

Diplomarbeit

**Sekundäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose bei
pädiatrischen Patient/-innen mit hämato/onkologischer
Grunderkrankung**

eingereicht von

Gerald Justus Merth

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

unter der Anleitung von

**Volker Strenger, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. und
Herwig Lackner, Univ.Prof.Dr.**

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 04.11.2015

Gerald Justus Merth eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit so tatkräftig unterstützt haben.

Zuerst sei hier Herr Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Volker Strenger genannt, der mir von Anfang an geduldig zur Seite stand, mich immer gefördert und gefordert hat und so die Freude an der genauen wissenschaftlichen Arbeit in mir geweckt hat. Natürlich möchte ich mich aber auch bei meinem Betreuer Herrn Univ.Prof.Dr. Herwig Lackner und dem Leiter der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Ernst-Christian Urban bedanken, da sie mir die Möglichkeit gegeben haben, mich im Rahmen der DA mit dem außerordentlich interessanten Thema der HLH zu befassen und mich dabei mit ihrer fachlichen Kompetenz stets unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Michaela, nicht nur weil sie so großes Verständnis dafür hatte, dass ich phasenweise kaum Zeit für andere Dinge als die Arbeit hatte, sondern auch weil sie mir bei dem Verfassen und Korrigieren des Textes so liebevoll geholfen hat. Auch meinen Geschwistern Harald und Sigrid sowie meinem Cousin Fabian möchte ich recht herzlich für das Durchlesen der Arbeit danken.

Doch diese Arbeit stellt nur das Ende eines langen Weges dar, den mir meine ganze Familie aber vor allem meine Mutter und mein Vater ermöglicht haben. Ich danke meiner Mutter, dafür dass sie mir stets optimistisch und liebevoll bei allen medizinischen und persönlichen Fragestellungen des Studiums zur Seite stand. Meinem Vater danke ich nicht nur für die finanzielle Unterstützung während des Studiums, sondern auch für die vielen Ratschläge und die Motivationshilfen, welche mir über viele Hürden der vergangenen Jahre geholfen haben.

Zuletzt möchte ich noch meinen vielen Wegbegleitern und Freunden danken, mit denen ich während der Studienjahre so viele schöne Momente verbracht habe. Im Speziellen sind hier meine Mitbewohner Gernot und Harald erwähnt, mit denen ich den Großteil meiner Studienzeit gemeinsam leben durfte und dabei unfassbar viel Spaß hatte.

Zusammenfassung

Hintergrund/ Fragestellung

Das Hämophagozytose-Syndrom ist eine seltene, aber häufig lebensbedrohlich verlaufende Erkrankung, die mit einer unkontrollierten Aktivierung und Vermehrung von Makrophagen und T-Lymphozyten einhergeht. Diese überschießende systemische Immunreaktion führt vermittelt durch eine starke Zytokin-Ausschüttung zur Phagozytose der eigenen Blutzellen. Klinisch präsentiert sich diese Hämophagozytose in erster Linie mit den beschriebenen hämatologischen Symptomen sowie Fieber, Hepatosplenomegalie und neurologischen Veränderungen, jedoch können alle Organsysteme des Körpers betroffen sein. Es wird die angeborene Form der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), die meistens innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert wird, von der erworbenen Form des Hämophagozytosesyndroms unterschieden. Letztere kann durch eine Reihe verschiedener Faktoren getriggert werden. Am häufigsten ist die sekundäre Form der HLH mit Infektionen, chronisch entzündlichen Erkrankungen, Immunsuppression im Rahmen von Transplantationen, anderen Medikamenten sowie malignen Erkrankungen bzw. deren Therapie assoziiert.

Diese retrospektive monozentrische Studie beschreibt das klinische Erscheinungsbild, die Therapie und den Verlauf der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient/-innen. Weiters werden mögliche Triggerfaktoren wie beispielsweise Infektionen und Immunphänomene im Rahmen einer Stammzelltransplantationen genauer untersucht. Es galt außerdem die Inzidenz und die Grunderkrankungen der sekundären HLH anhand des vorhandenen Patient/-innenkollektivs abzuschätzen, da die Panzytopenie und das unklare Fieber im Rahmen eines Malignitäts-assoziierten Hämophagozytose-Syndrom (MAHS) früher oftmals als starke Nebenwirkung der Chemotherapeutika oder einer Infektion missinterpretiert wurde und deshalb zu spät oder gar nicht diagnostiziert werden konnte.

Material und Methoden

Die benötigten Daten der Patienten/-innen wurden aus elektronischen Krankenakten, Ambulanzkarten, Arztbriefen, Labor- EDV und Fieberkurven erhoben. Untersucht wurden das Alter, das Geschlecht, ausgewählte Laborwerte, die angewandte Therapie, die klinischen Manifestationen, die Ursachen der HLH und das Outcome des/r Patienten/-in.

Die gesammelten Daten wurden anschließend mittels deskriptiver Datenanalyse ausgewertet und in Tabellen und Diagrammen zusammengefasst. Eingeschlossen in die Arbeit wurden jene Patienten/-innen, welche neben ihrer hämatologischen bzw. onkologischen Grunderkrankung eine sekundäre Form der HLH entwickelt haben und am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden. Fünf weitere Kinder konnten durch eine Screening-Methode mit dem für die HLH hochspezifischen Ferritinwert nachträglich eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Bei dem untersuchten Patient/-innenkollektiv handelt es sich um 22 Kinder, die zwischen 1995 und 2014 an der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH Graz behandelt wurden. [10 Mädchen/12 Buben] Das mediane Alter zum Zeitpunkt des ersten Schubes lag bei 10 Jahren und einem Monat [0-18 Jahre]. Bei 21 der Fälle lag eine maligne Grunderkrankung der HLH zugrunde. [Akute Myeloische Leukämie, Akute Lymphatische Leukämie, Unreifes Teratom, Ewing- Sarkom, Osteosarkom, Medulloblastom, Anaplastisches großzelliges T-Zelllymphom und Rhabdomyosarkom] Eine Patientin entwickelte die S-HLH auf der Basis einer hämatologischen Grunderkrankung [Mb.Krabbe].

Klinik: Die wichtigsten klinischen Charakteristika der HLH wurden auf die Häufigkeit ihres Auftretens im Rahmen hämato-/onkologischer Grunderkrankungen untersucht. Fieber: 95,4%-; Hepatomegalie: 77,2%-; Splenomegalie: 72,7%-; Pulmonologische Manifestation: 40,9%-; Dermatologische Manifestation: 31,8%-; Beteiligung des zentralen Nervensystems: 31,8% der Fälle.

Outcome: Die mediane Intervalldauer zwischen der Erstaufnahme wegen der zugrundeliegenden Erkrankung und der Diagnose bzw. dem Beginn der HLH lag bei 49 Tagen. Die HLH dauerte dann im Schnitt 23 Tage an. 10 Patient/-innen verstarben im ersten Jahr nach Ausbruch der HLH, das entspricht bei 22 Kindern einer Gesamtsterblichkeit von 45,5%.

Schlüsselwörter: Hämophagozytotisches Syndrom, Hämophagozytotische Lymphohistiozytose, Hämato-/onkologische Erkrankung, Malignität, Sekundäre HLH, Leukämie, Solide Tumoren, Klinik, Labordiagnostik, Therapie, Outcome

Abstract

Background

The Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, but life-threatening disease, which is accompanied by an uncontrolled activation and proliferation of the macrophages and T-lymphocytes. This excessive systemic immune reaction leads, mediated by a strong cytokine secretion, to a heavy phagocytosis of the own blood cells. Clinically, this Hemophagocytosis presents primarily with the described hematological symptoms as well as fever, hepatosplenomegaly and neurological changes, but all organ systems of the body can be affected. It is the innate form of HLH - usually diagnosed within the first year of life - which differs from the acquired form of the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. The latter can be triggered by a number of different factors; the most common form of secondary HLH is associated with infections, inflammatory diseases, immune suppression in the context of transplantation, other medications and malignancies and their treatment.

This retrospective single-centered study describes the clinical presentation, treatment and course of HLH on pediatric hemato-/oncological patients. Additionally, possible trigger factors such as infections and immune phenomena in the context of stem-cell – transplantation are examined in more detail.

Furthermore it was the aim to estimate the incidence and underlying diseases of secondary HLH by means of the existing patient-collective, because pancytopenia and unclear fever as part of a Malignancy-associated-Hemophagocytosis syndrome (MAHS) were formerly often misinterpreted as severe side effects of chemotherapeutics or infections and therefore could have been diagnosed late or not at all.

Material and Methods

The needed data of the patients were conducted from electronic medical records, clinic cards, medical reports, laboratory EDV and charts. Afterwards the age, sex, selected laboratory values, the applied therapy, the clinical manifestations, the causes of HLH and the outcome of the patients were examined.

The collected data was then analyzed using descriptive data analysis and summarized in tables and diagrams.

Those patients which have developed a secondary form of HLH in addition to their hematologic or oncologic underlying disease and were treated at the University Hospital for Pediatric and Adolescent Medicine of Graz were implemented in the course of work. Five other children were later included retrospectively through a screening method with the highly specific ferritin-value.

Results

The examined patient-collective consists of 22 children who were treated between 1995-2014 at the Department of pediatric hemato-/oncology at the LKH Graz [10 girls / 12 boys]. The median age at the first thrust was at ten years and one month [0-18 years].

