Hyperzytokinämie** und die **lymphohistiozytäre Organinfiltration** kommt es zu der typischen Klinik mit den Laborveränderungen:

- Das **Fieber** entsteht durch den hohen Interleukin-Spiegel.
- Die **Panzytopenie** ist wahrscheinlich auf hohe Konzentrationen von TNF- α und IFN- γ zurückzuführen. Hämophagozytose spielt hier nur eine untergeordnete Rolle.
- Der hohe TNF- α Spiegel führt zu einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase und damit zu einer **Erhöhung der Triglyzeride**.
- Makrophagen schütten eine Menge an Plasminogen-Aktivator aus, was zu einer **Erhöhung der Plasminkonzentration** führt und somit zu **niedrigem Fibrinogen**. Außerdem sezernieren sie **Ferritin**.
- Die lymphohistiozytäre Organinfiltration führt zu **Hepato-Splenomegalie**, den **neurologischen Zeichen** und zu einer **Erhöhung der Transaminasen** und des **Bilirubins**. (13)

Diese Symptome bilden den Hauptbestandteil der diagnostischen Kriterien der HLH-Protokolle beziehungsweise Guidelines, worauf in Kapitel 9, Diagnostik und ihre Problematik, noch näher eingegangen wird.

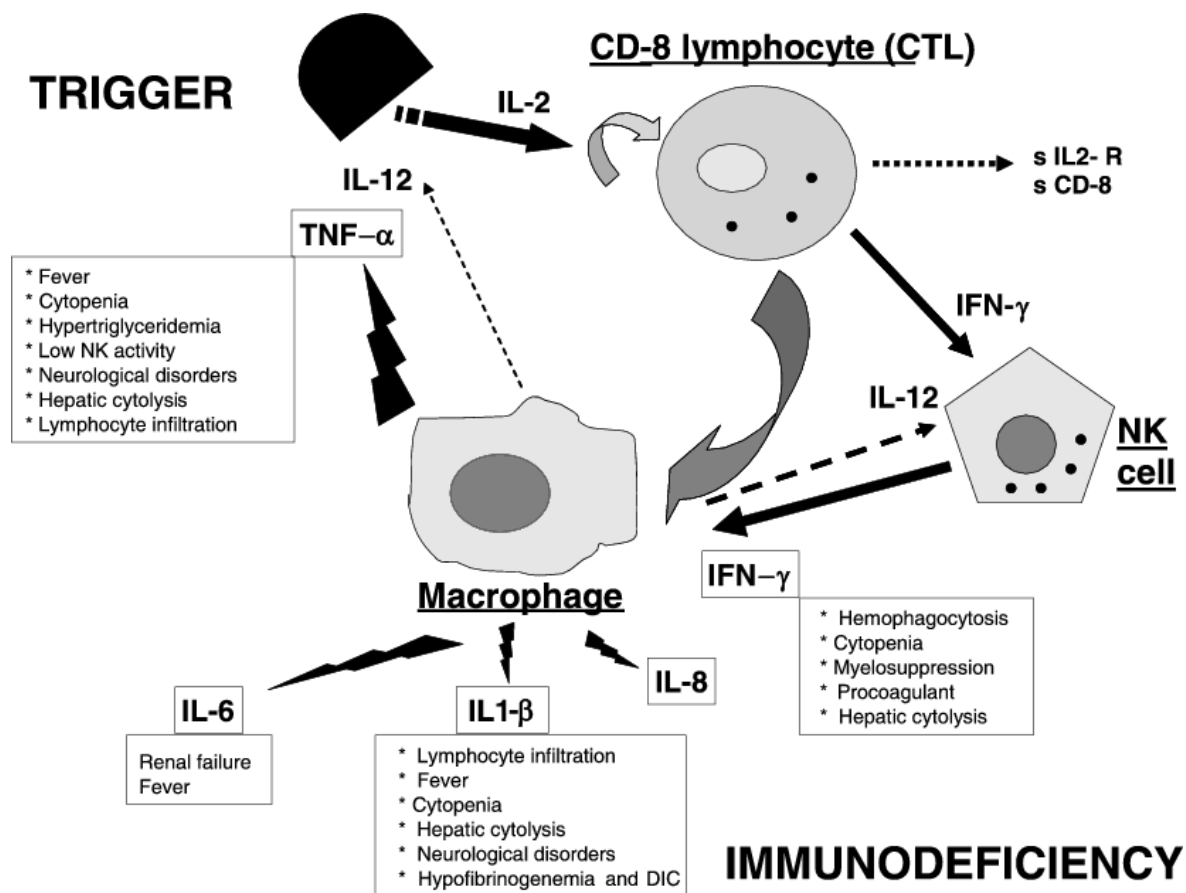


Abb. 9: Immunpathologische Mechanismen der HLH

“Immunopathologische Mechanismen bei Hämophagozytischer Lymphohistiozytose: Klinische Effekte der Aktivierung des „TH1- loops“ und Zytokinproduktion. Die Aktivierung von CD-8 T-Lymphozyten resultiert in klonaler Proliferation und Aktivierung von NK-Zellen, mit der Produktion von großen Mengen an aktivierenden Zytokinen. TNF- α und andere Zytokine verursachen Fieber und die Systemerkrankung. Die Produktion von TNF- α und IFN- γ tragen zur Aktivierung der Makrophagen mit daraus resultierender Hämophagozytose bei. TNF- α , Tumor-Nekrose Faktor α ; IFN- γ , Interferon-gamma; IL1- β , Interleukin-1 beta; IL-2, Interleukin-2; IL-6, Interleukin-6; IL-8, Interleukin-8; IL-12, Interleukin-12; sCD-8, soluble cluster of differentiation 8; NK cell, Natürliche Killerzelle.“ (33)

5 Genetische Hämophagozytische Lymphohistiozytosen

Genetische oder primäre Hämophagozytische Lymphohistiozytosen können in zwei Gruppen unterteilt werden:

- Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHLH oder Morbus Farquahr)
= FHL im engeren Sinn, und
- Immundefizienz-Syndrome: Chédiak-Higashi Syndrom (CHS)
Griscelli Syndrom Typ 2 (GS 2)
X-linked lymphoproliferatives Syndrom (XLP oder
Purtilo-Syndrom)

Bis auf das Purtilosyndrom werden diese Krankheiten autosomal rezessiv vererbt.

(In beiden Gruppen findet man eine gestörte Funktion der Natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten vor.)

Bei der FHL, die wie bereits erwähnt, erstmals im Jahre 1952 von Farquahr und Claireaux beschrieben wurde, ist das klinische Bild der HLH die erste und einzige Auffälligkeit (38).

Die FHL tritt ungefähr mit einer Häufigkeit von 1: 50000 Geburten auf. Der Krankheitsbeginn manifestiert sich bei ca. 70% der Kinder im ersten Lebensjahr. Nach der Geburt findet sich meist ein symptomfreies Intervall vor.

Bei den Immundefizienzsyndromen CHS, GS 2 und XLP kommt die HLH zwar nur sporadisch vor, sie prädisponieren jedoch für das Auftreten einer HLH. Oft präsentiert sich hierbei die HLH als erstes Symptom, oder sie tritt erst im Verlauf der Grunderkrankung auf (38).

5.1 Einführung in die Immundefizienzsyndrome

X-linked lymphoproliferatives Syndrom: Das XLP wird X-chromosomal vererbt und tritt ungefähr bei 1-3/1 000 000 Lebendgeborenen auf. Laut H. Trottestam et al. (60) soll XLP aber viel häufiger vorkommen. Patienten mit XLP haben Dysgammaglobulinämien und eine gestörte NK-Zellfunktion, weshalb eine ausreichende Überwachung der Tumorentstehung nicht gegeben ist und die Patienten daraufhin oft lymphoproliferative Syndrome wie zum Beispiel Lymphome entwickeln. Außerdem prädisponiert XLP für eine Infektion mit dem Epstein-Barr Virus und führt zur fulminanten infektiösen Mononukleose (FIM). Ein Hämophagozytosesyndrom tritt folglich sehr häufig auf, man spricht dann von der sogenannten Virus-assoziierten HLH (VAHS).

„Das Durchschnittsalter für das Entstehen einer FIM ist unter 5 Jahren, ohne Therapie versterben die meisten Patienten innerhalb von ein bis zwei Monaten (60)(70).“

Das Chédiak-Higashi-Syndrom: Die Inzidenz des CHS ist nicht bekannt. „Patienten mit CHS zeigen Albinismus und häufig eitrige Infektionen“ (38). Ihre weißen Blutzellen weisen eine verminderte Chemotaxis auf und haben charakteristische große Granula bzw. Lysosomen.

Griscelli Syndrom Typ 2: Auch beim GS ist über die Inzidenz wenig bekannt. Patienten mit GS sind ebenfalls hypopigmentiert und besitzen zudem noch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Dysfunktion der Neutrophilen Granulozyten. Die Riesengranula, die beim CHS typisch sind, fehlen. Im Durchschnitt erkranken die Patienten mit GS im Alter von 1,5 Jahren an HLH (71).

5.2 Einteilung der genetischen HLH nach Gendefekten

Die genetische HLH ist sehr heterogen.

Die Tabelle soll einen Überblick über die Gendefekte, die mit HLH assoziiert sind, geben:

Tab. 3: „Genetische Defekte der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose.“ (13)

Typ	Chromosom	Gen	Genfunktion
FHL-1 OMIM %267700	9q21.3-22	Unbekannt	unbekannt
FHL-2 OMIM 603553	10q21-22	PRF 1	Induktion der Apoptose
FHL-3 OMIM 608898	17q25	UNC13D	Vesicle priming
FHL-4 OMIM 603552	6q24	STX 11	Vesikeltransport
GS-2 OMIM 607624	15q21	RAB27A	Andocken der Vesikel
CHS-1 OMIM 214500	1q42.1-q42.2	LYST	Vesikeltransport
XLP OMIM 308240	Xq25	SH2D1A SAP	Signaltransduktion und Aktivierung von Lymphozyten

Adaptiert von der American Society of Hematology, Washington

Das Gen, das für die **FHL-1** verantwortlich ist, befindet sich auf Chromosom 9 q21.3-q22, wurde aber noch nicht vollständig identifiziert (39).

FHL-2 wird durch Mutationen im Perforin 1 Gen (PRF 1) welches auf Chromosom 10q21 liegt, verursacht. Mutationen im PRF1 Gen wurden in 15-50% aller Fälle entdeckt (40). Einige spezifische Mutationen sind sehr stark mit ethnischen Gruppen assoziiert, meist türkischer, afroamerikanischer oder japanischer Herkunft. „Die Mutation c.1122G>A, die in Trp374X resultiert, wurde von vielen Gruppen beschrieben [Clementi et al., 2001; Goransdotter Ericson et al., 2001; Stepp et al., 1999] und mit einer hohen Inzidenz bei Türkischen Patienten gefunden. Die Mutation c.50delT (Leu17fsX34) wurde in Patienten afroamerikanischer Herkunft [Molleran Lee et al., 2004] entdeckt. Kleine Deletionen ((c.207delC (Asp70fsX37) und c.100-1091delCT (Leu364fsX93)) wurden hauptsächlich in Patienten aus Japan [Suga et al., 2002; Ueda et al., 2003] gesehen (40).“

PRF1 Mutationen führen zu einer verminderten Granula-induzierten Zytotoxizität von NK-Zellen und T-Lymphozyten.

Das Erkrankungsalter hängt nicht so sehr davon ab, ob eine PRF1 Gen Mutation vorliegt, sondern vielmehr davon, welche Art der Mutation ausschlaggebend ist (40).

Mutationen in UNC13D auf Chromosom 17q25 spielen als Auslöser bei der **FHL-3** eine Rolle. Das Gen besteht aus 32 Exons, die ein Protein (Munc 13-4) mit 1090 Aminosäuren kodieren (40). UNC13D Mutationen stören zwar nicht das Andocken von sekretorischen Vesikeln an der Plasmamembran, aber sie reduzieren die Entstehung dieser Vesikel und folglich auch die Freisetzung von zytolytischen Enzymen (38).

Bei der **FHL-4** werden Mutationen auf Chromosom 6q24 beschrieben. Die Mutationen in STX11 finden sich vor allem bei Kurdischen Familien und lassen auf eine regional begrenzte Inzidenz dieses Gendefekts schließen (40). Das kodierte Protein t-SNARE Syntaxin 11, ist im intrazellulären Stoffaustausch von Bedeutung, seine genaue Rolle ist aber noch nicht bekannt (38).

Bei Patienten, die am **GS Typ 2** leiden, ist eine Mutation in RAB27A auf Chromosom 15q21 für die Immundefizienz verantwortlich (41). Die aktivierten T-Zellen sind unfähig, mit ihren sekretorischen Granula an die Plasmamembran zu docken und es erfolgt eine ungenügende Sekretion über die immunologische Synapse (42).

Die Ursache für **CHS** ist eine Mutation im LYST Gen, welches auf Chromosom 1q42.1-q42.2 lokalisiert ist. Es kodiert für ein Protein, das bei noch unbekannten Mechanismen am Ende der Granula-Sekretion eine Rolle spielt (43)(44).

„**XLP** entsteht durch Mutationen im SH2D1A Gen. SH2D1A (SAP) wird wahrscheinlich für das signalisierende lymphozytische Aktivierungsmolekül (SLAM) gebraucht, welches für die Signaltransduktion in Immunzellen und die Aktivierung der Granula-vermittelten Zytotoxizität von NK-Zellen und zytotoxischen T-Lymphozyten wichtig ist“ (45).

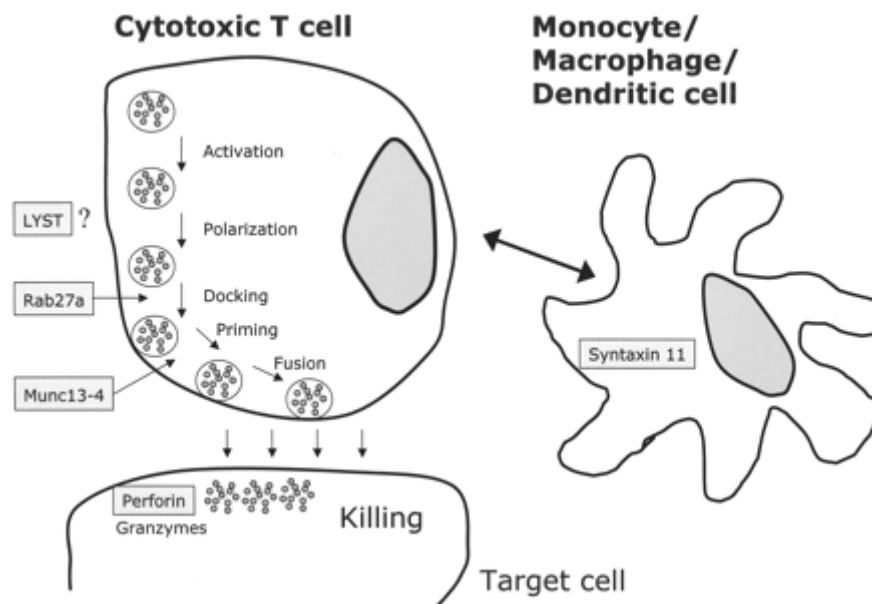


Abb. 10: Molekulare Mechanismen bei primären Formen der HLH

“Molekulare Mechanismen, die auf der Identifikation von Gendefekten basieren, assoziiert mit dem Klinischen Bild der Familiären Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (FHLH), Griscelli Syndrom (GS-2) und Chédiak-Higashi Syndrom (CHS). Perforin wird über zytotoxische Granula sezerniert und führt zur Auflösung der Zielzelle. Die Prozessierung von zytotoxischen Granula erfolgt über einen Komplex, der zumindest einen Rab27/Munc13-4 Komplex und zahlreiche weitere Proteine beinhaltet. Die genaue Funktion von LYST und Syntaxin 11 ist nicht bekannt. Im Fall des Syntaxin 11 interagieren möglicherweise Monozyten und Makrophagen/dendritische Zellen mit zytotoxischen Zellen über noch unbekannte Mechanismen.” (13)

Zum genaueren Verständnis siehe auch Tabelle 3.

5.2.1 Therapie der HLH bei CHS, GS2 und XLP

Helena Trottestam et al. (60) publizierte 2009 eine Studie, bei der die Behandlung der Immundefizienzsyndrome CHS, GS2 und XLP anhand HLH-gerichteter Therapieschemata untersucht wurde. Von neun Patienten hatten fünf ein GS2, zwei ein XLP-Syndrom und zwei ein CHS. Eine HLH-Therapie führte bei aggravierten Fällen zur Remission und konnte insgesamt acht der neun Patienten am Leben erhalten, bis diese eine HSCT (Hämatopoetische Stammzelltransplantation) erhielten. Alle Patienten mit GS2 präsentierten Symptome eines ZNS-Befalls, bei zwei Patienten wurden diese Symptome während der Therapie reaktiviert. Im Follow-Up zeigten alle Patienten ein gewisses neurologisches Defizit. Ein Patient mit CHS hatte Lernschwierigkeiten, was auch auf eine neurologische Dysfunktion schließen lässt und bei Langzeitüberlebenden eines CHS bereits des Öfteren entdeckt wurde (73).