In 21 of these cases a malignancy was underlying. [Acute myeloid leukemia, Acute lymphoblastic leukemia, Immature teratoma, Ewing's sarcoma, Osteosarcoma, Medulloblastoma, Anaplastic large cell lymphoma and Rhabdomyosarcoma] A female patient developed the S-HLH based on a hematologic disease [Mb.Krabbe].

Clinic:

The main clinical characteristics of HLH were analyzed for the frequency of their occurrence in the context of hemato-/ oncological underlying diseases. Fever: 95.4% -; Hepatomegaly: 77.2% -; Splenomegaly: 72.7% -; Pulmonary manifestation: 40.9% -; Dermatological manifestations: 31.8% -; Involvement of the central nerve- system: 31.8 % of the documented cases.

Outcome:

The median time interval between the initial admission due to the underlying disease and the diagnosis or the start of HLH was 49 days. The HLH lasted for a median duration of 23 days. Ten patients deceased in the first year after the outbreak of HLH, which is statistically, based on the number of 22 children, a total mortality rate of 45.5 %.

Keywords: Hemophagozytic syndrome, Hemophagocytic Lymphiohistocytosis, Hemato-/oncological disease, Malignancy, Secondary HLH, Leukemia, Solid Tumors, Clinic, Laboratory diagnostics, Therapy, Outcome

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungs- und Diagrammverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
2 Hintergrund.....	14
3 Ätiologie & Epidemiologie	16
3.1 Primäre HLH	16
3.2 Sekundäre HLH	17
4 Pathophysiologie	18
4.1 Primäre HLH	19
4.2 Sekundäre HLH	20
4.2.1 HLH und maligne Erkrankungen	21
4.2.2 HLH und Infektionen	21
4.2.3 HLH und Stammzelltransplantationen	22
4.3 Makrophagenaktivierungssyndrom	23
5 Diagnostische Kriterien	25
5.1 Vorgehensweise in der Diagnostik	26
5.2 Klinische Präsentation	28
5.2.1 Fieber	28
5.2.2 Hämatologische Zeichen	28
5.2.3 Hepatische Manifestation und Koagulopathie.....	29
5.2.4 Neurologische Manifestation.....	30
5.2.5 Dermatologische Manifestation.....	31
5.2.6 Kardiovaskuläre Symptome	31
5.2.7 Pulmonale Symptome.....	32
5.2.8 Gastrointestinale Symptome.....	32
5.3 Labordiagnostik	32
5.4 Histologische Zeichen	35
5.5 Radiologische Auffälligkeiten.....	36
5.6 Differentialdiagnosen	38

6	Therapie	39
6.1	Behandlungsziele	39
6.2	Therapieplan	40
6.2.1	Initialtherapie	41
6.2.2	Fortführungstherapie	43
6.2.3	Reaktivierungstherapie	43
6.2.4	Salvage Therapie	43
6.2.5	Hämatopoetische Stammzelltransplantation	44
6.2.6	Unterstützungstherapie (Supportive Care)	46
6.2.7	Therapieende	47
7	Material und Methoden	48
7.1	Literaturrecherche	48
7.2	Datenerhebung und Auswertung	48
7.3	Beschreibung der Gruppen	49
8	Ergebnisse – Resultate	52
8.1	Grunderkrankungen und Inzidenz	52
8.2	Klinische Charakteristik	55
8.3	Infektionen	56
8.4	Labordaten	58
8.5	Therapie	61
8.6	Outcome	62
9	Diskussion	64
10	Kritik:	71
11	Literaturverzeichnis	72

Glossar und Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALCL	Großzelliges Anaplastisches Lymphom
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ARDS	Akutes respiratorisches Distress Syndrom
CD	Cluster of differentiation
CD25	Alpha-Kette des IL-2 Rezeptors
CHS	Chediak-Higashi-Syndrom
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit
CT	Computertomographie
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
EBV	Ebstein-Barr-Virus
F-HLH	Familiäre HLH
FUO	Fieber unklarer Genese (Fever of unknown origin)
GS-2	Griscelli-Syndrom Typ 2
GVHD	Graft versus Host Disease
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLH	Hämophagzytotische Lymphohistiozytose
HMR	Histiocytic medullary reticulosis
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IAHS	Infektions-assoziiertes hämophagozytotisches Syndrom
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
Inf.	Infektion
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Kap.	Kapitel
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	myeloablative präapartive Konditionierung
MAHS	Malignitäts-assoziiertes hämophagozytotisches Syndrom

MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MODS	Multiorganversagen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
Pat.	Patient/-in oder Patient/-innen
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome
RIC	Reduced Intensity Conditioning
S-HLH	Sekundäre hämophagozytotische Lymphohistiozytose
sIL-2	Soluble Interleukin-2
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
sJRA	Systemische juvenile rheumatische Arthritis
SZT	Stammzelltransplantation
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAHS	Virus-assoziiertes hämophagozytotisches Syndrom
VOD	Venöse okklusive Leberkrankheit
VP-16	Wirkstoffname: Etoposid
VZV	Varizella-Zoster-Virus
XLP	X linked Lymphoproliferatives (Syndrom)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Abbildungen:

- Abbildung 1: Molekulare Defekte der hereditären HämophagozytosesyndromeS.20
- Abbildung 2: Diagnostische Leitlinien der HLHS.27
- Abbildung 3: Histologische Zeichen der HämophagozytoseS.28
- Abbildung 4: Neurologische Symptome zum Zeitpunkt der DiagnoseS.31
- Abbildung 5: Initiale Ferritinwerte, im Rahmen unterschiedlicher ErkrankungenS.34
- Abbildung 6: Maximale Ferritinwerte, im Rahmen unterschiedlicher ErkrankungenS.34
- Abbildung 7: Hämophagozytoseprozess im Knochenmark und der CSFS.36
- Abbildung 8: MRT-Aufnahmen des Schädels mit typischen HLH VeränderungenS.37
- Abbildung 9: Behandlungsstrategien der HLHS.41
- Abbildung 10: Schematische Behandlungsübersicht des HLH-2004-ProtokollsS.42
- Abbildung 11: Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest. HLH-Risiko bei ALL und AMLS.55

Diagramme:

- Diagramm 1: Anzahl der Fälle por JahrS.54
- Diagramm 2: Die Sterbe-/Überlebensrate im Verlauf 1994 bis 2014S.60
- Diagramm 3: Vergleich zwischen dem initialen und dem maximalen FerritinwertS.62

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klassifikation der angeborenen HLHS.17
- Tabelle 2: Klassifikation der sekundären HLHS.18
- Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der HLH nach den HLH-2004 GuidelinesS.25
- Tabelle 4: Langzeitüberlebensrate MAC-SZT und RIC-SZTS.45
- Tabelle 5: Die diagnostischen Kriterien aller Studienteilnehmer/-innenS.51
- Tabelle 6: Kenndaten und Grunderkrankungen der Patient/-innen.S.52
- Tabelle 7: Verteilung der HLH-assoziierten klinischen MerkmaleS.56
- Tabelle 8: Zusammenfassung der InfektionenS.57
- Tabelle 9: Häufigkeit HLH-spezifischer pathologischer LaborwerteS.59

1 Einleitung

Die Definition der Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist der Schlüssel um diese zu verstehen: Die HLH ist eine seltene, aber häufig lebensbedrohlich verlaufende Erkrankung, die mit einer unkontrollierten Aktivierung und Vermehrung von Makrophagen und T-Lymphozyten einhergeht. Diese überschießende Immunreaktion führt vermittelt durch eine starke Zytokin-Ausschüttung zu einer pathologischen systemischen Entzündungsreaktion. Auf Basis dieser Reaktion entwickelt sich in weiterer Folge die charakteristische aber sehr vielseitige Klinik, welche durch Fieber, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Reduktion des Allgemeinzustandes, Inflammation/Entzündung des gastrointestinalen- und/oder respiratorischen Systems und seltener von neurologischen Symptomen bestimmt ist.

Es wird die angeborene Form der HLH, die vorwiegend innerhalb der ersten Lebensjahre diagnostiziert wird, von der erworbenen Form des Hämophagozytosesyndroms unterschieden. Letztere kann durch eine Reihe verschiedener Faktoren getriggert werden. Am häufigsten ist die sekundäre Form der HLH mit Infektionen, chronisch entzündlichen Erkrankungen, Immunsuppression im Rahmen von Transplantationen, anderen Medikamenten sowie malignen Erkrankungen assoziiert. Es ist jedoch schwierig, die sekundäre reaktive Form früh zu erkennen, und es benötigt eine spezifische Diagnostik um diese von anderen Ursachen für die unspezifischen, Infektions-ähnlichen Symptome abzugrenzen. Vor allem das Malignitäts-assoziierte-Hämophagozytische-Syndrom (MAHS) stellt eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Meistens erscheint es als initiale Präsentation einer Malignität, vor allem bei Leukämien oder Lymphomen. Es kann sich aber auch erst später während der Therapie oder als Folge der therapiebedingten Immunsuppression entwickeln.(1) Das MAHS erschwert zudem oftmals die adäquate Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung und hat verglichen mit den anderen Formen das schlechteste Outcome. Die Inzidenz und Pathophysiologie sind uns noch nicht annähernd so gut bekannt wie die der F-HLH und einheitliche Therapieempfehlungen fehlen.

An dieser Stelle möchte der Autor darauf hinweisen, dass die primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose im theoretischen Teil so ausführlich mitbehandelt wird, weil das klinische Bild, die Therapie und große Teile der

Pathophysiologie beider Formen fast ident sind. Wenn eine genauere Unterscheidung fehlt, bezieht sich der Text immer auf beide Formen der HLH.

Da es über diese seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation nur unzureichend Lehrbuchwissen gibt und an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des Univ. Klinikums Graz bereits zahlreiche Kinder mit diesem Krankheitsbild behandelt wurden, werden im Rahmen dieser Diplomarbeit die bisherigen Daten erhoben und mittels deskriptiver Datenanalyse zusammengefasst.

Das Hauptziel der Arbeit ist die Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes, der Laborparameter, der Grunderkrankungen, der Triggerfaktoren (Viren, Medikamente/SZT), der Therapie und des Ausgangs der HLH bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient/-innen.

2 Hintergrund

Der Begriff Hämophagozytose beschreibt die pathologische Veränderung, wenn aktivierte Makrophagen Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und/ oder deren Vorläuferzellen phagozytieren. Dieses Phänomen stellt ein wichtiges Diagnosekriterium für das Hämophagozytotische Syndrom, besser bekannt als Hämophagozytotische Lymphohistiozytose (HLH), dar.(2) Obwohl sich dieses histologische Merkmal im Namen der Krankheit widerspiegelt wissen wir heute, dass die Hämophagozytose keineswegs obligat und initial oft nicht vorhanden ist. Vielmehr zeichnet sich die Krankheit durch eine überschießende oder schlecht kontrollierte Immunreaktion aus, insbesondere der T-Lymphozyten, Histiocyten und Makrophagen. Diese überschießende Immunreaktion führt zu einem Zytokin-Sturm und einer übermäßigen Entzündungsreaktion, welche die entsprechenden klinischen Symptome und Laborveränderungen hervorrufen und fatale Folgen haben können.(3)

Die Erstbeschreibung als „Histiocytic medullary reticulosis“ (HMR) erfolgte im Jahr 1939 durch Scott & Robb Smith. Sie berichteten anhand einer Fallserie (n=4) von einer unweigerlich fatal verlaufenden Erkrankung, die durch Fieber, generalisierter Lymphadenopathie, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und Reduktion des

Allgemeinzustandes charakterisiert ist. Zusätzlich zeigte sich stets eine ausgeprägte histiozytäre Infiltration des Knochenmarks.(4)

1952 entdeckten Farquhar und Claireaux den familiären Zusammenhang in manchen Fällen der HRM, nachdem sie zwei Geschwister untersucht hatten, die wenige Wochen nach der Geburt an der von Scott & Robb Smith postulierten Erkrankung verstorben waren. In der Autopsie zeigte sich neben der histiozytären Infiltration mehrerer Organe auch eine ausgeprägte Hämophagozytose aller Zellreihen. Daraufhin schrieben sie in der Einleitung ihrer Arbeit, dass die Bezeichnung „Histiocytic medullary reticulosis“ nicht mehr passend sei und gaben der seltenen rezessiven Krankheit den Namen „Familial Haemophagocytic Reticulosis“.(5)

Nach der Autopsie eines 17-jährigen Jungen, der an einer schwer verlaufenden Leukämie verstorben war, beschrieben Clark und Dawson 1969 zum ersten Mal einen Fall von maligner Histiozytose eines Patienten mit Akuter lymphatischer Leukämie (ALL).(6)

1979 berichteten Risdall et al. über 19 Patient/-innen mit histiozytärer Hyperplasie und Hämophagozytose verbunden mit HLH-typischer Klinik im Rahmen von Organ-Transplantationen. Auffällig war, dass bei den meisten unter ihnen eine Viruserkrankung nachgewiesen werden konnte. Daraus folgerten die Autoren, dass es sich um eine bisher unbekannte Virus-assoziierte Form des Hämophagozytotischen Syndroms (VAHS) handeln musste.(7) Obwohl Viren die führende Rolle als Auslöser eines Infektions-assoziierten-Hämophagozytotischen-Syndroms (IAHS) innehaben, wurde einige Jahre später klar, dass auch andere Erreger, wie Bakterien, Protozoen oder Pilze eine sekundäre HLH triggern können.(8)(9) Die Menge der Publikationen und die Forschungsbemühungen wuchsen in den folgenden Jahren stetig und mit der Einführung von Etoposid, Schädelbestrahlung und Immunglobulinen in die Therapie, stieg auch die Überlebensrate der sekundären HLH. Die Diagnose der primären Form der HLH stellte allerdings weiterhin ein Todesurteil dar, das lediglich bis zum Rezidiv hinausgezögert werden konnte. Das änderte sich aber 1986 als die ersten Berichte über erfolgreiche Knochenmarkstransplantationen von humanem Leukozyten-Antigen (HLA)-identen Geschwistern publiziert wurden.(10)

1991 erstellte die „Histiocyte Society“, welcher die bedeutendsten Forscher auf dem Gebiet der HLH angehören, die ersten diagnostischen Guidelines für die HLH(11) und 1994 wurde das erste international gültige prospektive Behandlungsprotokoll präsentiert. Die 3-Jahres Überlebensrate aller HLH Patient/-innen konnte damit auf beachtliche 55% angehoben werden.(12)

Seither sind 21 Jahre vergangen und obwohl die HLH weiterhin eine lebensbedrohliche Krankheit mit vielen Unbekannten ist, konnte die hohe Sterblichkeitsrate durch neue Forschungsergebnisse und Medikamente immer weiter gesenkt werden. Aus den rund 1500 Publikationen über die HLH, entstammen 85% den letzten 10 Jahren (Stand 2013).(13) Dies zeigt, dass das Thema mehr Aufmerksamkeit bekommt als je zuvor.

3 Ätiologie & Epidemiologie

Die HLH kann viele verschiedene Ursachen haben, die aber scheinbar alle in derselben pathogenetischen Endstrecke münden. Ätiologisch wird zwischen der primären (angeborenen, genetischen) und der sekundären (erworbenen, reaktiven) Form unterschieden.(3) Als primäre Erkrankung werden jene Fälle bezeichnet, bei denen keine Grunderkrankung nachgewiesen werden konnte und entweder ein Gendefekt oder eine positive Familienanamnese vorliegt. Alle anderen Fälle werden als sekundäre HLH bezeichnet.

Bis vor kurzem wurde meist angenommen, dass das Alter ebenfalls streng zwischen der genetischen und der erworbenen Form unterscheiden lässt. Jedoch werden immer mehr Fälle von Jugendlichen und Erwachsenen erfasst, die diese Annahme widerlegen.(13) Sowohl die genetische als auch die erworbene Form können in jedem Alter auftreten.

3.1 Primäre HLH

Die primäre HLH wird weiter in die autosomal rezessive Familiäre-HLH (F-HLH) und andere angeborene Formen unterteilt. Bei der F-HLH ist das Hämophagozytotische Syndrom die einzige Manifestation der Erkrankung. Mutationen in den Genen PRF1 (FHLH-2), UNC13D (FHLH-3), STX11 (FHLH-4) und STXBP2 (FHLH-5) verursachen die verschiedenen Formen der F-HLH, wie in Tabelle 1 angeführt.(14) Das Hämophagozytotische Syndrom kann aber auch im Rahmen von seltenen Immundefizienz-Syndromen, welche mit Albinismus verbunden sind, (Griscelli Syndrom 2, Chédiak-Higashi Syndrom und Hermansky-Pudlak II Syndrom) auftreten. Außerdem kann es beim Vorliegen eines „X-linked-proliferative-syndrom“ (XLP) - welches x-chromosomal vererbt wird - zu Störungen der Zytotoxizität und der Signalübermittlung für die Apoptose kommen.(3) In Tabelle 1 sind die häufigsten Ursachen für eine primäre HLH gemeinsam mit der Lokalisation des Gendefekts, dem betroffenen Protein und dem resultierenden

molekularbiologischen Defekt zusammengefasst. Henter et al. (1998) zufolge kann die Inzidenz der primären HLH bei Kindern mit 1,2 Fällen/Million/Jahr beziffert werden, obwohl angenommen wird, dass die Dunkelziffer diese Zahlen bei weitem übertrifft.(15)(14)

Tabelle 1: Klassifizierung der angeborenen HLH

Genetische HLH	Gen	Ort	Protein	Defekt
FHL				
F-HLH1	unbekannt	9q21.3-22	unbekannt	unbekannt
F-HLH2	PRF1	10q21-22	Perforin	Vesikel Inhalt
F-HLH3	UNC13D	17q25	Munc 13.4	Vesikelfüllung
F-HLH4	STX11 (UNC18B)	6q24	Syntaxin11	Andocken und Fusion der Vesikel
F-HLH5	STXBP2	19p13.2-3	Munc18.2	Andocken und Fusion der Vesikel
Immundefizienz syndrome				
CHS	LYST	1q42.1-42.2	LYST	Vesikeltransport
GS-2	RAB27A	15q21	RAB27A	Vesikel Fusion
XLP-1	SH2D1A	Xq24-26	SAP	mehrere, inkl. CD8+; T/NK Zell Toxizität
XLP-2	XIAP	Xq25	XIAP	mehrere Signalwege
Andere seltene Immundefekte				
HPS-2*	AP3B			Vesikeltransport
SCID**				

*HPS- Hermansky-Pudlak-Syndrom, **SCID- Schwere kombinierte Immundefizienz

Adaptiert nach den Klassifikationen von Usmani et al.(2) und Janka et al.(13)