Bei einem Patienten mit XLP wirkte die HLH-Therapie so gut, dass auch ohne HSCT eine komplette Remission erzielt werden konnte. Da über XLP Langzeitüberlebende ohne HSCT jedoch wenig berichtet und bekannt ist, ist es laut Trottestam et al. zu früh, um genaue Schlüsse daraus ziehen zu können (60)(72).

H. Trottestam et al. zeigte in ihrer Studie, dass die Therapie-Protokolle HLH-94/HLH-2004 zu einer Remission der Immundefizienzsyndrome führen können, wenn sich ein Hämophagozytosesyndrom entwickelt hat. „Die Zugabe von anti-CD20 monoklonalen Antikörpern sollte bei EBV-assoziierten Syndromen in Erwägung gezogen werden (60)(74)(75).“

Da XLP, GS2 und CHS viele Gemeinsamkeiten mit der FHL haben, soll initial kein Unterschied zwischen diesen Entitäten gemacht werden und eine HLH-Therapie so früh wie möglich eingeleitet werden. Dies soll wiederum neurologische Komplikationen reduzieren.

Eine gesicherte Heilung kann jedoch nur mit einer HSCT erzielt werden, um einerseits die hämatologischen und andererseits die immunologischen Dysfunktionen zu beheben (60).

6 Infektions-assoziierte Hämophagozytosesyndrome

Im Jahre 1965 führte das fast zeitgleiche Auftreten eines Hämophagozytosesyndroms bei Vater und Sohn zur Vermutung, dass auch Infektionen ein Hämophagozytosesyndrom auslösen könnten (76). Risdall et al. publizierte 1979 den ersten Fall einer durch Virusinfektionen getriggerten HLH (21). Seither wurden immer mehr Fälle mit Infektions-assoziierten Hämophagozytosesyndromen (IAHS) publiziert, darunter virale, bakterielle, fungale und parasitäre Infektionen als Auslöser (77). Im ersten Bericht von Risdall et al. hatte der Großteil der Patienten einen erworbenen iatrogenen Immundefekt. In den folgenden Publikationen präsentierten sich die Patienten jedoch eher ohne genetischen oder erworbenen Immundefekt (22). Laut einem Review von Janka et al. (78) waren mehr als die Hälfte der mit IAHS vor 1996 diagnostizierten Patienten aus dem Fernen Osten und das Epstein-Barr Virus in 74% der Fälle das infektiöse Agens. Meistens erhielten die Patienten in dieser Situation nur Supportivtherapie und die Mortalität betrug 50% (38)(78).

Obwohl Infektionen eine sehr große Rolle in der Ätiologie von Hämophagozytosesyndromen spielen, gibt es keinerlei Daten über ihre Inzidenz. Hämophagozytosesyndrome können eine Infektion klinisch nachahmen und ihr zeitgleiches Bestehen verschatten (80). Außerdem kann eine Infektion sowohl primäre als auch sekundäre Hämophagozytosesyndrome herbeiführen (80).

HLH beziehungsweise das IAHS kann mit den unterschiedlichsten Erregern vergesellschaftet sein. Sowohl virale, bakterielle, fungale und parasitäre Infektionen können der Auslöser sein.

6.1 Virale Infektionen

Virale Infektionen beinhalten EBV, CMV, HHV-8, HIV, Influenza-Virus, Parvovirus B-19, Hepatitisviren und Enterovirus. Außerdem wurden Röteln, Masern, Dengueviren, HHV-6, HSV und Parainfluenzavirus Typ III in der Literatur erwähnt.

6.1.1 EBV-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom

EBV spielt in der Ätiologie der IAHS die größte Rolle. Die meisten EBV-assoziierten Hämophagozytosesyndrome (HPS) treten interessanterweise bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen auf (81). Es kommt sowohl bei familiären Fällen (FHLH) (82), als auch bei nicht-familiären Immundefizienzen vor (80).

EBV-assoziierte HPS kommen gehäuft in Asien, vor allem Japan, vor. Dies ist wahrscheinlich auf einen pathogenetischen EBV-Stamm zurückzuführen. Darüberhinaus wurden einige Fälle in Europa und den USA publiziert (80). Laut Imashuku (81) treten in Japan mindestens 25 Fälle pro Jahr auf, mit einem Inzidenzgipfel zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr. Es besteht eine minimal höhere Inzidenz bei Mädchen (81).

Pathogenese:

Obwohl das Epstein-Barr Virus normalerweise B-Zellen infiziert und sich darin repliziert, werden beim EBV-assoziierten HPS CD8⁺ T-Zellen infiziert (80). Es kommt zu einem Fehler in der Produktion von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen, woraufhin eine NK-T-Zelldysfunktion entsteht. Die Hyperzytokinämie ist beim EBV-assoziierten HPS noch stärker ausgeprägt (83). Es resultiert daraus Hämophagozytose und schließlich Organdysfunktion (80).

Mit serologischen Tests kann herausgefunden werden, ob es sich bei dem EBV-assoziierten HPS um eine Erstinfektion oder das Ergebnis einer Reaktivierung handelt (80). Dabei gibt es aber diagnostische Einschränkungen: Ein positiver Nachweis kann sich verzögern, die Interpretation des Ergebnisses kann mitunter schwierig sein, es ergeben sich daraus keinerlei Änderungen in der Therapie und vor allem gibt es keine Quantifizierung des EBV-Loads (80). Dafür ist eine PCR notwendig (84). Sie soll nicht nur helfen, die richtige Diagnose zu stellen, sondern auch Auskunft über Prognose und die therapeutische Wirksamkeit geben (80).

Die PCR sollte sowohl im Vollblut wie auch Serum durchgeführt werden um den EBV-Load im Sinne der Virusreplikation feststellen zu können. Verglichen mit der Infektiösen Mononukleose findet man bei der EBV-assoziierten HLH höhere EBV-Loads (85). Zu Beginn einer Infektiösen Mononukleose beträgt der EBV-Load ca. 100-1000 Kopien/ μ g monoklonaler Zell-DNA aus peripheren Blut. Beim EBV-assoziierten HPS beträgt der EBV-Load durchschnittlich 1000-1000000 Kopien/ μ g Zell-DNA (85).

Mit einer quantitativen Analyse der Kopienanzahl des zellfreien EBV-Genoms kann vier Monate nach Therapie einer HLH das Therapieansprechen und die Prognose beurteilt werden (80).

Eine genetische Analyse soll einen vorliegenden Immundefekt ausschließen (z.B. XLP oder FHLH), vor allem dann, wenn die HLH sehr früh auftritt, eine Konsanguinität der Eltern besteht oder die HLH bereits bei anderen Verwandten aufgetreten ist (80).

„Von allen mit Hämophagozytosesyndromen assoziierten Viren hat das EBV-assoziierte HPS die schlechteste Prognose“ (85).

Mit einer aggressiven Therapie kann in vielen Fällen jedoch gut interveniert werden.

Laut Yamashita et al. (85) bestand bei 78 Patienten, die wegen EBV-assoziierten HPS therapiert wurden, eine Überlebensrate von 75% (das mittlere Follow-Up betrug 43 Monate). Wahrscheinlich ist es auf das schlechte Ansprechen von EBV auf Aciclovir zurückzuführen, dass eine EBV-spezifische Therapie zur Behandlung des HPS nicht ausreichend wirkt (80). Laut Rouphael et al. (80) muss in größeren Studien die Effizienz einer EBV-spezifischen Therapie beim HPS erst genauer untersucht werden.

Etoposid spielt eine führende Rolle in der Behandlung der Hämophagozytosesyndrome. Es hat eine hohe Wirkung bei Histiozytären Erkrankungen und kann das EBV-Antigen in EBV-infizierten Zellen inhibieren (80). Imashuku et al. (86) fanden heraus, dass die Mortalität bei Patienten, die in den ersten 4 Wochen ohne Etoposid behandelt wurden, 14 mal so hoch war wie bei jenen, die frühzeitig einer Etoposidbehandlung zugeführt wurden. Bei familiären Fällen, die durch EBV getriggert werden, Rezidiven und behandlungsrefraktären Patienten ist eine Knochenmarkstransplantation von Nöten (80).

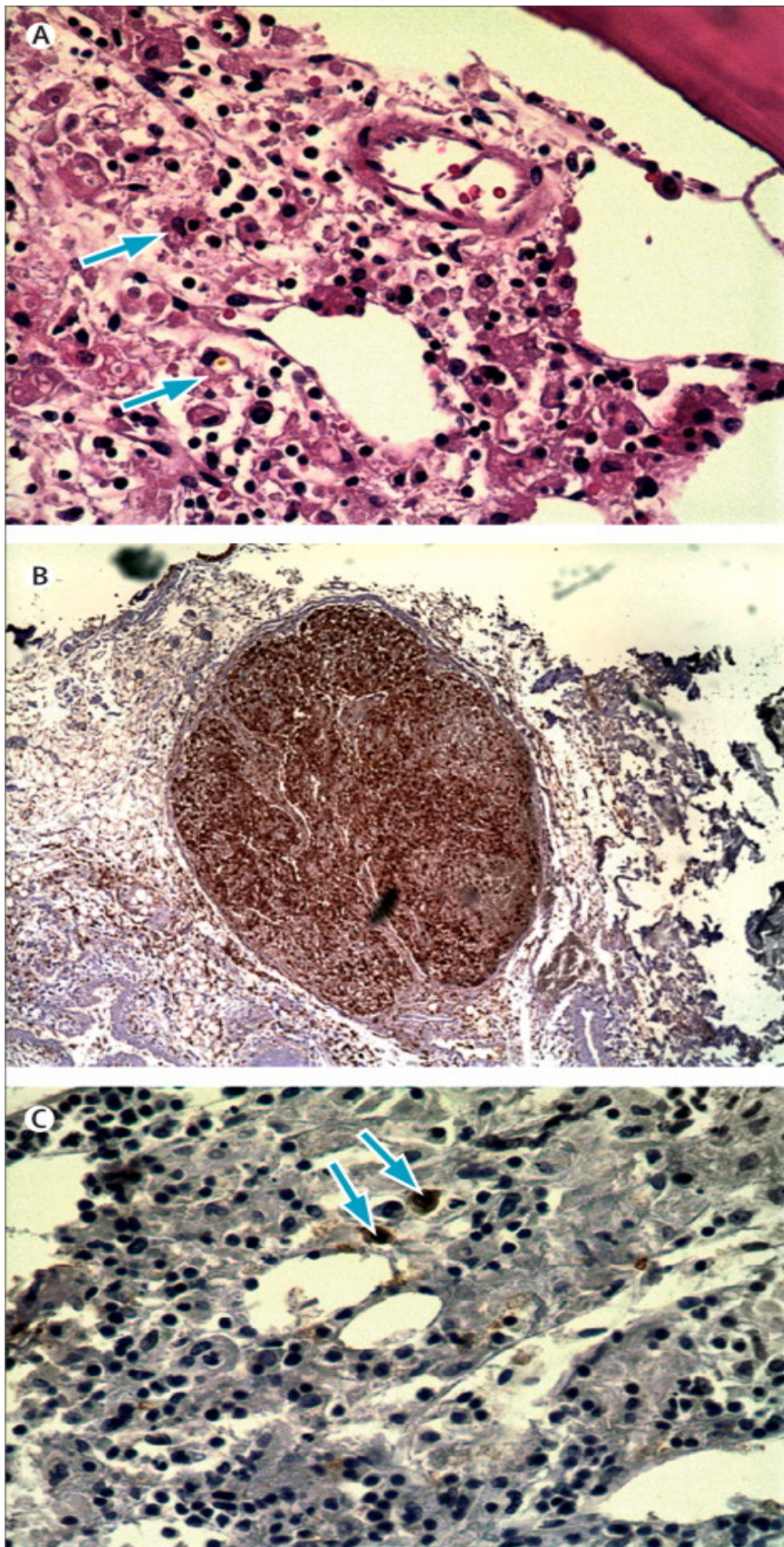


Abb. 11: „Autopsie-Ergebnisse mit der Evidenz von EBV-assoziiierter Hämophagozytose“
 „(A) Hämatoxilin-Eosin Färbung von Knochenmark erhalten aus einer Autopsie, die wenige phagozytische Zellen mit eingeschlossenen hämatopoietischen Elementen (Pfeile) zeigt. (B) CD68 (Makrophagen-Marker) Färbung durch Immunohistochemie, die die Präsenz von reichlich Makrophagen innerhalb von Lymphknoten zeigt. (C) EBV Anfärbung durch Immunohistochemie, die zahlreiche infizierte Zellen (Pfeile) innerhalb eines Lymphknoten zeigt.“ (80)

6.1.2 Andere Herpesviren

CMV:

Die Prognose für Patienten, die an einem CMV-assoziierten HPS erkrankt sind, ist sehr schlecht. Nach einer japanischen Studie (87) starben zwischen 1986 und 2002 vier von fünf Patienten, die alle unter einem Jahr alt waren (80). Neue Berichte haben nun gezeigt, dass die Therapie des CMV-assoziierten HPS mit CMV-Immunglobulinen, Foscarnet und Ganciclovir kurativ sein kann (88).

HHV-8:

In der Literatur wurden bisher 13 Fälle von HHV-8-assoziierten HPS publiziert (80). Die meisten Fälle traten im Rahmen eines Kaposisarkoms oder multizentrischen Morbus Castleman und bei immunkompromittierten Patienten auf, (davon acht HIV-Patienten und zwei Nierentransplantatempfänger), wobei sich neun der 13 Patienten erholten und davon fünf mit Etoposid bzw. vier mit Ganciclovir und Foscarnet behandelt wurden (90)(92).

HIV:

HIV ist entweder isoliert oder im Rahmen anderer opportunistischer oder nicht-opportunistischer Infektionen und Malignomen mit Hämophagozytosesyndromen assoziiert (80). Es liegt der Verdacht nahe, dass HIV zusammen mit Hämophagozytosesyndromen unterdiagnostiziert wird, da HIV und HPS viele klinische und laborchemische Gemeinsamkeiten haben (80). „Rund 10% der Knochenmarksbiopsien bei HIV-Patienten zeigten Hämophagozytose“ (80). Bei einigen Patienten wurde man durch ein initiales Hämophagozytosesyndrom erst auf eine HIV-Infektion aufmerksam (93). Interessant ist die Tatsache, dass laut Castiletti et al. von acht Patienten nur ein Patient eine HAART (Highly active antiretroviral therapy) erhielt, aber alle acht Patienten überlebten (94).

Influenza A:

Obwohl ein Influenza-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom sehr selten ist, wurden bereits unterschiedliche Influenzastämme als Auslöser eines HPS beschrieben:

- das Vogelgrippevirus
- das Schweinegrippevirus
- das humane Grippevirus (80).

Das Influenzavirus kann sowohl bei immunkompromittierten als auch immunkompetenten Patienten im Zusammenhang mit einem Hämophagozytosesyndrom auftreten (95).

Bei Patienten mit Vogelgrippe (H5N1) sind die Symptome einem HPS sehr ähnlich - es bestehen Enzephalitis, Organdysfunktion und Hämophagozytose mit Panzytopenie und Hyperzytokinämie (80).

6.1.3 Andere Viren

Parvovirus-B19-assoziierte Hämophagozytosesyndrome kommen gehäuft bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose vor (80). Von 28 untersuchten Patienten überlebten 22, obwohl 16 Patienten keine spezifische Therapie erhielten. Dies lässt auf eine bessere Prognose der Parvovirus-B19-assoziierten Hämophagozytosesyndrome verglichen mit anderen VAHS schließen (80).

Das Hepatitis-A-Virus ist unter den Hepatitisviren der häufigste Auslöser eines HPS (80). In einer Studie überlebten nach Steroidgabe acht von elf Patienten mit HAV-assoziiertem Hämophagozytosesyndrom (80)(96).

Dengue-Virus

Das Dengue-Virus ist zwar ein ungewöhnlicher Auslöser für ein IAHS, aber laut Jain et al. (79) eines der ersten berichteten Verursacher eines reaktiven Hämophagozytosesyndroms.

6.2 Bakterielle Infektionen

Die Inzidenz von bakteriell assoziierten Hämophagozytosesyndromen variiert (78)(96). Oft haben bakteriell assoziierte HPS eine bessere Prognose als VAHS (80). Tritt dann jedoch eine Sepsis auf, ist das bakteriell assoziierte HPS meist fatal – eine rechtzeitige, passende Supportivtherapie und Antibiotika sind in der Therapie unumgänglich (80). Neben Mykobakterien wurden in der Literatur von Campylobacter, Fusobakterien, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Typhus, Rickettsien, Brucella, Ehrlichia, Borellien und anderen Bakterien assoziiert mit Hämophagozytosesyndromen berichtet (80).

6.3 Pilzinfektionen

„Hämophagozytosesyndrome können entweder mit Hefe- (z.B. *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Pneumocystis* spp.) oder Schimmelpilzen (*Histoplasma* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.) assoziiert auftreten. Meistens tritt ein pilzassoziertes Hämophagozytosesyndrom im Rahmen von Aids, Lymphomen, chronischen Steroidgebrauch oder bei Transplant-Patienten auf (80).“

6.4 Parasitäre Infektionen

Laut Janka (13) sind neben den viralen Infektionen vor allem Leishmanien als Auslöser für eine HLH verantwortlich. Gagnaire et al. (28) publizierte im Jahre 2000 eine Serie von 12 Fällen mit Hämophagozytosesyndromen als Komplikation bei Viszeraler Leishmaniose. Da Leishmanien ein Hämophagozytosesyndrom durch Organomegalie und Zytopenien auch vortäuschen können, soll eine Knochenmarksbiopsie diagnostisch Klarheit schaffen (80).