3.2 Sekundäre HLH

Die erworbene Form der HLH kann sich unabhängig vom Patient/-innenalter als Reaktion auf eine starke Aktivierung des Immunsystems entwickeln. Die Entstehung ist meist mit Tumoren (MAHS), Chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Infektionen (IAHS) - vor allem viraler Genese -, Medikamenten, parenteraler Ernährung (Lipid Überladungssyndrom als Folge längerer intravenöser Ernährung und/oder der Verabreichung von leicht löslichen Lipiden), Immundefizienzsyndromen oder rheumatologischen Erkrankungen (siehe MAS) assoziiert. Die sekundäre HLH wurde aber auch im Zusammenhang mit Nieren-, Leber- und Stammzelltransplantationen beschrieben.(16) (Tabelle 2) Eine retrospektive Studie aus Thailand versuchte die Häufigkeit der Sekundären HLH (S-HLH) Formen anhand von 52 Kindern, welche zwischen 1989 und 1998 behandelt wurden, darzulegen. Für 48% der Fälle konnte eine MAHS verantwortlich gemacht werden, bei 29% wurde eine IAHS diagnostiziert und in 23% handelte es sich um eine idiopathische Form. Von allen Malignitäts-assoziierten Formen waren 60% mit einem Non-Hodgkin Lymphom assoziiert; darüber hinaus 7 Leukämien (28%), eine Langerhans-Zell-Histiozytose, ein Histiozytäres Sarkom und ein Myelodysplastisches Syndrom. (17)

Tabelle 2: Klassifikation der sekundären HLH

Maligne Erkrankungen	Leukämie
	Lymphom (Hodgkin und Non-Hodgkin)
	Solide Tumoren
Chronisch-entzündliche-Erkrankungen	Systemische Juvenile idiopathische Arthritis (Mb. Still)
	Systemischer Lupus Erythematoses
	Sklerodermie
	Sjögren-Syndrom
	Kawasaki Erkrankung
Virale Infektionen	Epstein Barr Virus (EBV)
	Herpes Simplex Virus (HSV)
	Cytomegalovirus (CMV)
	Humanes Immundefizienz Virus (HIV)
	Parvovirus B19
	Adenovirus
	Influenza A
Andere Infektionen	Legionellen, Camylobakter, Chlamydien
	Protozoen: Leishmanien
	Mykosen: Candida, Aspergillus
	Mykobakterien
	Mykoplasmen
Medikamente Therapien	Nicht steroidale Entzündungshemmer
	Immunsuppressiva
	Chemotherapeutika
	Parenterale Ernährung (Lipide)
Immun-Defizienz-syndrome	Stammzellen/ Knochenmarkstranplantation
	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
	chronisch granulomatöse Erkrankungen

4 Pathophysiologie

Obwohl die Pathophysiologie der HLH noch viele Fragen offen lässt, konnte gezeigt werden, dass alle klinischen Symptome auf die exzessive Aktivierung von CD8⁺, T-Lymphozyten und Makrophagen zurückzuführen sind. Dieser pathologischen Aktivierung liegt ein Zytotoxizitätsdefekt zugrunde, der das Entfernen der antigenpräsentierenden

Zellen (APC) verhindert und somit für die Chronifizierung der übermäßigen Immunreaktion sorgt.(14)

Als Folge werden große Mengen von pro- inflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-18 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ausgeschüttet, welche als endogene Pyrogene auch für das therapieresistente Fieber verantwortlich sind. Die Zytopenie spiegelt den immunsuppressiven Einfluss von TNF- α und Interferon- γ auf die Hämatopoese wider. Außerdem gelten die letztgenannten als Auslöser für die Hämophagozytose und den Anstieg der Ferritin-Werte.(2) Creput et al. (2008) vermuten auch, dass TNF- γ und IFN- γ die Lipoprotein- Lipase hemmen oder die Triglycerid-Synthese stimulieren und somit zur Hyperlipidämie führen.(18) Durch die Ausschüttung von Ferritin und Plasminogenaktivator kommt es zur Hyperfibrinolyse. Erhöhte Mengen an löslichen IL-2 α -Rezeptoren sind auf die große Anzahl von Lymphozyten zurückzuführen. Als Ursache für den Untergang von Leberzellen gelten hohe Konzentrationen von Fas-Liganden (CD-95L) und TNF- α , welche beide die Apoptose induzieren.(2)

4.1 Primäre HLH

Eine Vielzahl von genetischen Defekten ist bekannt, die mit der Entwicklung der primären HLH in Verbindung gebracht werden konnten. Vor allem die Entdeckung eines Perforin-Gendefekts durch Stepp et al. 1999(19) stellt einen Meilenstein in der Erforschung der F-HLH dar. Es folgten viele weitere Forschungsarbeiten. Mit jeder gefundenen HLH-relevanten Gen-Anomalie stieg auch das Verständnis über die Pathogenese der HLH. Eine Gemeinsamkeit fast aller Genmutationen ist ein Funktionsdefekt der Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und der zytotoxischen T-Lymphozyten. Die Immunzellen verlieren ihre Fähigkeit die Zielzellen wirksam abzutöten, erkennen diese aber trotzdem als pathogen und schütten Zytokine aus, die wiederum weitere zytotoxische Zellen anlocken. Bei intakten Immunzellen werden zytotoxische Granula, welche von den NK-Zellen oder T-Zellen ausgeschüttet werden, über eine sogenannte „immunologische Synapse“ an die Zielzelle transferiert. Im intrazellulären Raum der Zielzelle angelangt, führt freigesetztes Perforin gemeinsam mit Granzymen zum kontrollierten Zelltod. Wenn das Abtöten der Antigen-präsentierenden Zielzelle aber ausbleibt oder die Zelle nicht richtig entfernt wird, bleiben die Rekrutierung und Aktivierung von weiteren Makrophagen und Lymphozyten weiter aufrecht.(3)

Vor allem die darauf folgende übermäßige Zytokinausschüttung führt zu den HLH-typischen Beschwerden.

Wie in Abbildung 1 zu sehen, können verschiedene Gen-Defekte an allen Schritten des Exozytose und der zytotoxischen Aktivität zu Funktionsausfällen führen.

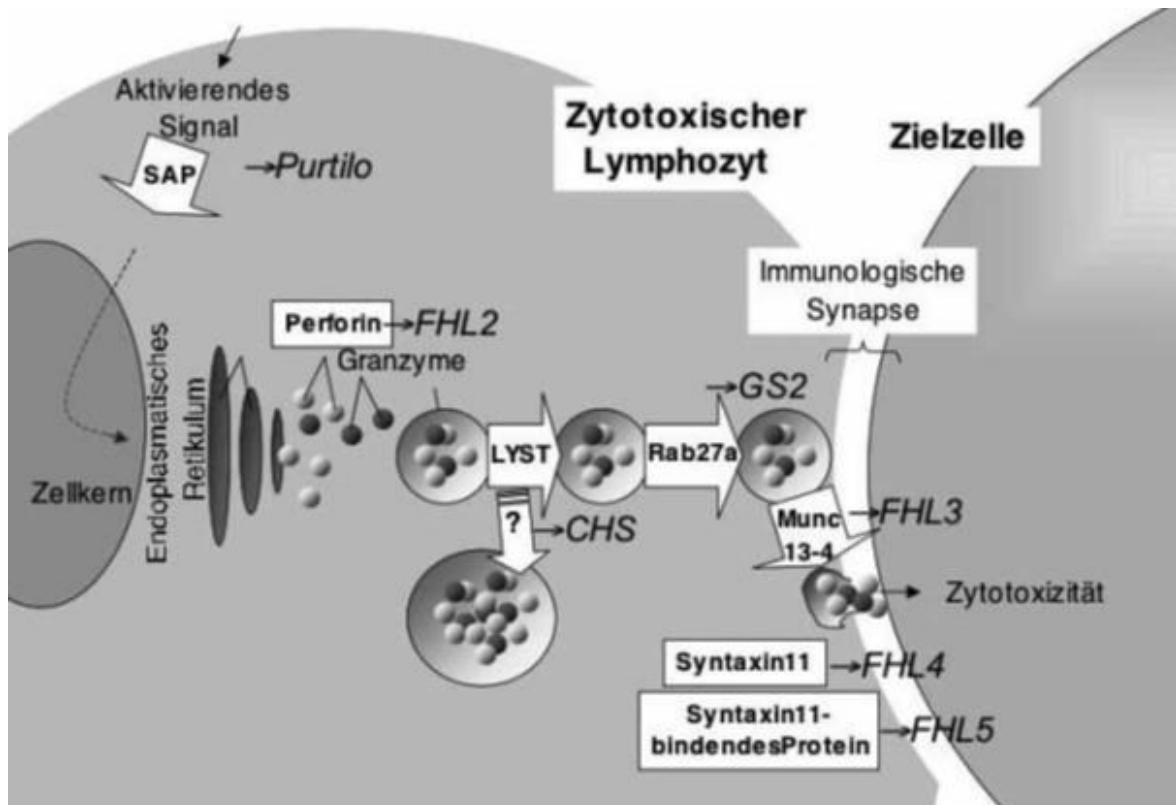


Abbildung 1: Jana Pachlopnik Schmid 2011 Molekulare Defekte der hereditären Hämophagozytosesyndrome (3)

4.2 Sekundäre HLH

Die Pathogenese der reaktiven Form des Hämophagozytischen Syndroms wird noch kaum verstanden. Es wird jedoch angenommen, dass die Kombination von äußeren Einflussfaktoren (v.a. Infektionen) und inneren Prozessen - wie beispielsweise ein gestörtes Immunsystem (angeborenen oder erworbenen Ursprunges) - für die Entstehung des erworbenen Hämophagozytischen Syndroms verantwortlich sind.(3) Viele Patient/-innen mit sekundärer HLH, vor allem bei hämato/onkologischer Grunderkrankung, sind immunsupprimiert, was unter Umständen über eine fehlerhafte Immunreaktion zur HLH führt. Bei autoinflammatorischen Krankheiten oder Autoimmunerkrankungen könnte eine nicht-antigenspezifische Stimulation des angeborenen Immunsystems den Auslöser der HLH darstellen.

4.2.1 HLH und maligne Erkrankungen

Vom Malignitäts-assoziierten Hämophagozytosesyndrom (MAHS) wurde anfänglich nur in Zusammenhang mit Lymphomen und Leukämien der T- oder NK-Zellreihe berichtet, später folgten in der Literatur seltene Berichte über eine HLH-Assoziation mit einem anaplastischen großzelligen Lymphom,(20) mediastinalen Keimzelltumoren (21)(22) und anderen soliden Tumoren wie dem Neuroblastom oder Rhabdomyosarkom.(23) Ursächlich könnte ein gestörtes Immunsystem sein, das einerseits durch die chemotherapeutische Behandlung und andererseits durch die mögliche Zytokinproduktion von malignen Zellen verändert ist. Zudem bildet die therapiebedingte Immundefizienz eine gute Basis für die Ausbildung einer Infektions-getriggerten HLH.(24) Die charakteristischen Laborveränderungen der MAHS werden durch Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, Leberfunktionsstörungen, Koagulopathien, Hyponatriämie, erhöhte LDH-Werte, Hypoproteinämie und eine besonders ausgeprägte Hyperferritinämie repräsentiert. Beteiligungen des ZNS treten bei der MAHS vor allem in schweren Fällen auf.(14) Verglichen mit anderen HLH-Formen weist das MAHS durch die maligne Komorbidität und die pathogenen Synergien die niedrigste 5-Jahresüberlebensrate auf. (25) Denn bei einigen Patienten/-innen ist der fatale HLH-Ausgang durch die Progression der Grunderkrankung bedingt, bei anderen führt die unzureichende HLH-Therapie zur Verzögerung der adäquaten Malignitätstherapie. (14)

4.2.2 HLH und Infektionen

Die HLH kann durch eine Vielzahl von viralen, bakteriellen, fungalen und parasitären Infektionen getriggert werden. Ähnlich wie bei der F-HLH wird das IAHS mit einer Störung der zytotoxischen T-Zellen oder NK-Zellen in Verbindung gebracht, die genauen molekularen Mechanismen sind aber noch weitgehend unklar. Es wird allerdings spekuliert, dass die Hyperzytokinämie die normale Funktion der zytotoxischen T-Zellen und/oder NK-Zellen beeinträchtigt und individuelle genetische Polymorphismen auf Leukozyten-Oberflächenmarkern die Anfälligkeit gegenüber dem IAHS erhöhen.(26)

Virale Infektionen welche mit dem Syndrom assoziiert sind, inkludieren das Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV), Humane Herpesvirus-6,-7,-8 (HHV 6, HHV 7,HHV 8), Humanes- Immundefizienz-Virus (HIV), Influenza-Virus, Parvovirus B19, Hepatitis Viridae, Enterovirus, Adenovirus, Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Masernvirus.(27)(9)

Wird die HLH durch pyogene Bakterien verursacht, ist die Prognose verglichen mit viralen Infektionen eher gut, kommt es im Laufe der Erkrankung jedoch zu einer Sepsis, verläuft diese schnell tödlich, wenn die adäquate Antibiotikatherapie und der „Supportive Care“ zu spät forciert werden. Zu den potentiellen bakteriellen HLH-Erregern zählen Legionellen, *Campylobacter*, Mykoplasmen, Chlamydien, Fusobakterien, Ehrlichien, Salmonellen, Rickettsien, Borrelien, Brucellen und weitere.(27) Ebenso können parasitäre Erreger wie die Leishmanien eine HLH-Episode auslösen und die Leishmaniose wiederum kann durch Symptome wie Organomegalie und Panzytopenie einer HLH ähneln. Zur genauen Differenzierung ist daher eine Knochenmarksbiopsie empfehlenswert.(28) Auch Toxoplasmen, Babesien, Plasmodien (Malaria), und Strongyloides (Zwergfadenwurm) wurden als Trigger einer parasitären HLH beschrieben. Aufgrund des endemischen Auftretens von Parasiten sollte bei unklarer Genese dahingehend unbedingt eine Reiseanamnese durchgeführt werden.(29) HLH-Fälle, welche durch Pilz-Infektionen ausgelöst werden, treten vorwiegend in Kombination mit Lymphomen, AIDS, chronischer Steroideinnahme oder Transplantationen auf. Als wichtigste Vertreter werden Hefe- (z.B.: *Candida*, *Cryptococcus* (30), *Pneumocystis*) und Schimmelpilze (z.B.: *Histoplasma* (31), *Aspergillus*, *Fusarium*) beschrieben.(27)

4.2.3 HLH und Stammzelltransplantationen

Kinder, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, haben ein erhöhtes Risiko eine HLH zu entwickeln. Dies ist durch die Immunschwäche und die resultierende Infektionsanfälligkeit sowie die Gabe von Immunsuppressiva zur Vermeidung einer Graft versus Host Krankheit (GVHD) zu erklären. Die HLH als Folge einer HSZT (Post-HSZT-HLH) wird nach dem Zeitpunkt des Auftretens in eine frühe „early-onset“- (Beginn \leq 30 Tage) und spätzeitige „late-onset“ SZT-HLH (Beginn $>$ 30 Tage) unterteilt.(32) Während man weiß, dass die spätzeitige Form meistens mit Infektionen assoziiert ist,(33)(34) bleibt die Pathogenese der frühzeitigen Form bisher trotz einiger Fallberichte gänzlich unklar.(35)(36) Zusätzlich ist es wichtig die „early-onset“-Post-SZT-HLH von der akuten GVHD zu unterscheiden, bei der vorwiegend Haut, Leber und Darm betroffen sind.(37) Extrem hohe Ferritin-Werte, sIL-2 Erhöhungen und Hämophagozytose auf der anderen Seite weisen auf die HLH hin. Die genaue Differenzierung hat aber im Einklang mit den aktuellen HLH-Diagnosekriterien zu erfolgen.

Respiratorische Symptome zählen zu den ersten Anzeichen für die Entstehung der Post-SZT-HLH (38), die erfahrungsgemäß gehäuft nach Fludarabin-basierten Stammzelltransplantationen auftritt. (1)(39) Als risikoarm gilt hingegen der Einsatz von Tacrolimus zur GVHD-Prophylaxe und ein regelrechtes Anwachsen der Stammzellen im Knochenmark. (Engraftment) Die Therapie erfolgt analog zur normalen HLH und sollte prompt erfolgen, da die Gesamtüberlebensrate der „early-onset“ Post-SZT-HLH nach den ersten Wochen durchschnittlich von 59% auf 14% absinkt, wenn keine Remission der HLH erzielt werden kann.(32)

Koyama et al. empfahlen zwar den Post-SZT-HLH spezifischen Einsatz von niedrig dosiertem Etoposid, in einer neueren Studie von Asano et al. zeigten sich dadurch aber keine Verbesserungen des Outcomes. (35)(32)

4.3 Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine lebensbedrohliche Komplikation mit systemisch-entzündlichen Prozessen, die durch eine übermäßige Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten und Makrophagen hervorgerufen werden.(40) Es tritt bei Kindern und Erwachsenen mit Autoimmunerkrankungen auf und ist aufgrund seiner unscharfen Abgrenzung gegenüber der sekundären HLH für diese Arbeit von Bedeutung. Am häufigsten kommt das MAS in Verbindung mit systemischer juveniler rheumatischer Arthritis (sJRA), Lupus Erythematoses oder Mb. Still (bei Erwachsenen) vor.(24) Klinisch umfasst das MAS einschließlich Fieber, Hepatitis, Hepatosplenomegalie und intravasaler Koagulation dasselbe Spektrum von Symptomen wie die HLH. Auch die Hämophagozytose und die HLH-typischen Laborveränderungen (allen voran die Hyperferritinämie) sind für das MAS charakteristisch, obwohl sie initial weniger ausgeprägt sind.(41) Interessanterweise zeigt das MAS auch eine ähnliche genetische Prädisposition wie die primäre HLH. So haben MAS-Patient/-innen oftmals Mutationen am PRF1- oder UNC13D-Gen, die auch bei der F-HLH vorkommen. Analog dazu wurden funktionsbeeinträchtigte oder verminderte NK-Zellen und Perforin-Proteine sowie erhöhte sCD25 und sCD163 Werte beobachtet.(24)

Die Unterschiede zwischen dem MAS und der HLH liegen beim Ausbleiben der üblichen Arthritis-Zeichen im Detail:

- Das MAS führt zu starken Erhöhungen des C-reaktiven Proteins (CRP). Bei der HLH ist das meist nur bei einer seltenen bakteriellen Beteiligung der Fall.(41)
- Initial sind beim MAS nur moderate Pan- oder Bizytopenien zu beobachten, wohingegen der Ferritinwert stark erhöht ist.(41)
- Werden die Zytokine verglichen, ist das pro-inflammatorische IL- β bei dem MAS oft erhöht. Die Konzentrationen von TNF- α und IL-6 sind ebenfalls vergleichsweise hoch.(41)
- Im Gegensatz zur HLH weist das Knochenmark eine verminderte Erythropoese und einen „Links-Shift“ der Granulopoese auf.(41)

Therapie:

Bei MAS-Patienten/innen mit rheumatologischer Grunderkrankung sind Behandlungsstrategien mit starker Immunsuppression und hochdosierten intravenösen Immunglobulinen sehr effektiv. Ähnlich wie bei der HLH-Therapie konnten in den letzten Jahren auch vielversprechende Ergebnisse mit dem Einsatz von Biologika gegen die inflammatorischen Zytokine IL-1 und IL-6 erzielt werden.(42) Wenn es trotz der zusätzlichen Gabe von Steroiden und Cyclosporin A zu einer Verschlechterung der Klinik und/oder der Laborwerte kommt, ist die Therapie fallweise auszuweiten und der Etoposid-Einsatz, die Salvage-Therapie oder eine allfällige Stammzelltransplantation zu erwägen.(24)

5 Diagnostische Kriterien

Im Jahre 1991 präsentierte die „HLH Study Group of the Histiocyte Society“ die ersten Richtlinien zur Diagnose der HLH. Diese umfassten die häufigsten Auffälligkeiten in Klinik, Labor und Histopathologie.(11) Weil die HLH bei einem auffallend großen Teil der Patient/-innen atypisch verlief und/ oder Diagnosekriterien initial oft nicht erfüllt wurden, mussten die Diagnosekriterien aber 2007 überarbeitet und erweitert werden. Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, kamen zu Fieber, Splenomegalie, Zytopenie (mindestens 2/3 Zellreihen betreffend), Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie und Hämophagozytose die neuen Kriterien niedrige- oder fehlende NK-Zell-Aktivität, Hyperferritinämie und erhöhte CD25-Werte hinzu.(40)

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der HLH adaptiert nach den HLH-2004 Guidelines (40)

Die Diagnose der HLH kann gestellt werden, wenn zumindest A oder B zutrifft.

A. Bekannte familiäre HLH oder Feststellung einer molekularen Störung, die mit der HLH konform ist.

B. Fünf der folgenden diagnostischen Kriterien werden erfüllt.

- Fieber
- Splenomegalie
- Zytopenie in ≥ 2 von Zellreihen
 - » Hämoglobin $< 90\text{g/L}$ (bei Säuglingen < 4 Wochen: $< 100\text{g/L}$)
 - » Thrombozyten $< 100 \cdot 10^9/\text{L}$
 - » Neutrophile Granulozyten $< 1 \cdot 10^9/\text{l}$
- Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie
 - » nüchtern $\geq 3\text{ mmol/L}$ ($\geq 265\text{mg/dl}$)
 - » Fibrinogen $\leq 1,5\text{g/L}$
- Hämophagozytose in Knochenmark, Milz oder Lymphknoten
- NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar
- löslicher CD25-Wert erhöht (löslicher IL-2-Rezeptor) $> 2.400\text{ U/ml}$
- Ferritin erhöht $> 500\text{ }\mu\text{g/l}$

Kommentare:

- 1.) Wenn die Hämophagozytose zum Zeitpunkt der Präsentation nicht nachweisbar ist, sollte der Test wiederholt werden. Wenn das Ergebnis nicht schlüssig ist können Proben aus anderen Organsystemen hilfreich sein, ansonsten empfiehlt sich eine Serie von Knochenmarksaspirationen über einen längeren Zeitraum.
- 2.) Die Liquordiagnostik bietet zusätzliche Sicherheit für eine sichere Diagnosstellung (siehe neurologische Manifestation)
- 3.) Andere typische Auffälligkeiten in Labor und Klinik beinhalten: cerebrospinale Symptome, Lymphknotenvergrößerung, Ikterus, Ödeme, Ausschläge, veränderte Anzahl von Leberenzymen, Hypoproteinämie, Hyponatriämie, VLDL \uparrow , HDL \downarrow

5.1 Vorgehensweise in der Diagnostik

Die Diagnosestellung der HLH stellt wegen der variablen Präsentation, der unspezifischen Symptome und dem seltenen Auftreten den ersten und schwierigsten Schritt zur erfolgreichen Behandlung dar. In Abbildung 2 werden die diagnostischen Leitlinien der HLH von den ersten Zeichen bis zur Differenzierung zwischen der primären und sekundären Form dargestellt.

Die minimalen Anforderungen zur Diagnosestellung beinhalten neben der klinischen Untersuchung das gesamte Blutbild, den Gerinnungsstatus, Leber-Transaminasen, Bilirubin-, Triglycerid-, Ferritin- und Fibrinogenwerte. Bei Verdachtserhärtung sollten anschließend Knochenmarks- und Lumbalpunktionen an einer erfahrenen hämato-/onkologischen Einrichtung durchgeführt werden. Bei negativen Ergebnissen sind diese Untersuchungen zu wiederholen.(41)

Gleichzeitig müssen die sCD-25-Expression und die NK-Zell-Funktion als äußerst wichtige Parameter (siehe unten) frühzeitig erhoben werden, da deren Auswertung spezieller Labortechnik und erhöhtem Zeitaufwand bedarf.(24) Bei fortschreitender Progredienz und positiven Untersuchungsbefunden ist dann anhand der oben angeführten Kriterien die Diagnose zu stellen und ohne weitere Verzögerung mit der Therapie zu beginnen. Bei gesicherter hämato-/onkologischer Grunderkrankung ist zu diesem Zeitpunkt keine weitere Abklärung möglicher anderer HLH-Ursachen nötig. Bei initialer Präsentation der HLH ohne Grunderkrankung müssten hingegen zunächst primäre Formen von der erworbenen Form abgegrenzt werden, um im Falle einer primären Form eine mögliche Stammzelltransplantation frühestmöglich vorzubereiten.(43)

Zusammengefasst erfolgt die komplexe diagnostische Aufarbeitung der angeborenen Form mittels Durchflusszytometrie, Feststellung einer dauerhaft niedrigen NK-Zell-Funktion und der Mutationsanalyse in speziellen Referenzzentren.(43)

Diagnostische Leitlinien der HLH

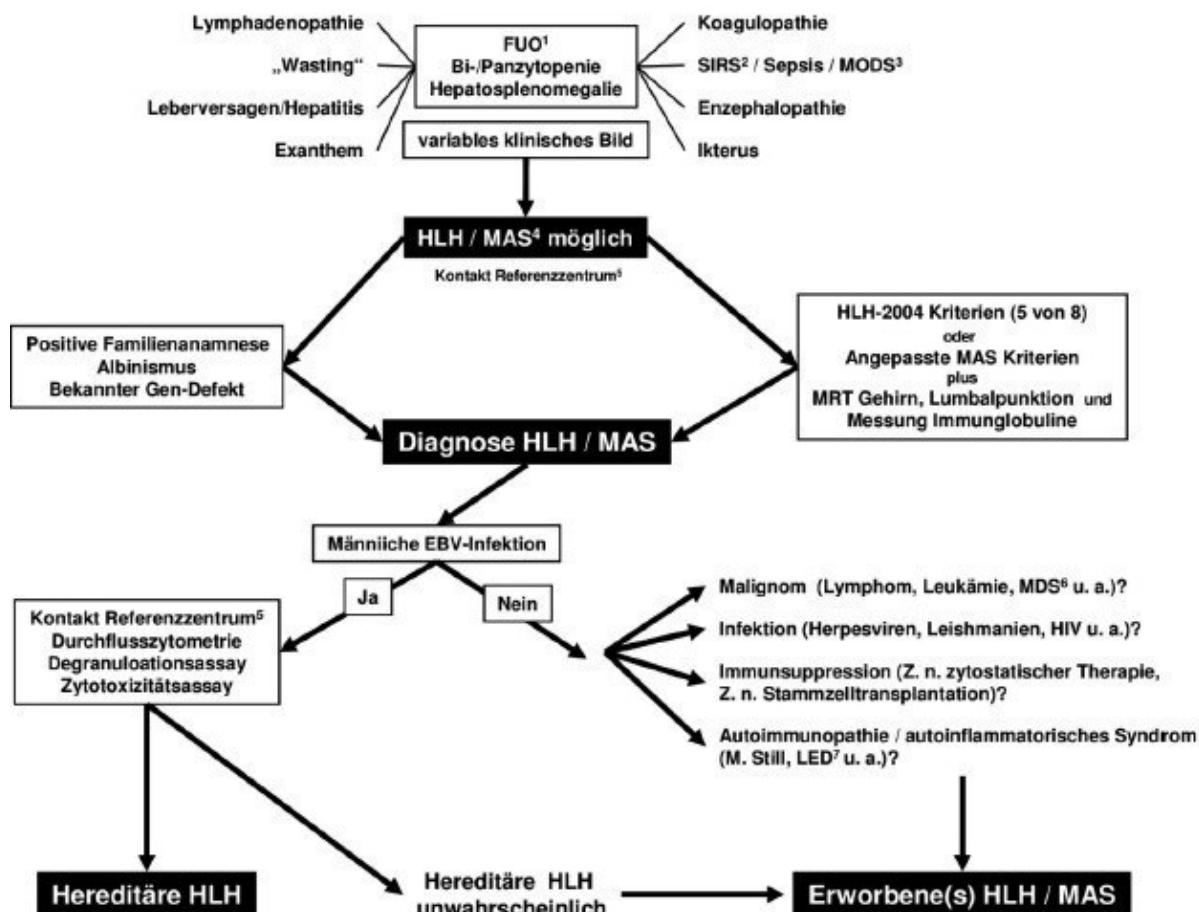


Abbildung 2: Diagnostische Leitlinien der HLH nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. (43) Legende: ¹FUO-Fieber unklarer Genese; ²SIRS-Systemisch-Inflammatorisches Response Syndrom; ³MODS-multiples Organversagen(Multiple Organ Dysfunction Syndrome); ⁴MAS-Makrophagenaktivierungssyndrom; ⁶MDS-Myelodysplastisches Syndrom.