Eine Behandlung mit Amphotericin-B kann zu einer Heilung führen (98).

Malaria (*Plasmodium vivax* und *Pl. Falciparum*), Toxoplasmose, Babesiose, Strongyloidiasis wurden ebenfalls mit dem Auftreten eines Hämophagozytosesyndroms in Verbindung gebracht (80).

Eine genaue Reiseanamnese kann in vielen Fällen Aufschluss über mögliche Erreger bringen (99).

Die nachfolgende Liste soll einen Überblick über Erreger bzw. Auslöser eines IAHS geben:

Tab. 4: Auslöser eines IAHS

Viren
Adenovirus
Cytomegalovirus
Dengue
Epstein-Barr
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis C
Herpes simplex
HIV
Human herpesvirus-6
Human herpesvirus-8
Influenza A (antigenic type H1N1)
Measles
Parainfluenza type III
Parvovirus B-19
Rubella
Varicella zoster
Bakterien
Brucella melitensis
Chromobacterium violaceum
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Ehrlichia sp.
Mycoplasma pneumoniae
Orientia tsutsugamushi
Rickettsia conorii
Salmonella Typhi
Mycobacteria
M. avium complex
Mycobacteria tuberculosis
Spirochetes
Borrelia burgdorferi
Leptospira sp.
Treponema pallidum
Pilze
Aspergillus sp.
Candida albicans
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Penicillium marneffeii
Pneumocystis carinii
Trychophyton beigelii
Parasiten
Babesia microti
Leishmania sp.
Plasmodium falciparum
Toxoplasma gondii
Strongyloides stercoralis

Adaptiert nach http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no6/fisman_refs.htm

7 Autoimmun - assoziiertes Hämophagozytosesyndrom

Zu den klassischen Symptomen des HPS gehören hohes Fieber, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, Koagulopathie, Leberdysfunktion und Hyperferritinämie (27).

Wie bereits oben erwähnt kommt ein HPS häufig in Assoziation mit Infektionen, Malignomen und Autoimmunerkrankungen vor, wobei sich HPS mit Autoimmunerkrankung von den klinischen Symptomen der anderen Entitäten unterscheiden kann (100).

Tabata et al. (27) gingen der Frage nach, ob diese Unterschiede möglicherweise durch Veränderungen des Knochenmarkdurchmessers entstehen.

Um dies zu beweisen wurde zwischen April 2005 und Dezember 2007 eine Studie in Japan durchgeführt. Das Patientengut umfasste Personen älter als 65 Jahre, die an einer Autoimmunerkrankung erkrankt waren, mit nachgewiesener Panzytopenie und Infiltration hämophagozytierender Makrophagen im Knochenmark. Patienten die in der Knochenmarksbiopsie Dysplasie, Vermehrung von Blasten, oder chromosomale Abnormitäten aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. 199 Patienten wurden gemeldet, wobei in 18 Fällen eine Autoimmun-assoziierte Panzytopenie mit inkludierter Thrombozytisch-thrombopenische Purpura, Evan's Syndrom und andere Autoimmunerkrankungen gefunden wurde. Über diese Studie wurde in der wissenschaftlichen Arbeit „Hemophagocytic syndrome in elderly patients with underlying autoimmune diseases“ berichtet (27).

Ursachen und Auslöser eines AIHS können sein (27):

- SLE
- Rheumatoide Arthritis
- Evan's Syndrom
- Basedow
- Hashimoto Thyreotitis
- Autoimmunpankreatitis

Knochenmarksaspiration zeigte in allen Fällen eine erhöhte hämophagozytische Aktivität von Makrophagen im Knochenmark. In keinem der Fälle stieg der Prozentanteil an Makrophagen über 3% der Gesamtzahl an nukleären Zellen. In sechs Fällen wurden jedoch sogenannte „**erythroblastische Inseln**“ gefunden, multizelluläre Komplexe bestehend aus einer zentralen Makrophage umgeben von vielen Erythroblasten. Diese Komplexe fungieren einerseits als „Scavenger“ von abnormalen Erythroblasten und andererseits als Promoter der Erythropoese. Die erythroblastischen Inseln findet man vermehrt bei Patienten mit AIHS, diese werden jedoch häufig durch Aspiration und Ausstrich zerstört, und so selten wirklich nachgewiesen (27).

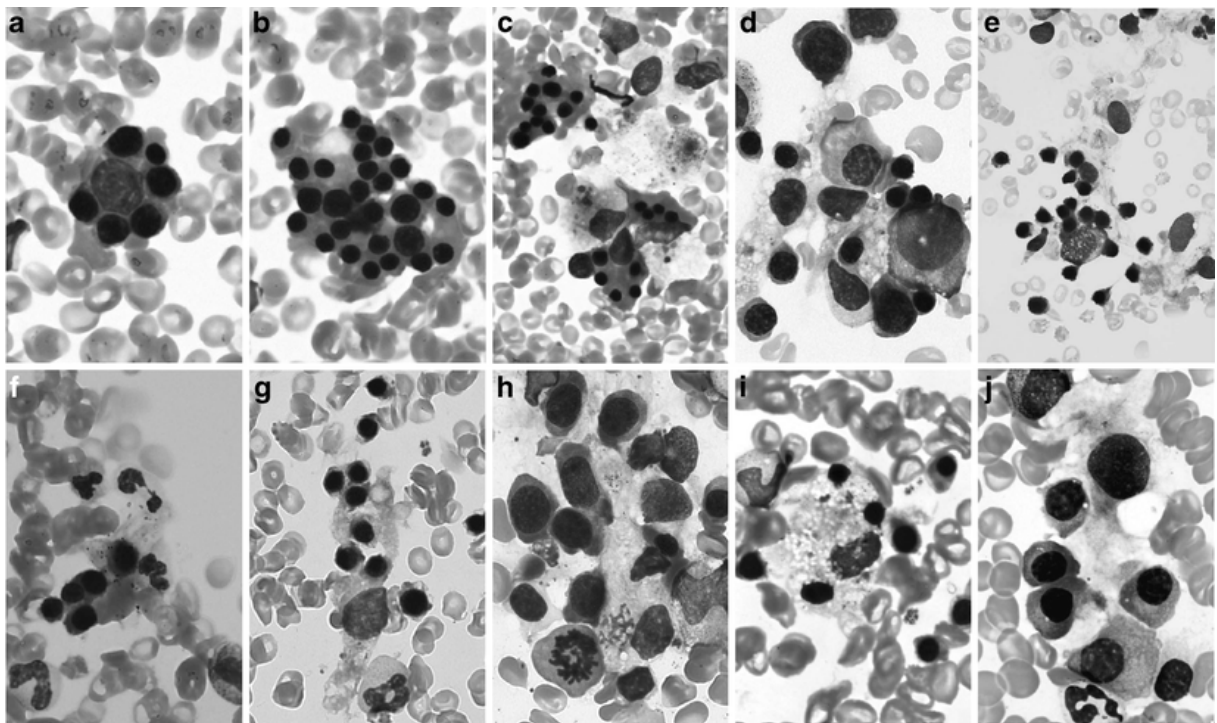


Abb. 12: „Erythroblastische insel-ähnliche Strukturen nachgewiesen in Knochenmarksausstrichen.“(27)

Veränderungen des Knochenmarkdurchmessers wurden auf ein erhöhtes Alter zurückgeführt und brachten nicht wirklich die erhofften Zusammenhänge mit AIHS. Tabata et al. machten darauf aufmerksam die Diagnose AIHS sorgfältig zu treffen wenn nur Hämophagozytose im Knochenmark jedoch keine Hyperferritinämie bei älteren Menschen mit Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden kann. Hyperferritinämie wurde, entstehend durch eine Aktivierung des RES, als sehr wichtiges diagnostisches Mittel empfohlen (27).

7.1 Systemischer Lupus Erythematodes

Wie bereits erwähnt ist HLH eine ungewöhnliche aber fatal verlaufende Komplikation verschiedener systemischer Erkrankungen, zu denen auch Autoimmunerkrankungen wie Systemischer Lupus Erythematodes gehören (SLE) (101).

SLE ist eine systemisch verlaufende Autoimmunerkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes zahlreicher Organe, die zu den Kollagenosen gezählt wird und in den meisten Fällen einem typisch klinischen Verlauf aufweist.

SLE assoziierte HLH zählt zu den sekundären Formen und kann in 2 unterschiedliche Klassifikationen geteilt werden: Lupus-spezifische HLH = Manifestation durch das Auftreten eines unbehandelten SLE und infektassoziierte HLH = Auftreten bei immunsuppressiven SLE-Patienten mit assoziierten Infekten (101).

Im Jahr 2006 erschien eine wissenschaftliche Arbeit im Clinical Rheumatology Journal über die Zusammenhänge zwischen unbehandeltem SLE und dem Auftreten einer HLH.

Der Originaltitel lautet: „Hemophagocytic syndrom as one of main manifestations in untreated SLE: two case reports and literature review“. Die Publikation stellte zwei Fälle junger Frauen vor, bei denen sich HLH als Erstmanifestation bzw. Komplikation ihrer unbehandelten SLE's zeigte. Einsetzen der HLH erfolgte in einem Fall nach einem Schwangerschaftsverlust und im anderen Fall nach einem Schwangerschaftsabbruch. Beide zeigten ein ähnlich verlaufendes Krankheitsbild mit hohem Fieber, Hautausschlag, Laborveränderungen wie einer Erhöhung der Transaminasen und des Ferritins, positiv getesteten Anti-ds DNA und antinukleäre Antikörper (ANA), Panzytopenie, oralen Ulzerationen und Hepatosplenomegalie. Knochenmarksbiopsien zeigten in beiden Fällen Hämophagozytose durch benigne Makrophagen (101).

Die Kriterien der ACR (American College of Rheumatology) für SLE wurden in beiden Krankheitsfällen erfüllt und so die Diagnose Systemischer Lupus Erythematodes mit HLH gestellt (102).

Fall 1:

Die Patientin wurde sofort mit Breitband Antibiotika, Virustatika und Bluttransfusionen behandelt. Gefolgt von einer additiven Behandlung bestehend aus Methylprednisolon 500 mg/tag für 3 Tage, oral Prednisolon 50 mg/tag.

Die Therapie schlug an und die Patientin wurde innerhalb von 2 Monaten wieder vollständig gesund (101).

Fall 2:

Diese Patientin wurde nach Diagnosestellung mit Methylprednisolon, intravenösen Immunglobulinen, CSF-Faktor, Fibrinogen und Bluttransfusionen behandelt. Methylprednisolon wurde durch orales Prednisolon ersetzt, die Therapie schlug an und zeigte abermals großen Erfolg. Die Patientin erholte sich sehr schnell und sämtliche Symptome verschwanden innerhalb einer Woche. Die Patienten konnte in kompletter Remission nachhause geschickt werden (101).

Qian et al. (101) kamen aufgrund der Tatsache einer fehlenden Infektion zum Entschluss, HLH wird in diesen Fällen durch die SLE-Aktivität selbst getriggert und zählt somit zu der Gruppe „Lupus-spezifische HLH“.

Die Ergebnisse ihres Literaturreviews über 38 englischsprachige Literaturpublikationen über das gemeinsame Auftreten von SLE und HLH umfasste: 23 Fälle HLH bei Erstmanifestation bzw flare up eines SLEs, acht infektassoziierte HLH Fälle, fünf in denen beide Möglichkeiten zutrafen. Acht Patienten starben, die Gesamtmortalitätsrate betrug somit 21,1 % (101).

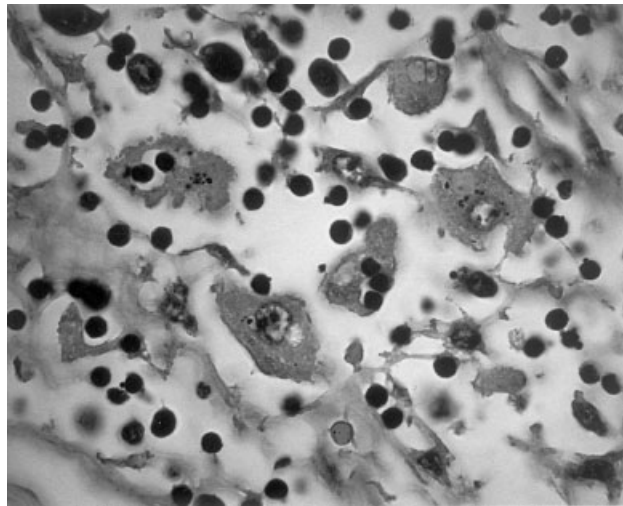


Abb. 13: „Knochenmarksbiopsie mit multiplen hämophagozytischen Zellen.“ (113)

7.2 Makrophagenaktivierungssyndrom

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist definiert als eine unzulängliche, exzessive Aktivierung und Proliferation hochdifferenzierter Makrophagen, die zu einer Hämophagozytose, (Pan)zytopenie, multiplen Organversagen, Fieber und Ausschlag führen kann (103).

7.2.1 Ätiologie

MAS kann bei allen rheumatischen Erkrankungen vorkommen, am häufigstens aber bei der systemisch juvenilen rheumatischen Arthritis (sJRA) oder Mb. Still des Erwachsenen sowie bei Lupus Erythematosus oder anderen Entitäten (13).

Kinder mit einer sJRA weisen eine Inzidenz von 7% von MAS mit einer Mortalität zwischen 10-20 % auf (13).

Virus-Infektionen, NSARs, Methotrexat und Goldsalz-Injektionen werden ebenfalls zu den Triggerfaktoren für MAS gezählt (13).

In der wissenschaftlichen Arbeit „Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders“ (104) wurde auf die Tatsache hingewiesen, dass alle Patienten, die über einen gewissen Zeitraum beobachtet wurden, in den Wochen vor der Diagnosestellung MAS Schübe einer aktiven Polyarthritits mit deutlich erhöhten

Entzündungsparametern aufwiesen. Sawhney et al. (104) gingen nach Ausschluss von Virus-Infektionen und Medikamenten wie Goldsalz-Injektionen, Sulfasalazin oder Penicillinaminen, die schon als Trigger bekannt waren, von den rheumatischen Grunderkrankungen der Patienten als auslösende Faktoren aus.

7.2.2 Klinik

Klinisch weist MAS alle Symptome, Zeichen, Laborwerte und eventuell den morphologischen Nachweis einer Hämophagozytose wie die anderen Formen eines HPS auf. Gemeinsam ist auch das Auftreten von Koagulopathien und Herzproblemen. Neurologische Symptome können eventuell sogar in eine Enzephalitis und Koma übergehen bzw. fortschreiten (13).

Obwohl MAS sehr ähnlich den anderen sekundären Formen ist unterscheidet es sich jedoch in einer Sache, der Krankheitsgrad kann sich vom moribunden Kind mit hohem Fieber, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Panzytopenie, Koagulopathie, hepatische und renale Funktionsstörungen zum kranken Kind mit Fieber, keiner signifikanten Organomegalie, relativem Drop in den Blutzell-Linien und eventuell einer milden Koagulopathie spannen (104).

In der Publikation „Reactive hemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients” (105) wurde über eine retrospektive Studie, die 24 Fälle von Kindern mit MAS umfasste, berichtet. Rückblickend stellten Stéphan et.al (105) fest, dass 100% der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung MAS an Fieber > 39° und einer signifikanten Splenomegalie litten. Im weiteren Verlauf wiesen alle Kinder die selben Kriterien wie Fieber, Splenomegalie, Hypofibrinogenämie, Hypertriglyzeridämie und Thrombozytämie auf.

Eine Erniedrigung des Fibrinogens wurde jedoch nicht in allen Publikationen beschrieben und von Sawhney et al. mit unterschiedlichem Patientengut und kleineren Studiengruppen begründet (104).

Tab. 5: „Klinische Zeichen bei Diagnosestellung der 24 Patienten.“ (105)

	No. of patients	%
Fever >39°	24	100
Liver enlargement	14	58
Spleen enlargement	24	100
Lymphadenopathy	8	33
Pulmonary involvement	12	50
Lethargy	12	50
ICU admission	10	42
Cardiac involvement	10	42
Renal involvement	4	16
Paradoxical improvement of the underlying disease	3	12

7.2.3 Diagnostik

Gekennzeichnet sind diese Patienten durch einen extremen Anstieg des Serumferritins mit Werten über 10 000 µg/l (103). Eine Erhöhung des Serumferritins findet man auch bei Hämochromatose, hereditärem Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom und während gewöhnlicher Infektionen und Zytolyse besonders makrophagenreicher Organe (103). Werte über 10 000 µg/l sind jedoch äußerst selten und meistens nur bei HLH-Formen und Mb. Still zu finden (106).

Daher kann ein einfacher Ferritintest als schnelles diagnostisches Mittel herangezogen werden. (genaueres siehe unten)

Andererseits können die Ferritinspiegel Werte > 10 000 µg/l nicht erreichen, Hämophagozytose und Klinik aber sehr wohl vorhanden sein (103).

Patienten mit MAS weisen die selben NK-Zellen wie ätiologisch andere Formen einer HLH auf (13).

MAS Patienten können eventuell sogar eine verminderte Expression von Perforin oder SAP aufweisen, ähnlich dem Defekt der FHL-2 und XLP.

Durch niedrige NK-Zell Funktion oder Perforin-Expression kann die systemisch juvenile rheumatische Arthritis von anderen Formen der rheumatoiden Arthritis unterschieden werden.

Im Vergleich zu anderen sekundären HLH-Formen weisen MAS-Patienten häufig ein Knochenmark mit verminderter Erythropoese, Linksverschiebung der Granulopoese auf. Ebenso kann man erhöhte IL-8, TNF- α und IL-6. (13)

7.2.4 Problematik in der Diagnosestellung

Die klinische Präsentation eines MAS ist in manchen Fällen einer SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) sehr ähnlich und daher oft schwer zu unterscheiden bzw. zu diagnostizieren. Emmenegger et al. machten mit ihrer Publikation „Reactive Macrophage Activation Syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation,” auf diese Tatsache aufmerksam und animierten bei Patienten mit SIRS-ähnlicher Symptomatik und rheumatischer Grunderkrankung an ein MAS zu denken (103).

Sawhney et al. (104) sehen wiederum in einer rapid entwickelnden (Pan)Zytopenie ein Alarmzeichen, hauptsächlich bei einem dramatischen Abfall der Thrombozyten, und suggestieren an ein MAS zu denken.

Differentialdiagnostisch sollte in solchen Fällen auch an eine Sepsis, Medikamentennebenwirkungen, Thrombozytisch-thrombopenische Purpura oder an ein Flare up der Grunderkrankung gedacht werden (104).

Tab. 6: „SOJIA versus MAS: Klinische Differenzen.“ (104)

	<i>SOJIA flare</i>	<i>MAS</i>
Fever	Quotidian	Persistent
Lymphadenopathy	+	+
Hepatosplenomegaly	+	+
Others	Arthritis	Altered mental status
	Serositis	Petechial rash
	Evanescent rash	
WBC		
Haemoglobin	N	
Platelets		
ESR		
Bilirubin	N	
ALT/AST	+/-	
PT	N	
PTTK	N	
Fibrinogen		
N, normal; PT, prothrombin time; PTTK, partial thromboplastin time with kaolin added.		

Obwohl Hämophagozytose als diagnostisches Kriterium gehandelt wird, ist der morphologische Nachweis nicht immer möglich bzw. der Vorgang selbst als solcher während der Biopsie nicht immer vorhanden (103).

Hämophagozytische Aktivität kann variieren, das Knochenmark sogar aussparen und vorzugweise ausschließlich andere Organe des RES wie Milz, Lymphknoten und Leber befallen (103).

Problematisch ist auch die Tatsache, dass Hämophagozytose, ein eigentlich physiologisches Phänomen, vorkommend im RES durch z.B.: Transfusionen und zytostatische Behandlung außer Kontrolle geraten kann und somit pathologischen Charakter erhält (103).

7.2.5 Therapie

Die Therapie in diesen Fällen umfasste hohe Dosen von Kortikosteroiden, Cyclosporin A, intravenöse Immunglobuline, Zytostatika wie Etoposid, Anti-TNF- α und Plasmapherese.

Die Patienten sprachen unterschiedlich auf die Behandlung an, einige erlebten rezidive Phasen andere komplette Remission oder verstarben (103)(104)(105).

Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen wurde von Emmenegger et al. als umstritten tituiert, zeigte sich in den meisten Fälle nämlich gar kein Erfolg bzw. Erfolg nur wenn man die Therapie innerhalb von 2 Tagen des Ferritinpeaks einleitete (103)(107).

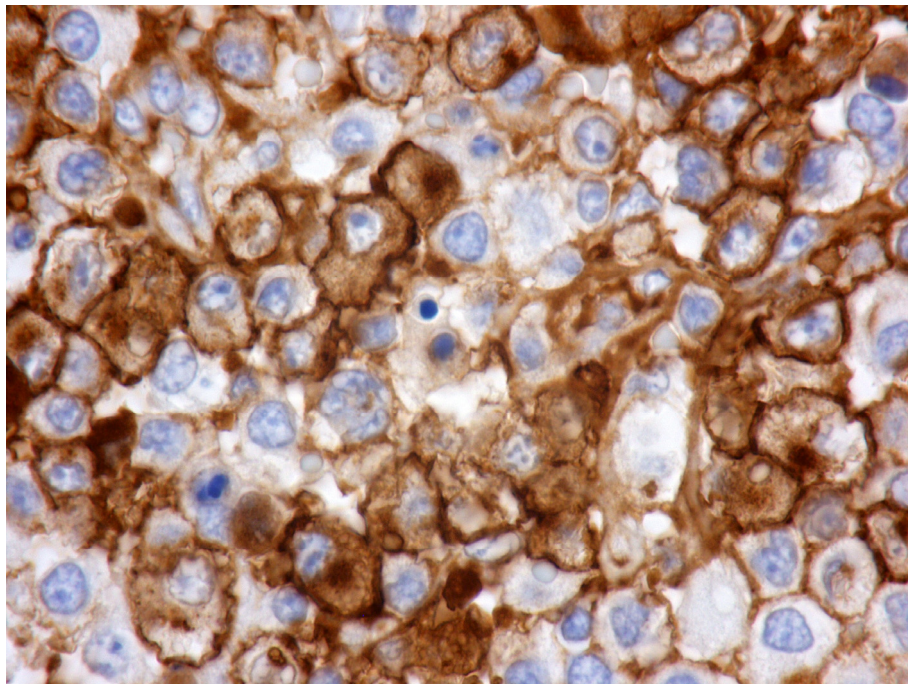


Abb. 14: „Ausgeprägte Hämophagozytose.“

CD30 x 1000, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Fr. Prof. Dr. Beham-Schmid, Pathologisches Institut, Med-Uni Graz.

8 Malignom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom

Die sekundäre Form eines HPS kann in Assoziation mit malignen Erkrankungen auftreten. Diese Klasse der HLH kann man nochmals in Lymphom-assoziiertes Hämophagozytose syndrom (LAHS) und Malignom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom (MAHS), solide Tumore umfassend, unterteilen, wobei es vor allem bei T-Zell non Hodgkin-Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen vorkommt (13).

Erworbene HLH assoziiert mit malignen Erkrankungen, speziell Lymphomen tritt bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern auf (13)(108).

Kinder die an einem großzellig-anaplastischen Lymphom erkrankt sind, bekommen häufiger eine HLH als Kinder mit anderen malignen Grunderkrankungen (13).

HLH kann während der Phase eines aktiven Lymphoms auftreten, sowie während den Phasen kompletter Remission (110).

HLH kann sich in gewissen Fällen vor oder während der Therapie der Grunderkrankung, mit oder ohne Infektion als auch gänzlich ohne einen bekannten Trigger präsentieren (13).

Manchmal kann eine MAHS eine maligne Erkrankung maskieren oder umgekehrt und so die Diagnose erschweren (30)(53).

Eine HLH kann sich aber auch erst später während der Therapie als eine Konsequenz der antineoplastischen Immunsuppression entwickeln. Lackner et al. (30) machten mit einer Studie, die in der wissenschaftlichen Arbeit „Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children“ beschrieben wurde, auf diesen besonderen Fall aufmerksam.

Das Auftreten einer HLH während einer antineoplastischen Therapie ist ein seltenes aber meist fatal endendes Event, mit einem gewöhnlich schlechtem Outcome. In der Studie von Lackner et al. an der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie der Medizinischen Universität Graz zwischen 1995 und 2006, überlebte nur einer von vier Patienten, die an einer HLH während antineoplastischer Therapie erkrankt waren. Außergewöhnlich war auch das Auftreten von HLH in zwei Fällen während der onkologischen Therapie solider Tumore. Über diese Komplikation wurde bis dahin noch nie berichtet, auch weil bis dato HLH nur in Fällen von Leukämie und Lymphomen beobachtet wurde. Die Autoren Lackner et al.

(30) sind der Meinung Patienten mit antineoplastischer Therapie-assoziiierter HLH sollten die selbe Therapie, laut Behandlungsprotokoll, wie Patienten mit anderen Formen der HLH erhalten.

Fisman et al. (77) schlugen vor, auch wenn man eine HLH in Verbindung mit einer Infektion bringe könne, sollte man trotzdem Immunphänotyp und T-zell Rezeptor Rearrangement Tests durchführen zum Ausschluss bzw. Nachweis eines latenten T-zell Lymphoms.

Leider wird die Diagnose durch einen weiteren Punkt erschwert: T-zell Rezeptor Rearrangements lassen sich sowohl in einer EBV-assoziierten HLH als auch in einer EBV-positiven T-Zell-Lymphom-assoziierten HLH nachweisen (111). In anderen sekundären Formen der HLH wurden diese aber bis dato noch nicht nachgewiesen (112).

Emmenegger et al. (103) griffen in ihrem Paper frühere Vermutungen und Berichte wie von Kaito et al. (118), die von einer schlechten Prognose für Malignom-assoziierte Hämophagozytosesyndrome sprachen, auf und stimmten diesen Beobachtungen zu.

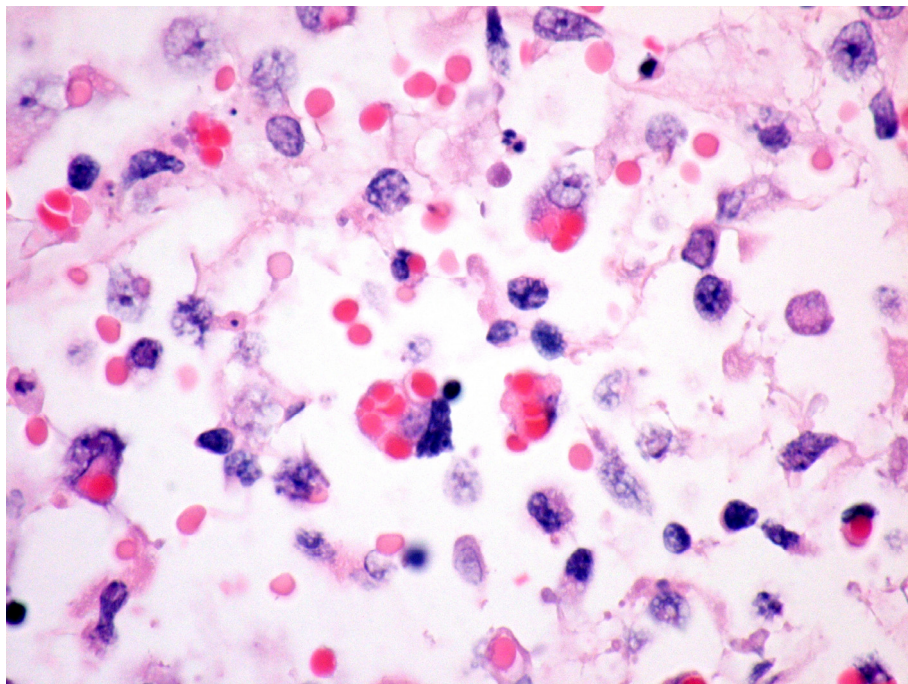


Abb. 15: „Massive Hämophagozytose.“

HE x 1000, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Fr. Prof. Dr. Beham-Schmid, Pathologisches Institut, Med-Uni Graz.

8.1.1 Lymphom-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom

Im Journal of Medical Case Reports wurde im Dezember 2008 ein Fallbericht mit dem Titel: „Prolonged hemophagocytic lymphohistocytosis syndrome as an initial presentation of Hodgkin lymphoma: a case report“ (109) publiziert.

Der Fall präsentierte die Krankengeschichte einer 58-jährigen Frau mit fulminant verlaufender HLH, mit hohem Fieber, Splenomegalie, Bewusstseinsstörungen und Laborveränderungen wie z.B.: Koagulopathie, Panzytopenie, Leberdysfunktion mit erhöhten Transaminasen, Erhöhung von Ferritin und Triglyzeriden. Bildgebende Verfahren zeigten kalzifizierende mediastinale Lymphknoten, eine vergrößerte Milz, unklare Läsionen in Milz und Leber, bilaterale renale Infarktgebiete und ein linksseitiges Psoashämatom.

Die Knochenmarksbiopsie zeigte ein hyperzelluläres Bild mit Hyperplasie der Megakaryozyten und atypische Veränderungen.

Eine Behandlung mit Decadron 20 mg, Jilgrastin, Darbopoietin, Allemin, Imipenem, Diflucan, Acyclovir, Protanix, Folsäure und Vitamin B12 wurde eingeleitet. Nach Diagnose eines HPS wurde eine intravenöse Cyclosporin-Therapie gestartet.

Blutkulturen, getestet auf Pilze, Bakterien und Mykobakterien, waren negativ. Ebenso verliefen Tests auf humanes Herpesvirus 6, Hepatitis B und C und HIV negativ. Hingegen wurde eine latente Infektion mit EBV und CMV nachgewiesen.

Eine weitere Knochenmarksbiopsie zeigte neben dem hyperzellulären Bild eine ungewöhnliche Vermehrung und hämophagozytische Aktivität von Histiozyten und Makrophagen im Sinne einer Hämophagozytose. Außerdem wurden Tumorkomplexe von irregulären mononukleären Zellen, Tumor-Riesenzellen und Reed-Sternberg Zellen nachgewiesen.

Die Tumor-Riesenzellen wurden positiv auf CD30 getestet, aber negativ für andere B-Zell und T-Zell Marker sowie EBV-LMP.

Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose Hodgkin Lymphom Stadium IV kompliziert durch eine HLH gestellt.

Eine 4-fach Chemotherapie wurde eingeleitet, die Patientin verstarb trotzdem am folgenden Tag (109).

Dieser Fallbericht zeigt sehr gut den fatalen Verlauf einer HLH mit Multiorganversagen innerhalb weniger Tage bzw. Wochen nach initialer Diagnosestellung HLH.

Dieser Fall birgt jedoch auch noch ein anderes interessantes Detail. Die Autoren dieses Berichts hegten nämlich den außergewöhnlichen Verdacht, dass ihre Patientin an einer chronischen (genetisch noch nicht entdeckten) Form von HLH litt. Drei Jahre vor Diagnosestellung wies die Frau schon drei Kriterien für eine HLH auf: Fieber, Splenomegalie und Zytopenie. Nach wiederholten Krankenhausaufenthalten und erfolgloser Ursachensuche ging es der Patientin trotzdem wieder besser (109).

Ursache für die HLH in diesen Fall könnte die latente EBV und CMV Infektion sowie die Hodgkin-Erkrankung sein.

Chan et al. (109) sind der Meinung die HLH sei das Resultat eines Hodgkin-Lymphoms und die Therapie jenes führte zu einer Reaktivierung des Epstein-Barr- und Cytomegalie-Virus.

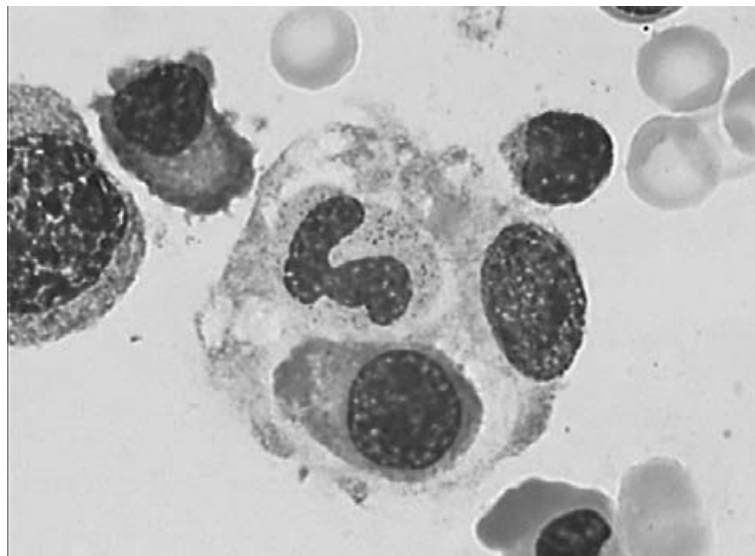


Abb. 16: „Knochenmark mit Makrophagen und Hämophagozytose.“ (121)

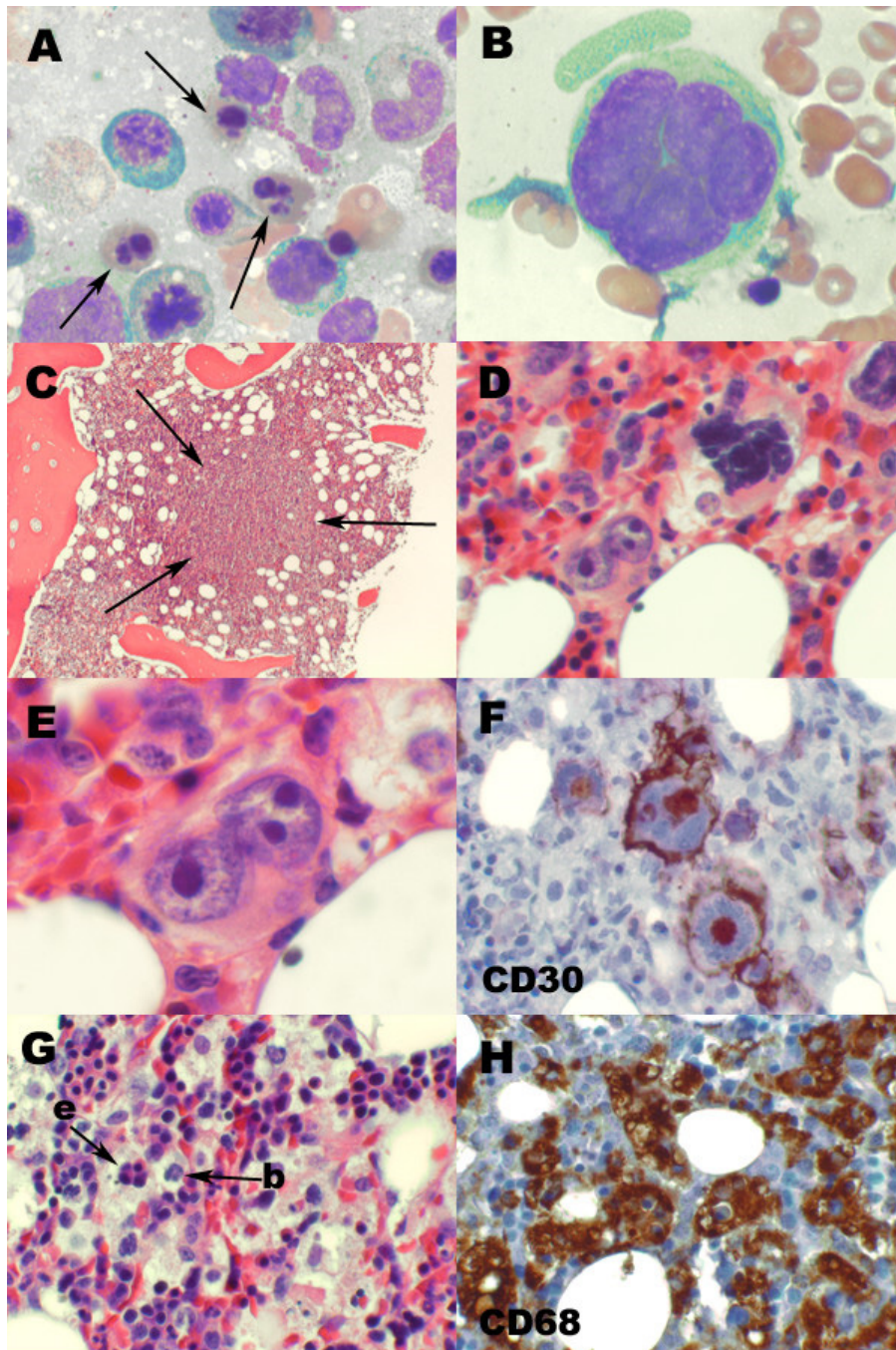


Abb. 17: Knochenmark.