Parallel dazu wird in jedem Fall mit der Suche nach Erregern begonnen, da diese den häufigsten Trigger einer HLH darstellen. Das standardmäßige Screening sollte dabei zumindest folgende Erreger umfassen: EBV, Leishmanien, Parvovirus B19, Adenoviren, Varizella-Zoster-Viren, CMV und andere Herpes-Viren.(9)

5.2 Klinische Präsentation

Die Kardinalsymptome der HLH sind prolongiertes Fieber - welches sich durch Antibiotikagabe nicht bessert - und Hepatomegalie. Das Fieber kann auch von einer respiratorischen oder gastrointestinalen Infektion begleitet werden. Außerdem kommt es zu Lymphadenopathien, Ödemen, Ikterus oder einer Rash-Symptomatik. Neurologische Zeichen wie Krämpfe, Opisthotonus oder Lähmungen der Hirnnerven zeigen sich in bis zu einem Drittel der Fälle.(41)

5.2.1 Fieber

Fieber unklarer Genese tritt vor allem in der Pädiatrie relativ häufig auf. Wenn es aber keinem spezifischen Tagesverlauf folgt, gemeinsam mit Panzytopenie auftritt und sich zusätzlich therapieresistent gegenüber antibiotischer Therapie zeigt, sollten Ärzte/-innen grundsätzlich an die Evaluation einer HLH denken und im weiteren Schritt Ferritin- und sIL-2R-Werte erheben, um den Verdacht einer HLH eventuell zu erhärten.(2) Zurückzuführen ist das Fieber, welches zum Zeitpunkt der Diagnose fast immer vorhanden ist, auf die gesteigerte Ausschüttung verschiedener Zytokine im Blut.(41)

5.2.2 Hämatologische Zeichen

Zytopenien können wahrscheinlich auf die hohen Konzentrationen von TNF- α und INF- γ und deren myelosuppressiven Effekt zurückgeführt werden.(41) Die meisten Autoren/-innen gehen nämlich davon aus, dass die Hämophagozytose selbst nur eine unwesentliche Rolle bei der Entwicklung der Zytopenie spielt. (2)(3)(24)(44) Sie wird neben der HLH auch bei viel häufigeren Ereignissen wie Bluttransfusionen, Infektionen, Knochenmarksaplasien, Autoimmun-erkrankungen, myeloproliferativen Prozessen oder Hämolysen hervorgerufen. Obwohl die Hämophagozytose im Knochenmark also klar mit der HLH assoziiert werden kann, sollte ihre Anwesenheit oder

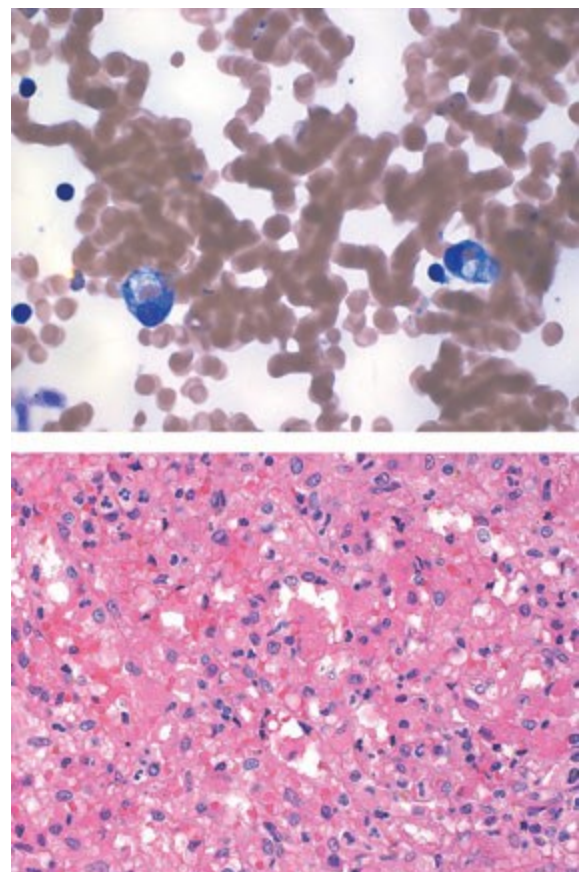


Abbildung 3: (oben) Zeichen der Hämophagozytose in einem Knochenmarkspirat (Vergr. 91000-fach); unten: Histopathologisches Präparat der Milz mit ausgeprägter histiozytärer Infiltration und Hämophagozytose (Vergr. 9400-fach) (2)

Abwesenheit alleine niemals zur Diagnosesicherung oder deren Ausschluss herangezogen werden.(2)

Gemeinsam sind die Anämie und Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der HLH Präsentation in über 80% der Fälle zu messen. Während es bei der Ausbildung einer Thrombozytopenie, zu petechialen Einblutungen und vermehrter Hämatomneigung kommen kann, führt die Anämie meistens zu Blässe, Konzentrationsschwäche und/oder Leistungsminderung.(24) Außerdem kommt es durch die lymphozytäre Infiltration der Milz und der Lymphknoten zur Entwicklung einer Splenomegalie und Lymphadenopathie, wobei die Vergrößerung der Milz die Zytopenie weiter forcieren kann.(3) Dies sind zwei Symptome, die aufgrund ihrer Häufigkeit auch Teil der diagnostischen Kriterien geworden sind.

5.2.3 Hepatische Manifestation und Koagulopathie

In über 50% der Fälle kommt es zu einer hepatischen Manifestation, die sich klinisch vor allem als Hepatomegalie und/oder Ikterus durch hepatische Cholestase äußert. Durch lymphozytäre Infiltration kann es dabei bis zum Vollbild einer chronischen Hepatitis mit Fibrose der Periportalfelder kommen.(3) Aus diesem Grund sollte die HLH gerade bei akutem Leberversagen als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, besonders wenn in der Biopsie lymphozytäre Infiltrate beobachtet werden.(2) Jordan & Filipovich schrieben in ihrer Arbeit über neue Therapiefortschritte bei der Stammzelltransplantation, dass eine weitere hepatische Komplikation, die lebensbedrohliche Hepatische Verschlusskrankheit der Lebervenen (Veno-occlusive-disease) mit Hepatomegalie, Ikterus und Aszites(45) bei HLH Patient/-innen spontan entstehen kann oder nach einer HSZT mit einer Wahrscheinlichkeit von 18-28% auftritt.(2) Weiters zeigten Palazzi et al. in einer retrospektiven Studie mit 19 Patient/-innen, dass beinahe 95% aller beobachteten Kinder im Rahmen der HLH Zeichen einer Disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) entwickelten.(46) Von großer prognostischer Bedeutung ist die DIG dann, wenn bereits eine Thrombozytopenie, eine Thrombozytenfunktionsstörung oder Leberversagen vorliegt, da die Gefahr für gastrointestinale und zentrale Blutungen damit beträchtlich steigt.(2)

5.2.4 Neurologische Manifestation

In einer groß angelegten Studie von Horne et al. wurden 193 HLH Patient/-innen (Alter < 15 Jahre) aus 25 Ländern auf die Häufigkeit und das Spektrum einer neurologischen Beteiligung zum Zeitpunkt der HLH-Diagnose untersucht. (Abbildung 4)

Zusätzlich wurden die Ergebnisse in Korrelation mit der erfolgten Liquordiagnostik gestellt und gaben so Aufschluss über den Zusammenhang zwischen positivem Liquorbefund und der Notwendigkeit einer intrathekalen Therapie. Bei 37% der beobachteten Patient/-innen traten neurologische Auffälligkeiten wie Krämpfe (33%); erhöhte Reizbarkeit (34%); Nackensteifigkeit, Papillenödeme, vorgewölbte Fontanelle und/oder Opisthotonus als Zeichen einer Meningitis (24%); Bewusstseinstörung (11%); Hirnnervenausfälle (8,3%); Ataxie (5,5%), Spastik (1,4%) und/oder Hemiparese (1,4%) auf. Insgesamt war der Liquorbefund bei 101 (52%) Patient/-innen initial positiv (erhöhte Zellzahl und/oder erhöhter Proteingehalt im Liquor) aber nur rund die Hälfte (50 zu 51) derer hatte auch feststellbare neurologische Symptome. 21 Patient/-innen (10%) hatten hingegen normale CSF-Werte (Cerebrospinale Flüssigkeit) aber wiesen neurologische Symptome auf. Das bedeutet, dass ein negativer Liquorbefund eine neurologische Beteiligung nicht ausschließt und ein positiver Befund sich nicht immer klinisch manifestiert. Die 3-Jahres-Überlebensrate sank von 63% bei Patient/-innen mit unauffälliger CSF und keinen neurologischen Auffälligkeiten auf 44% bei Patient/-innen mit positiver CSF und Symptomen.(47) All diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit einer strikten Abklärung aller HLH Patient/-innen auf das Vorliegen einer ZNS Manifestation und weil die Werte initial oftmals negativ sind, empfiehlt das HLH-2004-Protokoll bei Kindern alle 4 Wochen eine CSF-Analyse durchzuführen. Weiters ist eine CSF-Analyse gemeinsam mit einem Hirn-MRT zum Zeitpunkt der Erstmanifestation oder der Reaktivierung der ZNS-Symptome durchzuführen. Bei der Liquordiagnostik sollten zumindest der Proteingehalt und die Gesamtzellanzahl bestimmt werden.(16)