„(A) Aspirationsausstriche zeigen viele dysplastische erythroide Vorläufer mit bizarrer Konfiguration der Kerne (Pfeile) und (B) wenige Tumorriesenzellen (Wright Giemsa, Originalvergrößerung x 1000). (C) Schlecht bestimmbare Tumorknoten lösen die Architektur des Knochenmarks innerhalb der Kernbiopsie auf. (Hämatoxylin und Eosin, $\times 100$). (D) Die Tumorknoten beinhalten viele irreguläre mononukleäre Zellen und vereinzelt bizarre vielkernige Tumorriesenzellen mit hyperchromatischen Nuclei und grobscholligem Chromatin und Makronucleoli. (HE $\times 400$) (E) Mitunter binukleäre Reed-Sternberg ähnliche Tumorzellen (Hämatoxylin und Eosin, $\times 1000$). Immunhistochemische Versuche an der Knochenmarksbiopsie sind vereinbar mit einem klassischen Hodgkin Lymphom. (F) Die Tumorzellen sind stark positiv für die Expression von CD30 mit Membran und Golgi-Positivität ($\times 400$). (G) In der Knochenmarksbiopsie findet sich eine auffallende Histiozytose im Hintergrund mit prominenter Hämophagozytose (HE $\times 400$). Die Pfeile zeigen phagozytierte erythroide Vorläufer (e) und eine aufgenommene Bandform (b). (H) Eine Immunhistochemiefärbung für CD68 veranschaulicht die vielen Histiocyten, die zahlreiche hämatopoietische Elemente beinhalten. ($\times 400$).“ (109)

9 Diagnostik und ihre Problematik

1991 wurden erstmals diagnostische Richtlinien von der internationalen Histiocyte Society vorgestellt. Diese basierten auf der allgemeinen Klinik, den Laborveränderungen und der Histopathologie (52). Nicht immer erfüllen die Patienten von Anfang an die festgelegten Kriterien, vielmehr präsentieren sich viele mit atypischem Verlauf und entwickeln erst spät die gewissen Kriterien (52). In den Guidelines von 1991 waren dies:

Fieber, Splenomegalie, Zytopenien (mindestens zwei der drei Zelllinien im peripheren Blut), Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie und Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten (52). Aufgrund neuer Erkenntnisse erweiterte man im Jahr 2004 diese Kriterien um weitere drei: verminderte oder fehlende NK-Zellaktivität, Hyperferritinämie und hohe sIL-2 (sCD25) Spiegel. Um die Diagnose HLH zu stellen müssen fünf der acht Kriterien erfüllt sein. Ausgenommen sind Patienten mit positiver Molekulardiagnostik, was auf das Vorhandensein einer genetischen Form schließen lässt.

Bei Patienten mit Verdacht auf HLH sollte ein komplettes Blutbild mit der Bestimmung von Transaminasen, Triglyzeriden, Bilirubin, Ferritin, Gerinnungsstatus inklusive Fibrinogen und eine Knochenmarksuntersuchung (Punktion und Biopsie) gemacht werden (13).

Ferritin als einer der wichtigsten Laborveränderungen spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik von HLH. Eine Erhöhung des Ferritins kann in den meisten Fällen beobachtet werden. Steigt es auf Konzentrationen über 10000 µg/L, spricht dies mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 96% für das Vorliegen einer HLH. Liegt zusätzlich Fieber vor, erhöht sich die Spezifität für HLH auf 98%, es besteht jedoch kein Effekt auf die Sensitivität (55). In den Kriterien der Histiocyte Society von 2004 sind Ferritinkonzentrationen von > 500 µg/L jedoch ausreichend.

Diagnostische Parameter wie sCD25 und NK-Zellfunktion sind ebenfalls wichtig, die Testung kann jedoch nur in speziellen Labors erfolgen.

Der Wert des sIL-2-Rezeptors (sCD25) muss als erfülltes Kriterium > 2400 U/ml betragen.

Die NK-Zellaktivität ist typischerweise vermindert oder fehlt gänzlich, vor allem bei Patienten mit Perforin-Defekten (56). Perforindefekte können mittels Flow-Zytometrie nachgewiesen werden (13).

Auf alle Fälle sollte eine Suche nach dem auslösenden Agens gemacht werden, die häufigsten Trigger sind EBV, CMV, andere Herpesviren, Leishmanien und Parvovirus B19. Durch eine detaillierte Anamneseerhebung, physikalische Untersuchung und andere diagnostische Hilfsmittel sollten die Patienten auf genetische Defekte (XLP, CHS, GS2), Autoimmunerkrankungen und maligne Grunderkrankungen gescreent werden (13).

Tab. 7: „Diagnostische Kriterien der HLH.“ (13)

1. Molekulardiagnostik vereinbar mit HLH
2. Diagnostische Kriterien für HLH erfüllt (5 der 8 unten angeführten Kriterien)
A Initiale diagnostische Kriterien:
Fieber
Splenomegalie
Zytopenien
Mehr als 2 der 3 Zellreihen im peripheren Blut betreffend
Hämoglobin < 9 g/dL
Plättchen < 100000/ μ L
Neutrophile < 1000/ μ L
Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie
Triglyzeride $\geq$ 3.0 mmol/L (z.B. $\geq$ 265mg/dl)
Fibrinogen $\leq$ 1.5g/L
Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten
Ohne Malignitätszeichen
B Neue diagnostische Kriterien:
Niedrige oder fehlende NK-Zellfunktion
Ferritin $\geq$ 500 μ g/L
Löslicher CD 25 Rezeptor $\geq$ 2400 U/ml

9.1 Die Problematik der Diagnosestellung

Anfangs präsentiert sich die HLH wie eine simple Virusinfektion des Gastrointestinal- oder Respirationstrakts mit hohem Fieber. Hepatosplenomegalie und Blutbildveränderungen sind jedoch stärker als üblich ausgeprägt. Spontan kann es zu einer vorübergehenden Besserung mit Fieberabfall kommen. Gelegentlich bessern sich Zytopenien, speziell Thrombozytopenien nach Gabe von Antibiotika oder Transfusionen. Organomegalie und Anämie bleiben jedoch in den meisten Fällen bestehen und es kommt zu einer raschen Progredienz der Befunde (Leber-, Milzgröße, Blutbildveränderungen, laborchemische Veränderungen). Leberversagen mit Koagulopathien oder neurologische Zeichen können das Krankheitsbild beherrschen und erschweren so die Diagnose erheblich. Patienten mit isoliertem ZNS-Befall lassen auf eine chronische Enzephalitis fälschlicherweise schließen, was die Diagnosestellung in vielen in der Literatur beschriebenen Fällen um Monate verzögerte (57)(58).

Eine Erhöhung von Triglyzeriden und Ferritin, sowie niedriges Fibrinogen können in den typischen Laboruntersuchungen fehlen. Erhöhtes LDH lässt eine hämolytische Anämie vermuten, die meisten Fälle einer HLH präsentieren sich mit moderatem Anstieg der Retikulozyten und ineffektiver Erythropoese.

Lymphknotenbiopsien können das Bild eines malignen Prozesses vortäuschen und Leberbiopsien werden oft fälschlicherweise aufgrund von periportalen Infiltraten als Virushepatitis interpretiert (wie bereits oben).

Die Hämophagozytose ist in 50 % der Fälle initial nicht nachzuweisen, was eine weitere Erschwerung der Diagnostik mit sich bringt (13).

Sehr oft wird eine Erhöhung von Monozyten und histiozytären Zellen in der Knochenmarkspunktion nachgewiesen.

10 Therapie der HLH

Die Therapie der genetischen Hämophagozytischen Lymphohistiozytosen setzt ein rechtzeitiges Erkennen dieser Erkrankung voraus. Unbehandelt verläuft die FHL in jedem Fall tödlich. Seit der Einführung der Therapie-Richtlinien von 1994 (Treatment Protocol HLH-94, siehe unten), hat sich die Überlebensrate von Kindern mit FHL enorm verbessert. Diese Richtlinien beinhalteten Etoposid, Dexamethason und Cyclosporin A (59).

Das erste Ziel einer Therapie jedes Patienten muss die Unterdrückung der starken Hyperinflammation sein, die durch die Hyperzytokinämie verursacht wird und welche für die lebensbedrohlichen Symptome verantwortlich ist (13).

Kortikosteroide, die auf Lymphozyten toxisch wirken, verhindern eine Expression von Zytokinen und Chemokinen und wirken sich auch auf die Produktion des CD95 Liganden und die Differenzierung dendritischer Zellen aus (13).

Dexamethason hat verglichen mit Prednisolon bessere Effekte, da es die Blut-Hirnschranke leichter durchdringt und ZNS-Symptome der HLH somit gut beherrschen kann (13).

Cyclosporin A, ein Epipodophyllotoxinderivat, inhibiert die Lymphozytenaktivierung und zeigt sich insofern effektiv, da es eine Remission aufrechterhalten kann (61).

„Etoposid, welches bereits 1980 in der Behandlung von HLH eingesetzt wurde (62), ist besonders wirksam in monozytischen und histiozytischen Erkrankungen (13).“

Eine Kombination von Immuno-Chemotherapeutika mit Hämatopoietischer Stammzelltransplantation (HSCT) ist verantwortlich dafür, dass mittlerweile mehr als die Hälfte der betroffenen Kinder überleben (59). Heilung einer genetischen HLH ist nur mittels Hämatopoietischer Stammzelltransplantation möglich, da ohne dieser der Einsatz einer Immunochemotherapie die Überlebensrate in einigen Fällen nur um ca. fünf Jahre verlängern konnte (56). Mit der HSCT soll das defekte Immunsystem durch normal funktionierende Zellen ersetzt werden.

Als sich die FHL-Studiengruppe 1989 zusammensetzte, wurde ein Behandlungsprotokoll für die HLH ausgearbeitet (Treatment protocol HLH-94). Patienten mit FHL oder sekundärer HLH aus 21 Ländern wurden dazu rekrutiert. In den ersten 8 Wochen beinhaltete die Therapie Dexamethason und Etoposid. In Anschluss daran wurde Cyclosporin A, beziehungsweise Etoposid und Dexamethason für familiäre Fälle

verwendet, vor allem dann, wenn es zu einem inadäquaten Ansprechen der Therapie beziehungsweise Rezidiv gekommen war. Dieses Schema wurde solange aufrechterhalten, bis eine HSCT möglich war. In nicht-familiären Fällen wurde die Therapie nach 8 Wochen beendet. Erfolgte dann noch ein Rezidiv, wurde die Therapie wieder aufgenommen und eine HSCT war die Folge (13).

Das Outcome des HLH-94 Protokolls wurde 2002 von Henter et al. publiziert (63). Die Überlebenszeit für alle 113 Kinder betrug 55% und für familiäre Fälle 51%. 22% (25 Kinder) starben schon vor der HSCT. 40 Patienten erhielten eine HSCT und 23 Kinder überlebten auch ohne eine Stammzelltransplantation. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 47 Monate verglichen mit 13 Monaten bei familiären Fällen (13)(59).

Fortführungstherapie (nach den initialen 8 Wochen)

Henter et al. beobachteten im Rahmen des HLH-94 Protokoll das häufige Ausreten einer ZNS-Beteiligung während HLH. Daraufhin beschlossen sie eine Liquordiagnostik alle 4 Wochen durchzuführen, um eine Reaktivierung im ZNS rechtzeitig zu erkennen (59). Ein MRT des Schädels sollte in diesen Fällen ebenfalls zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

Intrathekale Therapie:

Bei Patienten mit progressiv neurologischen Symptomen oder weiterhin bestehendem pathologischen Liquor wurde im HLH-94 Protokoll nach 2 Wochen eine intrathekale Therapie mit Methotrexat eingeleitet. Die ausgearbeiteten Daten dieses Protokolls konnten einen Benefit der intrathekalen Therapie im Vergleich mit der systemischen Therapie aber weder bestätigen noch ausschließen. In den meisten Fällen wirkt sich eine alleinige systemische Therapie schon positiv auf eine ZNS-Beteiligung aus. Deswegen ist eine intrathekale Therapie nach wie vor nur für Patienten mit Zeichen einer persistierenden aktiven ZNS-Beteiligung und in Fällen von ZNS-Reaktivierung vorbehalten. Henter et al. (59) schlugen zusätzlich die Gabe von Kortikosteroiden zur intrathekalen Therapie vor.

2004 wurde ein neues Behandlungsprotokoll (HLH-2004) erarbeitet. Dieses umfasst nur leichte Änderungen des Protokolls von 1994: Schon zu Beginn der Therapie wurde mit Cyclosporin A die Behandlung intensiviert, da viele Patienten ein Rezidiv bekamen, nachdem Dexamethason abgesetzt worden war (13).

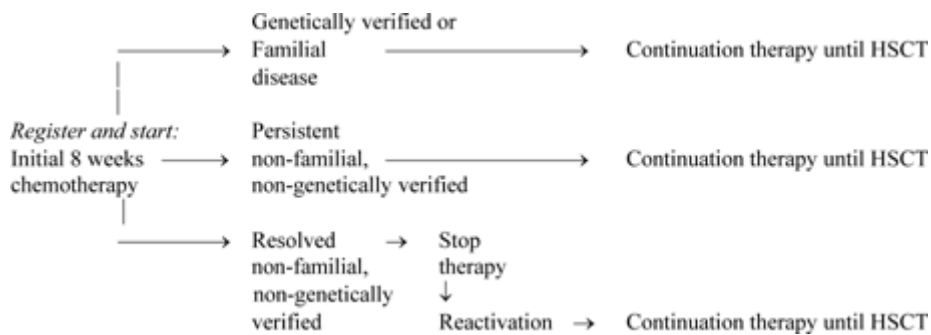


Abb. 18: Flow-sheet des HLH-2004 Protokolls.

„Eine therapierbare Infektion sollte behandelt werden, man sollte sich aber bewusst sein, dass dies eventuell nicht erfolgreich verläuft und der Patient eine HLH-Therapie zusätzlich braucht. Wenn HLH persistiert oder rezidiert, sollte man auch an eine undiagnostizierte Erbkrankheit denken. HLH kann sich auch sekundär im Rahmen von malignen, rheumatischen und metabolischen Krankheiten entwickeln, und eine andere Therapie benötigen. Eine Therapie sollte bei einer genetisch bestätigten Erkrankung, einer familiären Form der HLH, oder wenn die Erkrankung schwerwiegend, persistierend oder rezidivierend ist, gestartet werden.“ (59)

Das HLH-2004 Protokoll schlägt eine maximale “supportive care” Behandlung bestehend aus Breitbandantibiotikum (vor Auswertung der Blutkulturen), prophylaktische Gaben von Cotrimoxazol (Antimykotikum), eine antivirale Therapie und intravenöse Immunglobuline alle 4 Wochen (auch während der Fortsetzungstherapie) vor. Als Magenschutz wird die Gabe von Ranitidin oder anderen gastroprotektiven Medikamenten vorgeschlagen (63).

Bei Patienten mit progressiv neurologischen Symptomen oder weiterhin bestehendem pathologischen Liquor wird im HLH-2004 Protokoll nach 2 Wochen intrathekale Injektionen alle 4 Wochen empfohlen (59).

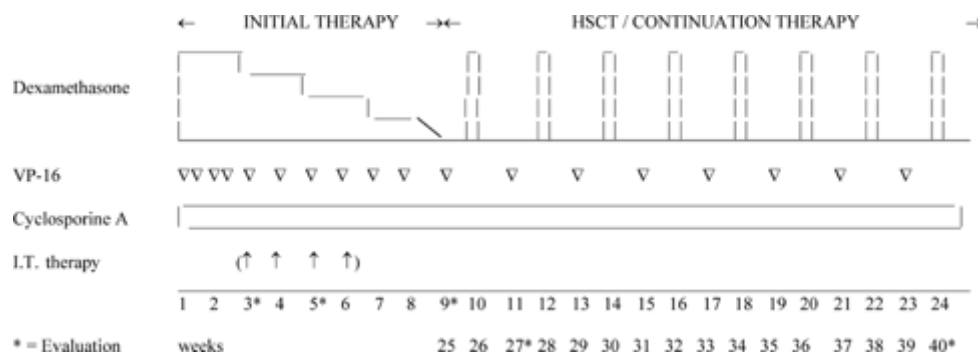


Abb. 19: Therapieschema HLH-2004 Protokoll.

„Schematische Übersicht über die Therapie des HLH-2004 Protokolls. (VP-16 = Etoposid, I.T. Therapie = intrathekale Methotrexate und Kortikosteroide, HSCT = hämatopoietische Stammzelltransplantation.)“ (59)

Reaktivierungstherapie:

Vor allem bei familiären Fällen kommt es häufig zu einer Reaktivierung der Krankheit während Reduktion der Behandlungsintensität. Durch Intensivierung der Therapie erwartet man sich ein gutes Ansprechen. Infektionen und Impfungen können als Trigger für eine Reaktivierung in Frage kommen. Die Behandlung besteht aus Breitbandantibiotika, antiviraler und antifungaler Therapie. Intrathekale Therapie ist wiederum nur in Fällen einer ZNS-Reaktivierung vorgesehen. An eine HSCT sollte ebenfalls gedacht werden (59).

Salvage-Behandlung:

„25% der an HLH erkrankten Kinder erreichen die HSCT auf Grund einer fortschreitenden Erkrankung nicht (13).“ Leider gibt es für non-Responder der Therapie mit Etoposid, Cyclosporin und Dexamethason keine Alternativen. Antithymozytenglobulin soll in diesen Fällen hilfreich sein (64), aber laut Janka (13) als „Rescue Therapie“ nicht effektiv genug sein.

Andere Maßnahmen, wie TNF- α Blocker Infliximab (65) oder anti-CD 25 Antikörper Alemtuzumab (13) wurde in einigen Fällen als erfolgreiche Behandlungsstrategien eingesetzt. Auch Fludarabin zeigte sich in Fällen einer Resistenz auf Etoposid, Steroide und Antithymozytenglobulin als wirksam und in Folge konnte eine Knochenmarkstransplantation eingesetzt werden (66).

Stopp der Therapie:

Die Therapie sollte erst in Fällen kompletter Remission erfolgen. Ein enges Follow-up bestehend aus Evaluierung von Fieber, Hepatosplenomegalie, neurologischen Zeichen, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Ferritin, Serumtransaminasen und sCD25 wird empfohlen.

10.1 Hämatopoietische Stammzelltransplantation

1986 wurde erstmals der Fall einer erfolgreichen Knochenmarkstransplantation bei HLH publiziert (67). Folglich bestätigten viele Versuche, dass mit Transplantaten sowohl von verwandten, wie auch nicht-verwandten Spendern eine durchgehende Kontrolle dieser Erkrankung erzielt werden kann (13).

Interessant ist die Tatsache, dass auch nicht-verwandte aber passende Transplantate die gleiche Überlebensrate wie Transplantate von Verwandten haben. Dies zeigte wiederum das Behandlungs-Protokoll von 1994 (HLH-94).

Zum Einsatz kamen aber auch Nabelschnurbluttransplantate, die in einigen Patienten einen Erfolg erzielen konnten (13). Patienten, die die anfängliche Immunochemotherapie sehr gut vertragen hatten, hatten auch das beste Outcome. In 10% der Fälle wurde das Transplantat nicht angenommen. Eine akute GvHD wurde in 32% der Fälle berichtet, eine chronische in 9%. Die Transplantatsterblichkeit war insgesamt hoch und viele Patienten starben auf Grund von Lungen- und Leberproblemen (68).

Die Vorbereitung der HSCT sollte in Absprache mit einer Transplantationseinheit erfolgen. Etoposid, Busulfan und Cyclophosphamid werden zur Konditionierung der HSCT vorgeschlagen. Die Knochenmarksinfusion sollte $>3 \times 10^8$ kernhaltigen Zellen/kg, nicht T-Zell depletiert enthalten. Bei haploidenten und „mismatched“, unverwandten Spendern sollte eine T-Zelldepletion angestrebt werden. Da T-Zellen und NK-Zellen eine tragende Rolle in der Heilung der HLH einnehmen, sollte der Gebrauch von T-Zell depletierten Knochenmarksinfusionen genau evaluiert werden.

Die GVHD - Prophylaxe für unmanipulierte T-Zellreiche Knochenmarkstransplantate beinhaltet Cyclosporin A, Methotrexat, oder Mycophenolat Mofetil. Zusätzlich kann Antithymozytenglobulin für nicht-verwandte Transplantate verwendet werden.

In der Zeit nach einer HSCT haben Patienten mit HLH häufig stark entzündliche Reaktionen, wobei in der Zeit kurz nach der Transplantation häufig eine HLH nachgeahmt wird (13).

Die Hälfte der Kinder, die auf Grund einer HLH eine HSCT bekommen, entwickeln einen gemischten Chimärismus (69). Eine anhaltende Remission wurde mit einem Donor-Chimärismus mit 20% Leukozyten erzielt (13).

11 Unterschiede HLH im Kindes- und Erwachsenenalter

Emmenegger et al. (114) publizierten über Hämophagozytosesyndromen bei Erwachsenen. Dabei schilderten sie einige Unterschiede zwischen dem Auftreten der HLH im Kindes- und Erwachsenenalter. Sie führten das häufigere Auftreten von HLH im Kindesalter auf den geringeren Reifegrad des Immunsystems bei Kindern zurück. Interessant ist die Tatsache, dass Kinder einen höheren Anteil an Perforin-exprimierenden CD4-positiven Lymphozyten besitzen (115).

Auch Triggerfaktoren sind unterschiedlich. So finden Primärinfektionen mit EBV vor allem im Kindes- bzw. Adoleszentenalter statt und EBV-assoziierte Hämophagozytosesyndrome bei Erwachsenen sind daher eine Seltenheit. Hepatosplenomegalie, Hautevolutionen, neurologische Beteiligung und Hypertriglyzeridämie findet man häufiger bei Kindern (116). Schlechte prognostische Faktoren im Kindesalter sind: Alter unter zwei Jahren, genetische Störungen, zugrundeliegende EBV-Infektion oder Malignität, Neutropenie und DIC, opportunistische Infektionen, Beteiligung des ZNS und das initiale Therapieansprechen (117). Im Erwachsenenalter: Alter über 30 Jahren, DIC, Hyperferritinämie, erhöhtes B2-Mikroglobulin, kombiniert mit Anämie, Thrombozytopenie und Ikterus (118). Das Ansprechen auf die Therapie scheint im Alter schlechter zu sein, die Ursachen dafür sind noch nicht eindeutig geklärt (119)(120).

12 Fallbeispiele des LKH Univ.-Klinikum Graz

12.1 Fall 1

Autoimmun-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom:

Eine 19-jährige Frau in reduziertem AZ wurde im März 2001 von einem peripheren Krankenhaus an die Kinderklinik des Uniklinikum Graz transferiert. Die Patientin berichtete über rezidivierende Infekte der oberen Luftwege, vor allem in den letzten Monaten, die teilweise antibiotisch therapiert wurden. 3 Wochen vor der Aufnahme trat erneut Fieber auf, begleitet von Husten und Schnupfen, rezidivierenden Brechanfällen sowie kurzfristig Durchfällen. Weiters klagte sie über zunehmende Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit und eine Gewichtsabnahme von 7 Kilogramm in einem Monat. Eine Panzytopenie sowie eine Hepatomegalie wurden ebenfalls festgestellt. Der restliche Status bei der Aufnahme verlief zu diesem Zeitpunkt ohne Auffälligkeiten.

Labor bei Aufnahme:

Leukozyten 1.700/cmm, Erythrozyten 2.33 Mio/cmm, Hb 6.1 g/dl, Thrombozyten 105.000/cmm, Retikulozyten 5.7 ‰.

Im Serumlabor:

Gesamteiweiß erniedrigt, Triglyzeride erhöht, GOT, GPT, LDH erhöht, CK deutlich erhöht, CRP negativ.

Ferritin > 1.500 ng/ml.

Löslicher Interleukin-2-Rezeptor erhöht auf 5264 pg/ml (NB bis 2400 pg/ml).

TNF- α erhöht auf 73,4 pg/ml.

BSG 108/145.

Eine Knochenmarkspunktion am folgenden Tag zeigte das Bild einer linksverschobenen Granulopoese, verminderten Erythropoese, Vermehrung aktivierter Retikulumzellen, vereinzelter Hämophagozytose mit der Verdachtsdiagnose Hämophagozytisches Syndrom. Die Tumormarker befanden sich jeweils im Normbereich. Virologische Tests verliefen bis auf eine positiv getestete CMV-Virologie negativ.

Eine Knochenmarksbiopsie zwei Tage später zeigte ein ödemreiches, geringgradig hypozelluläres Knochenmark mit hochgradig hypoplastischer, geringgradig dysplastischer Erythrozytopoese, geringgradig hypoplastischer linksverschobener Granulozytopoese, geringgradig hyperplastischer Megakaryozytopoese, sowie Auftreten einzelner hämophagozytischer Zellelemente.

Besonders anzumerken ist der positive Nachweis von antinukleären Antikörpern, Thrombozytenantikörpern, Anti-dsDNA-Antikörpern und Schilddrüsenantikörpern.

Die Sonographie des Abdomens lieferte bis auf eine geringfügige Hepatosplenomegalie keine weiteren Auffälligkeiten.

Klinisch zeigte die Patientin in einem Zeitraum von acht Tagen täglich Temperaturspitzen über 38.5 °C teilweise über 39 °C. Eine Therapie mit Octagam wurde eingeleitet, supportiv dazu erhielt sie einen Flüssigkeitstropf, Optinem sowie Antipyrese. Aufgrund der klinischen Symptomatik mit ausgeprägten Muskelschmerzen, einer deutlichen Erhöhung der CK, positiver Testung auf ANA, dsDNA-Ak, Schilddrüsen-Ak und Thrombozyten-Ak bestand der klinische Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung. Eine Methylprednisolon-Pulstherapie in Form von Urbason 600 mg entsprechend 10 mg/kg i.v., gefolgt von Prednisolon oral in Form von Aprednisolon 110 mg/Tag entsprechend 2 mg/kg wurde eingeleitet. Unter dieser Therapie kam es lediglich zu einer mäßigen klinischen Besserung. Aufgrund von einer pulmonalen Symptomatik mit Tachypnoe und mäßigem Sauerstoffbedarf, radiologischen Eintrübungen beider Unterfelder und einem CRP-Anstieg wurde eine antibiotische Therapie mit Optinem eingeleitet.

Die weitere Betreuung der Patientin wurde an der Rheumatologischen Klinik des AKH Wien vorgesehen.

Dieser Fallbericht weist 5 Kriterien einer HLH auf: Zytopenie, Splenomegalie, Fieber, Hypertriglyzeridämie und Hämophagozytose im Knochenmark.

12.2 Fall 2

Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose:

Im November 1998 wurde ein 10 Monate alter, weiblicher Säugling stationär an der klinischen Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Univ.-Klinik Graz aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte zur Vorbereitung bzw. Durchführung einer Stammzelltransplantation. Die Patientin befand sich zur Behandlung einer **bekannten FHL** bereits in Obhut des LKH Klagenfurt.

Der physikalische Status bei der Aufnahme zeigt bis auf einen festgestellten, geringfügig verminderten AZ keine weiteren Auffälligkeiten.

Blutbild:

Leukozyten 9.300/cmm, Erythrozyten 4.01×10^{16} /cmm, Hb 11.4 g/dl, Thrombozyten 522.000/cmm.

Im Differentialblutbild fanden sich 2% segmentkernige Granulozyten, 93% Lymphozyten, 3% Monozyten, 2% eosinophile Granulozyten.

Serumparameter wie Elektrolyte, Gesamtprotein, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Harnsäure, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, CHE, LDH sowie das quantitative CRP waren im Normbereich. Ein durchgeführter Gerinnungsstatus verlief unauffällig.

Löslicher Interleukin 2-Rezeptor erhöht auf 7.022 pg/ml (NB bis 2400 pg/ml).

Cyclosporin-A-Spiegel mit 110 ng/ml im Normbereich.

Die Patientin erhielt die konventionelle Therapie (vor Transplantation) gemäß Protokoll HLH-94, bestehend aus Etoposid und Dexamethason. Die Therapie wurde von der Patientin sehr gut toleriert. In Kurznarkose wurde eine Knochenmarkspunktion/-biopsie sowie eine Lumbalpunktion durchgeführt und ein Single-Lumen-Broviackakatheter gelegt. Die Knochenmarksbiopsie zeigte ein hypozelluläres Knochenmark mit hypoplastischer, linksverschobener Granulopoese. Die Morphologische Diagnostik des Knochenmarkaspirates zeigte ein buntes Bild, gesteigerte linksverschobene Granulopoese, enorme Hyperplasie der Megakaryopoese, vermehrte Retikulumzellen und Makrophagen, Zelltrümmerphagozytose und aktive Erythrophagozytose.

Ein NK-Zell-Funktions-Test aus dem peripheren Blut lieferte den Befund eines ausgeprägten Funktionsdefekt der NK-Zellen. Die FACS-Analyse des peripheren Blutes zeigte eine Erhöhung der NK-Zellen, der Gesamt-T-Zellen und eine ausgeprägte B-Zell-Lymphopenie. Virologische Tests verliefen negativ.

Vorbereitung und Durchführung der Transplantation:

Zur Stammzelltransplantation diente ein Nabelschnurblutsubstrat, mit vollständiger Identität im A-/B- sowie DR-Locus.

Vor der Transplantation wurde die Patientin einer ausführlichen Dekontamination unterzogen und wöchentlich eine CMV-PCR-Diagnostik durchgeführt. Die Patientin erhielt zur Konditionierung Busulfan, Chlorphosphamid, Etoposid und ALG i.v..

Als Supportivtherapie wurden der Patientin antikonvulsive, sedierende Medikamente, Zofran (Antiemese), Optinem (antibiotische Abschirmung) und Antimykotika verabreicht. Sechs Tage vor der Transplantation kam es zu einem Anstieg des CRP, weshalb die antibiotische Therapie mit Targocid und Certomycin intensiviert wurde. Fieberspitzen bis 39 °C wurden verzeichnet.

Die Transplantation wurde im Dezember 1998 durchgeführt und führte vorerst zu einem befriedigendem Ergebnis. Im peripheren Blutausschrieb wurden Leukozyten nachgewiesen und es kam zu einem kontinuierlichen Anstieg bis auf Normalwerte. Ab dem 16-ten posttransplantären Tag konnten auch 3-5% Retikulozyten im peripheren Blut gemessen werden.

Die Patientin wurde einer immunsuppressiven Prophylaxe mit Cyclosporin A, adaptiert an den Serumspiegel, unterzogen. Etwa einen Monat nach der Transplantation kam es zu einem Anstieg der Atemfrequenz, des CRP und zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Sämtliche infektiologische Befunde waren jedoch negativ, trotzdem wurde eine massive antibiotische und virostatistische Therapie eingeleitet. Es wurde eine Echokardiographie durchgeführt, diese ergab eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer EF unter 60%. Daraufhin wurde eine Therapie mit Lasix empfohlen, die kombiniert mit der antibiotischen Abschirmung zu einem Rückgang des CRP führte. Die behandelten Ärzte interpretierten dies als Kardiomyopathie mit Lungenstauung und dadurch getriggelter Pneumonie. Eine Woche später kam es erneut zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Fieber weswegen die Patientin auf die Intensivstation verlegt und intubiert werden musste.

In regelmäßig durchgeführten Thoraxröntgenkontrollen zeigte sich eine homogene Verschattung beider Lungen. Sämtliche infektiologische Befunde waren weiterhin negativ. Ein erneuter **Anstieg des Ferritin** über 3000 µg/l konnte jedoch beobachtet werden, zusammen mit dem Fieber unklarer Genese und einer zunehmenden Hepatosplenomegalie führte dies zur Diagnose eines **Rezidivs der Grunderkrankung**. Eine Therapie mit Etoposid wurde erneut eingeleitet, unter dieser zeigte sich eine leichte Besserung der Symptomatik. In weiterer Folge kam es jedoch wieder zu einer dramatischen Verschlechterung der Situation und zu einer pulmonalhypertonen Krise bei Lungenversagen. 3 Tage später verstarb die Patientin.

Dieser Fallbericht zeigt sehr gut den klinischen Verlauf einer FHL, die Vielzahl an Symptomen und die rasche Progredienz dieser fatalen Erkrankung.

12.3 Fall 3

Fulminante EBV-Infektion mit EBV-assoziiertem Hämophagozytosesyndrom, Enzephalitis und initialem Capillary Leak-Syndrom mit respiratorischer Insuffizienz:

Ein 16 10/12 –jähriges Mädchen stellte sich aufgrund starker Schluckbeschwerden, geschwollenen Halslymphknoten und rezidivierenden, vor allem morgendlichen, hohen Fieberschüben beim Hausarzt vor und wurde unter dem klinischen Bild eines Morbus Pfeiffer einer antibiotischen Therapie mit Oспен für 5 Tage zugeführt. Da keine Besserung der Symptomatik eintrat, wurde der Hausarzt erneut aufgesucht und die Patientin wegen einer Panzytopenie im peripheren Blutbild ins nächstgelegene Krankenhaus eingewiesen. Nach zweitägigen Aufenthalt wurde die Patientin in häusliche Pflege entlassen, zur Therapie der morgendlichen Fieberschübe erhielt sie Antipyretika. Aufgrund weiterer AZ - Verschlechterung wurde neuerlich eine Blutbildkontrolle durchgeführt, die eine Zunahme der Panzytopenie zeigte, woraufhin eine Einweisung ins nächst größere Krankenhaus stattfand. Dort fiel neben der ausgeprägten **Panzytopenie** ein exzessiv **erhöhtes Serumferritin, erhöhte Triglyzeride und LDH**, eine Hyponatriämie und Hypokaliämie sowie klinisch eine ausgeprägte **Hepatosplenomegalie** auf.

Daraufhin wurde die Patientin ins LKH Graz eingewiesen.

Der Status präsens bei Aufnahme zeigte ein Mädchen in reduziertem Allgemeinzustand und mäßigem Ernährungszustand, Gewicht mit 42 kg an der 3. Perzentile, Körperlänge mit 152 cm ebenfalls an der 3. Perzentile. Die Patientin war blass, afebril, anikterisch, azyanotisch und meningeal frei.

Kardiozirkulatorisch fand sich lediglich eine tachykarde Herzaktion mit einem Blutdruck von 88/44 mmHg.

Pulmonal-respiratorisch war ein Vesikuläratmen beidseits, keine Nebengeräusche und eine Atemfrequenz von 24/min auffällig.

Das Abdomen war weich, es bestand kein Druckschmerz, keine Resistenz und keine Défense, Leber und Milz waren palpatorisch jedoch stark vergrößert. Der Lymphknotenstatus wies massiv vergrößerte, nicht druckdolente Lymphknoten submandibulär, retroaurikulär und inguinal auf.

Der HNO Befund war bis auf eine gerötete Rachenhinterwand, hyperplastische Tonsillen mit weißlichen, schmierigen Belägen und eine belegte, trockene Zunge unauffällig.

Labor bei Aufnahme:

Leukozyten 520/μl, Erythrozyten 1,73 Mio./μl, Hämoglobin 6,9 g/dl, Thrombozyten 33000/μl, Retikulozyten 1,7‰.

Natrium 135 mmol/l, Kalium 3,0 mmol/l, Kalzium 1,81 mmol/l, Kreatinin 1,17 mg/dl, Harnstoff 59 mg/dl, Harnsäure 10,6 mg/dl, Bilirubin 0,99 mg/dl, GGT 47 U/l, CHE 2987 U/l, AST 221 U/l, ALT 61 U/l, LDH 1439 U/l, CRP 155,9 mg/l, Gesamteiweiß 6,6 g/dl, Albumin 2,6 g/dl.

Gerinnungsstatus: Prothrombinzeit 41%, PTT 65,2 Sek., Thrombinzeit 40,5 Sek., Fibrinogen 162 mg/dl, D-Dimer 4364 μg/l.

Virologisch-serologischer Befund:

EBV VCA IgG positiv 1:128,

EBV IgM, early AG und EBNA negativ.

HHV 6 1:256

Parvovirus B19 IgG und IgM positiv.

VZV KBR 1:160, IgG positiv, IgM negativ.

Tab. 8: Hämophagozytoseparameter bei Eintritt

Ferritin (ng/ml; NB 6,0-159,0)	sIL 2- Rezeptor (pg/ml; NB 680-2130)	TNF alpha (pg/ml, NB 0-15)	Triglyzeride (mg/dl, NB 0- 150)	Fibrinogen (mg/dl; NB 170-400)	LDH (U/l; NB 120- 240)
27431	> 20000	564,2	200	162	1294

Knochenmarkszytologie bei Eintritt:

Normozelluläres Knochenmark, Granulopoese stark linksverschoben mit Fehlen reifer Formen, Erythropoese mikrozellulär und reduziert. Enorme Vielzahl von Hämophagozyten in allen Formen und Größen.

Interpretation: Hämophagozytisches Syndrom bei vermuteter EBV-Infektion.

Liquor bei Eintritt:

Eiweiß 99 mg/dl, 36 Zellen/μl, 99% Plasmazellen, Ery 1/μl.

Sonographie Abdomen bei Eintritt:

Leber vergrößert auf 18 cm in der MCL, Milz massiv vergrößert, fast bis zum Beckeneingang und nach median bis zur Leber reichend. Aszites am Leberunterrand, am Unterrand der Milz und im Unterbauch. Pleurawinkelerguss beidseits.

Molekulargenetische Untersuchungen:

Kein Nachweis einer Mutation im Perforin-, Syntaxin-11 und Munc-13-4-Gen.

Therapie und Verlauf:

Die Virus-PCRs bestätigten den Verdacht auf eine fulminante EBV-Infektion mit einer hohen Virus-Last im peripheren Blut ($1,4 \times 10^6$), Knochenmark ($5,6 \times 10^6$) sowie Liquor ($2,8 \times 10^4$), sodass die Diagnose einer fulminanten EBV-Infektion mit EBV-induziertem Hämophagozytosesyndrom mit ZNS-Beteiligung gestellt wurde.

Es wurde umgehend die Therapie entsprechend dem HLH-2004 Protokoll mit Dexamethason eingeleitet, was zur sofortigen Entfieberung führte. Supportiv wurden die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, eine virostatische Therapie mit Cidovovir, sowie eine antibiotische Therapie mit Optinem und Substitution von Blutprodukten eingeleitet. Nach respiratorischer Dekompensation mit klinischen Zeichen eines Lungenödems und bei zunehmend verwirrter, fahriger und hypotensiver Patientin folgte die Gabe von VP-16 (Etoposid), und die Patientin bekam nach Erhalt der EBV-Befunde Mabthera iv.

Der Verlauf komplizierte sich jedoch und neben einer Pankreasmitbeteiligung mit Amylase- und Lipaserhöhung und Hyperglykämie, die einen Actrapid-Dauertropf erforderlich machte, bestand eine Disseminierte Intravasale Gerinnung.

Mabthera wurde neben der intravenösen Gabe auch intrathekal in einer Dosierung von 20 mg appliziert. Die Supportivtherapie beinhaltete auch eine breite antiinfektiöse Therapie mit Optinem, Azactam, Targocid sowie Ambisome, Cancidas, Vistide und Zovirax.

Zunächst konnte die Patientin in Bezug auf Vitalfunktionen stabilisiert werden, sie fieberte jedoch immer wieder bis 39 °C, zeigte eine persistierende Panzytopenie und klinische Zeichen der Enzephalitis. Auch durch zusätzliche Gabe von Cyclosporin A kam es zu keinem Ansprechen auf die Therapie, sodass die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation vom HLA-identen Bruder der Patientin gestellt wurde.

Der Posttransplantationsverlauf gestaltete sich komplikationslos, es traten keinerlei Zeichen einer GVHD auf. Die Immunsuppression erfolgte adaptiert an die aktuelle

Nierenfunktion mit Cyclosporin A sowie zusätzlich Methotrexat, welches aber nur kurze Zeit eingesetzt wurde. Cyclosporin A wurde schließlich auf Mycophenolat-Mofetil umgestellt. Nachdem in der Posttransplantationsperiode die immunkompetenten alloge­nen T-Lymphozyten anstiegen, kam es zu einer Viruselimination aus dem Blut am Tag +5 und aus dem Liquor am Tag +20 nach Knochenmarkstransplantation. Die Gabe von Blutprodukten konnte nach Engraftment der Leukozyten, Thrombo- und Erythrozyten nach und nach eingestellt werden.

Trotz mehrfacher Hämophagozytoseschübe mit Multiorganbeteiligung, die nur durch anspruchsvollste intensivmedizinische Therapie beherrscht werden konnten, wurde die Patientin nach mehr als viermonatigem Krankenhausaufenthalt mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz nachhause entlassen.

13 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit soll als Review einen Überblick über Hämophagozytosesyndrome geben. Dazu wurde eine ausführliche Literaturrecherche in PubMed durchgeführt und diverse Grundlagen aus Lehrbüchern der Physiologie, Pathophysiologie und Innere Medizin entnommen (siehe Literaturverzeichnis im Anhang). Zusätzlich sammelte man ausgewählte Patientenberichte vom Universitätsklinikum Graz, um einen praktischen Bezug zur Thematik zu erhalten.

Folgende Suchbegriffe wurden für die Literaturrecherche verwendet:

- Hemophagocytic syndrome, haemophagocytic syndrome
- Hemophagocytic (haemophagocytic) lymphohistiocytosis, HLH
- Macrophage activation syndrome
- IAHS, VAHS
- Epstein-Barr Virus
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose
- Natural Killer Cell Dysfunction
- Hemophagocytosis (Haemophagocytosis), Hämophagozytose
- Autoimmune diseases, hemophagocytosis
- Autoimmune associated hemophagocytic syndrome
- Malignoma associated hemophagocytic syndrome
- Guidelines for HLH
- Diagnostic criteria for HLH
- Treatment of HLH

Von einzelnen Reviews ausgehend wurde weitere Literatur ausfindig gemacht, studiert und zusammengefasst. Das Publikationsdatum war insofern nicht wichtig, als dass man zwar neueren Reviews mehr Aufmerksamkeit schenkte, aber auch ältere relevante Artikel untersuchte, um ein besseres Verständnis zu bekommen. Interessant ist in diesem Zusammenhang zum Beispiel die historische Entwicklung der Erkrankung beziehungsweise ihres Namens und ihrer Definition.

14 Diskussion

HLH ist eine ungewöhnliche Erkrankung, die Ärzte und Mediziner immer vor eine schwierige Aufgabe stellt. Mit der HLH sind viele Erkrankungen assoziiert, vor allem genetische, infektiöse, maligne und Autoimmun-Erkrankungen. In zahlreichen Studien wurde das Infekt – assoziierte Hämophagozytische Syndrom als häufigste Form der HLH genannt (77)(78)(80)(81).

Anhand der Literaturrecherche wurde ersichtlich, wie weit die Erkenntnisse hinsichtlich der HLH bereits fortgeschritten sind. Gerade in den letzten 15 Jahren wurde intensiv geforscht und neue Erkenntnisse publiziert. Dadurch wurde ein Einblick in die Pathogenese der HLH ermöglicht, der komplette pathophysiologische Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt. Man weiß, dass es zu einer inadäquaten Aktivierung des Immunsystems mit Hypersekretion von inflammatorischen Zytokinen und zu einer gestörten Funktion der Natürlichen Killerzellen kommt. Eine Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten und Histiozyten mit unkontrollierter Hämophagozytose ist die Folge. Die Erkenntnisse helfen dabei diese schwerwiegende Krankheit zu erkennen und vor allem auch geeignete Therapieansätze zu verwenden, die in vielen Fällen zu einer Besserung und sogar zur Heilung der Krankheit führen können.

Dabei gilt Ferritin als wichtigster laborchemischer Parameter in der Diagnostik, vor allem Werte über 10000 mg/dl sprechen mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 96% für das Vorliegen einer HLH (55). Liegt zusätzlich Fieber vor, erhöht sich die Spezifität für HLH auf 98%. So sollten aber auch andere klinische Symptome, wie Hepatosplenomegalie, Laborveränderungen wie Zytopenie, Hypertriglyzeridämie und Hämophagozytose im Knochenmark, Milz und Lymphknoten nicht außer Acht gelassen werden. Die Diagnosestellung wurde in den letzten Jahren durch die HLH-94 und HLH-2004 Protokolle wesentlich erleichtert (56). Trotzdem werden aufgrund der weiterhin bestehenden Problematik in der Diagnosestellung viele Fälle verspätet oder gar nicht erkannt und eine adäquate Therapie zu spät eingeleitet.

Initial präsentiert sich die HLH oft als simple Virusinfektion, schreitet jedoch meist rasch in ein lebensbedrohliches Krankheitsbild voran. Das Vorhandensein eines sepsis-ähnlichen Zustandsbildes erschwert die Diagnosestellung und kann diese sogar um Monate verzögern. Die Hämophagozytose ist in 50% der Fälle initial nicht nachzuweisen, was eine weitere Erschwerung in der Diagnostik mit sich bringt (13).

Das erste Ziel einer Therapie jedes Patienten muss die Unterdrückung der starken Hyperinflammation sein, die durch die Hyperzytokinämie verursacht wird und welche für die lebensbedrohlichen Symptome verantwortlich ist (13). Seit der Einführung der Therapie-Richtlinien von 1994 (Treatment Protocol HLH-94) und 2004 hat sich die Überlebensrate von Kindern mit FHL enorm verbessert. Diese Richtlinien beinhalteten die Therapie mit Etoposid, Dexamethason und Cyclosporin A (59). Unbehandelt verläuft die primäre HLH tödlich. Die einzige kausale Behandlung der FHL ist die Hämatopoietische Stammzelltransplantation (60).

Bei der Bearbeitung der Thematik Hämophagozytosesyndrome ist uns aufgefallen, dass diese Krankheit sehr komplex ist und schon die Terminologie sehr verwirrend sein kann (HLH, FHL, FHLH), da viele Autoren unterschiedliche Kategorisierungen bzw. Benennungen gebrauchen. So wird auch das Makrophagenaktivierungssyndrom entweder als eigenständige HLH-Form oder als Subkategorie der HLH (zu den AIHS zählend) bezeichnet.

Wir hoffen, mit dieser Arbeit der Thematik Hämophagozytosesyndrom gerecht geworden zu sein und einen guten Einblick in dieses seltene, aber sehr spannende Kapitel der Medizin zu geben.

15 Literaturverzeichnis

- (1) Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 4.Auflage 2008; Urban und Fischer; München.
- (2) Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2.korrigierte Auflage 2005; Thieme Verlag; Stuttgart.
- (3) Klinker R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 4.korrigierte Auflage 2005; Thieme Verlag; Stuttgart.
- (4) Djaldetti M, Salman H, Bergman M, Djaldetti R, Bessler H. Phagocytosis: The mighty weapon of the silent warriors. *Microsc Res Tech.* 2002; 57: 421-431.
- (5) Stuart LM, Ezekowitz RA, Phagocytosis: Elegant complexity. *Immunity* 2005; 22: 539-550.
- (6) Roos A, Xu W, Castellano G, et al. Mini review: A pivotal role for innate immunity in the clearance of apoptotic cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 921-929.
- (7) Underhill DM, Ozinski A. Phagocytosis of microbes: Complexity in action. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 825-852.
- (8) O'Neill LA. TLRs: Professor Metchnikoff, sit on your hat. *Trends Immunol* 2004; 25: 687-693
- (9) Frasch SC, Henson PM, Kailey JM, et al. Regulation of phospholipid scramblase activity during apoptosis and cell activation by protein kinase Cdelta. *J Biol Chem.* 2000; 275: 23065-23073.
- (10) Zhou Z. New phosphatidylserine receptors: Clearance of apoptotic cells and more. *Dev Cell* 2007; 13: 759-760.
- (11) Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev* 2007; 219: 143-156.
- (12) Accolla RS. Host defence mechanisms against pathogens. *Surg Infect (Larchmt.)* 2006; 7: (Suppl.2): S5-S7).
- (13) Gritta E. Janka, Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Eur J Pediatr* (2007) 166:95-109.
- (14) Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, Janka G, Arico M (2001) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; how late can the onset be? *Haematologica* 86:499-503.
- (15) Helmut Gadner: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Springer Verlag 2006, Seite 231.

- (16) Scott R, Robb-Smith A, Histiocytic medullary reticulosis. 1939; Lancet 2:194-198
- (17) Farquhar JW, Claireaux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis. Arch Dis Child 1952; 27: 519-525.
- (18) Rappaport H. The clinical and biological significance of recent observations concerning the spread of Hodgkins's disease. Rev Fr Etud Clin Biol 1969; 14:449-50
- (19) Isaacson P, Wright DH. Malignant histiocytosis of the intestine. Its relationship to malabsorption and ulcerative jejunitis. Hum Pathol 1978; 9:661-77.
- (20) Stein H, Mason DY, Gerdes J et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66: 848-58.
- (21) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer 1979; 44: 993-1002.
- (22) Janka GE, Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr 1983; 140: 221-230.
- (23) Brown RE, Bowman WP, D'Cruz CA, Pick TE, Champion JE. Dperoxidation, hyperprostaglandinemia, and hyperlipidemia in a case of erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Reversal with VP-16 and indomethacin. Cancer 1987; 60: 2388-93.
- (24) Watanbe S, Furuya T, Tsunematsu Y. Outline of proliferative disorders in the mononuclear phagocytic system – familial hemophagocytic reticulosis, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. Nippon Rinsho 1989; 47: 616-20.
- (25) Su IJ, Hsieh HJ, Lee CY. Histiocytic medullary reticulosis: a lethal form of primary EBV infection in young children in Taiwan. Lancet 1989; 1: 389.
- (26) Wong KF, Hui PK, Chan JK, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med 1991; 114: 387-390.
- (27) Tabata R, Tabata C, Terada M, Nagai T. Hemophagocytic syndrome in elderly patients with underlying autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2009 Apr;28(4):461-4.
- (28) Gagnaire MH, Galambrun C, Stéphan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children--a series of 12 cases. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):E58.

- (29) Teng CL, Hwang GY, Lee BJ, Wang RC, Chou MM. Pregnancy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis combined with autoimmune hemolytic anemia. *J Chin Med Assoc.* 2009 Mar;72(3):165-9.
- (30) Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children, *Haematologica.* 2008 Feb;93(2):291-4.
- (31) Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Acta Paediatr Scand.*1991 Apr;80(4):428-35.
- (32) Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, Janka G, Aricò M. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica.* 2001 May;86(5):499-503.
- (33) Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2008 Jul; 34(7):1177-87.
- (34) Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr.* 1993 Apr;82(4):369-72.
- (35) Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca MP. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia.* 1996 Feb;10(2):197-203.
- (36) Duval M, Fenneteau O, Doireau V, Faye A, Emilie D, Yotnda P, Drapier JC, Schlegel N, Sterkers G, de Baulny HO, Vilmer E. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr.* 1999 Feb;134(2):236-9.
- (37) Ikeda H, Kato M, Matsunaga A, Shimizu Y, Katsuura M, Hayasaka K. Multiple sulphatase deficiency and haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998 Jul;157(7):553-4.
- (38) Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:82-8.
- (39) Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, Kinsey S, Rhodes M, Layton DM. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet.* 1999 Jan;64(1):165-71.

- (40) Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat.* 2006 Jan;27(1):62-8.
- (41) Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, Wulffraat N, Bianchi D, Fischer A, Le Deist F, de Saint Basile G. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet.* 2000 Jun;25(2):173-6.
- (42) Ménasché G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev.* 2005 Feb;203:165-79. Review.
- (43) Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, McGrail SH, Dussault BJ Jr, Perou CM, Boissy RE, Duyk GM, Spritz RA, Moore KJ. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet.* 1996 Nov;14(3):307-11.
- (44) Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM. Linking albinism and immunity: the secrets of secretory lysosomes. *Science.* 2004 Jul 2;305(5680):55-9. Review.
- (45) Chen R, Relouzat F, Roncagalli R, Aoukaty A, Tan R, Latour S, Veillette A. Molecular dissection of 2B4 signaling: implications for signal transduction by SLAM-related receptors. *Mol Cell Biol.* 2004 Jun;24(12):5144-56.
- (46) Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1997 Feb 1;89(3):794-800.
- (47) Gilbert EF, ZuRhein GM, Wester SM, Herrmann J, Hong R, Opitz JM. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of four cases in two families and review of the literature. *Pediatr Pathol.* 1985;3(1):59-92.
- (48) Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 1983 Jun-Jul;140(3):221-30. Review.
- (49) Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol.* 2003 Jun;33(6):392-401.
- (50) Howells DW, Strobel S, Smith I, Levinsky RJ, Hyland K. Central nervous system involvement in the erythrophagocytic disorders of infancy: the role of cerebrospinal fluid neopterin in their differential diagnosis and clinical management. *Pediatr Res.* 1990 Aug;28(2):116-9.

- (51) S S Kollias u. a., "Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation," *Radiology* 192, no. 3 (September 1994): 743-754.
- (52) Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol.* 1991 Feb;18(1):29-33.
- (53) Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):4-14. Review.
- (54) Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 May;50(2):157-74. Review.
- (55) Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1227-35.
- (56) Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31.
- (57) Henter JI, Elinder G. Cerebromeningeal haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet.* 1992 Jan 11;339(8785):104-7.
- (58) Kieslich M, Vecchi M, Driever PH, Laverda AM, Schwabe D, Jacobi G. Acute encephalopathy as a primary manifestation of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Aug;43(8):555-8.
- (59) Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Komp D, Ladisch S, Webb D, Janka G; Histiocyte Society. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002 Oct 1;100(7):2367-73.
- (60) Trottestam H, Beutel K, Meeths M, Carlsen N, Heilmann C, Pasić S, Webb D, Hasle H, Henter JI. Treatment of the X-linked lymphoproliferative, Griscelli and Chédiak-Higashi syndromes by HLH directed therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Feb;52(2):268-72.
- (61) Loechelt BJ, Egeler M, Filipovich AH, Jyonouchi H, Shapiro RS. Immunosuppression: preliminary results of alternative maintenance therapy for

- familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). *Med Pediatr Oncol*. 1994;22(5):325-8.
- (62) Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer*. 1980 May 15;45(10):2516-20.
 - (63) Krajewski A, Garg M, De M, Chandawarkar RY. Phagocytosis: reemerging roles for a primitive function. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Mar; 123(3):834-47.
 - (64) Stéphan JL, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood*. 1993 Oct 15;82(8):2319-23.
 - (65) Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, Harada M. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2006 Jan;81(1):59-61.
 - (66) Schneider P, Greene V, Kanold J, Vannier JP. Fludarabine in the treatment of an active phase of a familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*. 2001 Apr;84(4):373.
 - (67) Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremard-Oury C, Leverger G, Schaison G, Durandy A, Griscelli C. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. 1986 Feb;108(2):267-70.
 - (68) Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Locatelli F, Montgomery SM, Webb D, Winiarski J, Filipovich AH, Henter JI; Histiocyte Society. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(5):622-30.
 - (69) Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, Neven B, Casanova JL, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, Fischer A. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):e743-50.
 - (70) Ma CS, Nichols KE, Tangye SG. Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:337-79. Review.
 - (71) Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, Fischer A, Griscelli C. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr*. 1994 Dec;125(6 Pt 1):886-95.

- (72) Gürgey A, Sayli T, Kara A, Kale G, Berkel I. Treatment of X-linked lymphoproliferative disease (Duncan disease) with high-dose methylprednisolone and etoposide (VP-16). *Turk J Pediatr.* 1996 Apr-Jun;38(2):217-22.
- (73) Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordigoni P, de Saint Basile G, Blanche S, Fischer A. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):40-2.
- (74) Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, Silverman LB, Malbran A, Wasik MA, Nichols KE. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood.* 2005 Feb 1;105(3):994-6.
- (75) Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Aug;29(8):569-73.
- (76) Boake Wc, Card Wh, Kimmey Jf. Histiocytic Medullary Reticulosis; Concurrence in Father and Son. *Arch Intern Med.* 1965 Aug;116:245-52.
- (77) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000 Nov-Dec;6(6):601-8.
- (78) Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998 Apr;12(2):435-44.
- (79) Jain D, Singh T. Dengue virus related hemophagocytosis: a rare case report. *Hematology.* 2008Oct;13(5):286-8.
- (80) Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007 Dec;7(12): 814-22.
- (81) Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002 Dec;44(3):259-72.
- (82) Cho HS, Park YN, Lyu CJ, Park SM, Oh SH, Yang CH, Yang WI, Kim KY. EBV-elicited familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Yonsei Med J.* 1997 Aug;38(4):245-8.

- (83) Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Sako M, Sekine Y, Hirayama K, Sakazaki H, Maeda N, Kito H, Shichino H, Mugishima H. Biomarker and morphological characteristics of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1998 Sep;31(3):131-7.
- (84) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Nishikawa K, Sako M, Hirayama M, Komada Y, Morishima T. Viral load in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Microbiol Immunol.* 2002;46(8):579-82.
- (85) Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama.* 2005 Dec;59(6):239-46.
- (86) Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, Sako M, Hibi S. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2665-73.
- (87) Imashuku S, Ueda I, Teramura T, Mori K, Morimoto A, Sako M, Ishii E. Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients. *Eur J Pediatr.* 2005 May;164(5):315-9.
- (88) Oloomi Z, Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Iran Med.* 2006 Jul;9(3):284-7.
- (89) Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health.* 2006 Jun;42(6):389-91.
- (90) Li CF, Ye H, Liu H, Du MQ, Chuang SS. Fatal HHV-8-associated hemophagocytic syndrome in an HIV-negative immunocompetent patient with plasmablastic variant of multicentric Castleman disease (plasmablastic microlymphoma). *Am J Surg Pathol.* 2006 Jan;30(1):123-7.
- (91) Bossini N, Sandrini S, Setti G, Luppi M, Maiorca P, Maffei C, Cancarini G. [Successful treatment with liposomal doxorubicin and foscarnet in a patient with widespread Kaposi's sarcoma and human herpes virus 8-related, serious hemophagocytic syndrome, after renal transplantation]. *G Ital Nefrol.* 2005 May-Jun;22(3):281-6.
- (92) Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, Gerday E, Grose C, Goldman FD. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. *Blood.* 2005 Aug 15;106(4):1203-6.

- (93) Sun HY, Chen MY, Fang CT, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual initial presentation of acute HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Dec 1;37(4):1539-40.
- (94) Castilletti C, Preziosi R, Bernardini G, Caterini A, Gomes V, Calcaterra S, Carletti F, Capobianchi MR, Armignacco O. Hemophagocytic syndrome in a patient with acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15 ;38(12):1792-3.
- (95) Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol*. 1991 Apr;44(4):297-9.
- (96) Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, Tamama S, Saigenji K. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med*. 2002 Dec;41(12):1188-92. Review.
- (97) Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome--a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med*. 1992 Aug;93(2):177-80.
- (98) Ozyürek E, Ozcay F, Yilmaz B, Ozbek N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Jul-Aug;22(5):409-14.
- (99) Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK. Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum. *Clin Lab Haematol* 2005 Oct;27(5):312-5.
- (100) Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2004;14(3):205-15.
- (101) Qian J, Yang CD. Hemophagocytic syndrome as one of main manifestations in untreated systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol*. 2007 May;26(5):807-10.
- (102) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
- (103) Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux Ch, Bihl F, Semela D, Cottagnoud P, Cerny A, Spaeth PJ, Neftel KA. Reactive Macrophage Activation Syndrome: a

- simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly*. 2002 May 4;132(17-18):230-6.
- (104) Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001 Nov;85(5):421-6.
 - (105) Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive hemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1285-92.
 - (106) Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. Hyperferritinemia. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 May;151(3):169-77.
 - (107) Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, Spaeth PJ, Neftel KA. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001 Sep;68(1):4-10.
 - (108) Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G, Gatter KC, Fagioli M. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood*. 1990 Jan 15;75(2):434-44.
 - (109) Chan K, Behling E, Strayer DS, Kocher WS, Dessain SK. Prolonged hemophagocytic lymphohistocytosis syndrome as an initial presentation of Hodgkin lymphoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2008 Dec 4;2:367.
 - (110) Goldschmidt N, Amir G, Krieger M, Gilead L, Paltiel O. Fatal hemophagocytic syndrome in a patient with panniculitis-like T-cell lymphoma and no clinical evidence of disease. *Leuk lymphoma*. 2003 Oct;44(10):1803-6.
 - (111) Craig FE, Clare CN, Sklar JL, Banks PM. T-cell lymphoma and the virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Clin. Pathol*. 1992 Feb;97(2):189-94.
 - (112) Levy L, Nasereddin A, Rav-Acha M, Kedmi M, Rund D, Gatt ME. Prolonged Fever, Hepatosplenomegaly and Pancytopenia in a 46-Year-Old Woman. *PloS Med*. 2009 Apr 14;6(4).
 - (113) Urban C, Lackner H, Schwinger W, Beham-Schmid C. Fatal hemophagocytic syndrome as initial manifestation of a mediastinal germ cell tumor. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Apr;40(4):247-9.
 - (114) Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndrome in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005 May 28;135(21-22):299-314.

- (115) Rukavina D, Laskarin G, Rubesa G, Strbo N, Bedenicki I, Manester D, Glavas M, Christmas SE, Podack ER. Age-related decline of perforin expression in human cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Blood*.1998 Oct 1;92(7):2410-20.
- (116) Tsuda H. Haemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol*. 1997 Apr;65(3):215-26.
- (117) Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Hibi S. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Sep;2(9):1437-48.
- (118) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsuba H, Ogasawara Y, Sekita T, Saeki A, Sakamoto M, Nishiwaki K, Masuoka H, Shimada T, Yoshida M, Hosoya T. Prognostic factors of haemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*. 1997 Oct;59(4):247-53.
- (119) Takahashi N, Chubachi A, Kume M, Hatano Y, Komatsuda A, Kawabata Y, Yanagiya N, Ichikawa Y, Miura AB, Miura I. A clinical analysis of 52 adult patients with haemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Haematol*. 2001 Aug;74(2):209-13.
- (120) Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, Nakao Y, Masuda S, Yasuda N, Kawano F, Yakushijin K, Miyagawa A, Nakao T, Teramura T, Tabata Y, Morimoto A, Hibi S. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Aug;41(2):103-9.
- (121) Wijsman CA, Roeters van Lennep JE, von dem Borne PA, Fogteloo AJ. A diagnostic difficulty: two cases of haemophagocytic syndrome in adults. *Neth J Med*. 2009 Jan;67(1):29-31.

Anhang – Arbeitsaufteilung

Im Januar 2009 wurde mit der Literaturrecherche begonnen. Diese zog sich über ca. 6 Wochen und wurde getrennt voneinander durchgeführt. Danach wurden inhaltliche Aspekte miteinander besprochen und gemeinsame, sowie individuelle Kapitel definiert. Trotzdem wurden alle Themenbereiche von beiden Autoren recherchiert und durchgearbeitet.

Gemeinsam wurden verfasst:

Vorwort, Danksagung, Zusammenfassung, Abstract, Inhaltsverzeichnis, Glossar und Abkürzungen, Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis und die Kapitel 1 bis 4. Weiters wurden die Kapitel 9, 10, 11, 13 und 14 gemeinsam gestaltet.

Martin Untermoser hat die Kapitel 5, 6, 9.1 sowie das Fallbeispiel 3 erarbeitet und verfasst.

Kerstin Pirolt hat die Kapitel 7, 8 und die Fallbeispiele 1 und 2 erarbeitet und verfasst.

Anhang – Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Martin Untermoser
Geburtsdatum	31.12.1983
Geburtsort	Villach
Staatsbürgerschaft	Österreich
Adresse	Laubendorf 63 9872 Millstatt
Telefonnummer	0043/650/2045130 oder 04766/3021
E-mail	martin.u@gmx.at

Schulbildung

1990-1994	Volksschule Millstatt
1994-2002	Bundesgymnasium Porcia Spittal/Drau
06/2002	Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
Seit 10/2003	Student der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Wehrdienst

11/2002 – 06/2003	Bundesheer im Jägerbataillon 26 Spittal/Drau
-------------------	--

Berufliche Erfahrungen

02/2005	2 Wochen Unfallchirurgische Famulatur im Krankenhaus Spittal/Drau
07/2005	Sanitätsausbildung beim Roten Kreuz Spittal
08/2005	4 Wochen Unfallchirurgische Famulatur im KH Spittal/Drau
09/2006	4 Wochen Internistische Famulatur im KH Spittal/Drau
09/2007	4 Wochen Internistische Famulatur am Landeskrankenhaus Villach
02/2008	2 Wochen Auslandsfamulatur auf der geriatrischen Klinik des Universitätsspitals in Krakau/Polen
07/2008	5 Wochen Auslandsfamulatur auf der Klinik für Thoraxchirurgie des Universitätsspitals Zürich/Schweiz

Sprachen

Englisch (sehr gute Kenntnisse in Wort und Schrift)

Französisch und Italienisch (gute Kenntnisse in Wort und Schrift)

Sonstige Interessen

Sport Volleyball im Verein, Beachvolleyball, Schifahren, Fischen, Wandern

Musik Akkordeon

Persönliche Daten

Name	Kerstin Pirolt
Geburtsdatum	06.05.1986
Geburtsort	St. Veit
Staatsbürgerschaft	Österreich
Adresse	9020 Klagenfurt
E-mail	kerstin.pirolt@gmx.at

Schulbildung

1992-1996	Volksschule St. Peter
1996-2004	BRG Bachmann
06/2004	Matura mit ausgezeichnetem Erfolg

Seit 10/2004	Studentin der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
--------------	--

Berufliche Erfahrungen

07/2006	3 Wochen Allgemeinchirurgische Famulatur im LKH Klagenfurt
02/2007	2 Wochen Allgemeinchirurgische Famulatur Elisabeth. KH Klagenfurt
07/2007	4 Wochen Famulatur Kinderklinik LKH Klagenfurt
09/2007	3 Wochen Internistische Famulatur 2. MED im LKH Klagenfurt
02/2008	2 Wochen Internistische Famulatur auf der 1. MED des LKH Klagenfurt
07/2008	2 Wochen Internistische Famulatur in der Notfallambulanz LKH Klagenfurt

Sprachen

Englisch
Spanisch

Sonstige Interessen

Sport Roller skaten, Laufen, Badminton
Lesen