Eine mögliche Ursache für die neurologische Beteiligung sieht Pachlopnik-Schmid in der zentralen lymphozytären Infiltration (evtl. auch durch Makrophagen), die wegen der Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke durch TNF- α und verschiedener anderer Zytokine erleichtert wird. Als Folge kommt es neben den oben beschriebenen Symptomen zur Sekretion von antidiuretischem Hormon, was zu einem Absinken des Na⁺ im Blut führt und die Krampfschwelle herabsetzt.(3)

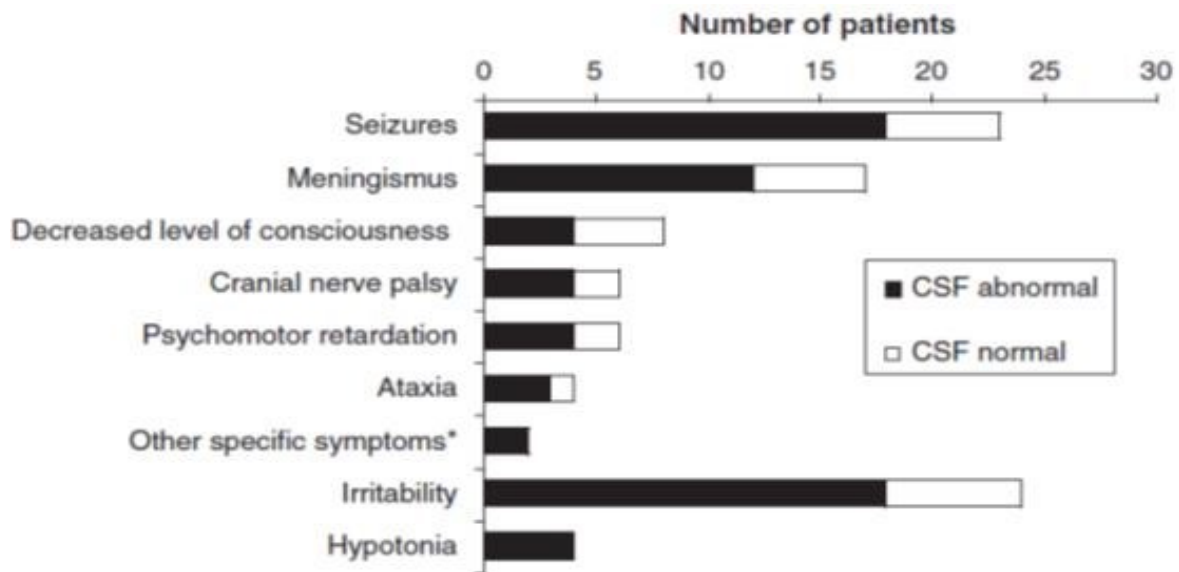


Abbildung 4: Neurologische Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose bei 193 Patienten/-innen und deren Korrelation zu den CSF-Werten; * Hemiparese (n=1) und Spastik (n=1); Trottestam; Horne, et al.(47)

5.2.5 Dermatologische Manifestation

Obwohl die klinischen Merkmale der Haut relativ unspezifisch sind, kann das Bewusstsein über die verschiedenen Arten von dermatologischen Präsentationen bei der Erstdiagnose hilfreich sein. Außerdem können rezidivierende Hautmanifestationen bei Patient/-innen nach einer Chemotherapie, das Wiederauftreten der HLH ankündigen.(48) Pachlopnik-Schmid schreibt, dass in 10-25% der Fälle flüchtige und unspezifische Hautausschläge auftreten. Meist handelt es sich dabei um Erytheme oder Purpura. Bei schweren Formen kann es aber auch zur Bildung von Ödemen und Aszites kommen, welche vorwiegend auf die Hypalbuminämie, die erhöhte kapilläre Permeabilität und/oder auf die Kardiomyopathie zurückzuführen sind.(3) In der Arbeit von Morrell et al. reicht die Rate der dermatologischen Manifestationen von 6-65%.(48) Bei anhaltenden Hautveränderungen ist es wichtig die HLH von anderen systemischen Erkrankungen wie der extramedullären Hämatopoese, der Langer-Hans-Zell Histiozytose oder der Leukaemia cutis abzugrenzen. (48)

5.2.6 Kardiovaskuläre Symptome

Jana Pachlopnik Schmid nimmt an, dass die Herzinsuffizienz - wie sie bei bei schweren Formen des Hämophagozytose-Syndroms beschrieben wurde - möglicherweise auf den negativen Effekt von $TNF-\alpha$ und $IFN-\gamma$ auf die myokardiale Funktion einerseits und auf eine durch das Kapillarleck bedingte Hypovolämie andererseits, zurückzuführen sei.(3)

5.2.7 Pulmonale Symptome

Pleuraergüsse oder Lungenödeme können im Rahmen der HLH vorkommen. Manchmal sind radiologisch auch interstitielle Verschattungsmuster vorhanden. Bei schweren Formen ist ein Akutes-respiratorisches-Distress-Syndrom (ARDS) möglich. Der pulmonale Befall bei der Hämophagozytose wird wahrscheinlich in seiner Häufigkeit unterschätzt; dies könnte zumindest die nicht selten vorkommenden pulmonalen Komplikationen (insbesondere die pulmonale Hypertonie) bei Patienten/-innen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation erklären.(3)

5.2.8 Gastrointestinale Symptome

Zu Beginn des Hämophagozytotischen Syndroms wird oftmals über Symptome wie Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit und/oder Emesis berichtet, die eher eine Erkrankung gastrointestinalen Ursprunges vermuten lassen.(3)

5.3 Labordiagnostik

Die ausgeprägte Hyperferritinämie - als Hauptmerkmal -, Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie, Panzytopenie, eingeschränkte NK-Zell-Funktion und erhöhte Mengen von sCD25 finden sich aufgrund ihres charakteristischen Auftretens im Rahmen der HLH auch in den diagnostischen Kriterien wieder. Zusätzlich kommt es als Zeichen einer hepatischen Beteiligung zum Anstieg der Leber-Transaminasen, des Bilirubins und der Laktat-Dehydrogenase (LDH).(41)

Panzytopenie:

Typische Veränderungen im Blutbild beinhalten anfangs vor allem die Anämie und Thrombozytopenie. Eine Neutropenie hingegen ist nur in der Hälfte der Fälle initial vorhanden.(41)

CD25:

1989 stellten Komp et al. fest, dass CD25, die α -Kette des IL-2 Rezeptors, einen hervorragenden Marker für die Aktivität der HLH darstellt, weil es im Rahmen des Schubes für gewöhnlich erhöht ist.(49) Obwohl der Wert auch im Rahmen von

inflammatorischen Geschehen ansteigen kann, werden derart hohe Level des sIL-2R α außerhalb der HLH kaum gemessen.(2)

Triglyzeride:

Große Mengen von TNF- α senken die Lipoprotein-Lipase Aktivität, was zu einem Anstieg der Triglyzeride (TG) führt.(41) In einer retrospektiven Studie aus Japan zeigten von 28 Patient/-innen mit sekundärer HLH zum Zeitpunkt der Diagnose 68% der untersuchten Patient/-innen einen erhöhten TG Wert. (über 242 mg/ dl) Außerdem sank der Wert auch im Rahmen der Therapie durchschnittlich von 297 auf 136. (p=0.0001) Dieselbe Studie zeigte auch, dass Splenomegalie und erhöhte Ferritin-Werte typischerweise in Verbindung mit erhöhten TG-Werten vorkommen.(50)

Ferritin:

Mit der Nahrung aufgenommenes Eisen (Fe²⁺) wird vorwiegend durch den Darm absorbiert und als Fe³⁺ an Transferrin gebunden zur Leber transportiert. Weil größere Mengen von freiem Eisen jedoch zytotoxisch wirken, nehmen Hepatozyten überschüssige Tf-Fe³⁺ Komplexe auf und speichern das Eisen an Ferritin gebunden ab.(51) Neben seiner Fähigkeit zur Eisenspeicherung spielt Ferritin auch eine Rolle bei Infektionen und Traumata. Als sogenanntes Akut-Phase-Protein verhindert es, nach Zytokin-vermittelter Ausschüttung (u.a. IL-1, IL-6 und TNF- α), die Ausbreitung der Entzündung und unterstützt das Immunsystem durch das Absenken des vorhandenen Plasma-Eisen-Spiegels. Mit der HLH konnte das Protein in Zusammenhang gebracht werden als in der HLH-94 Studie bei einem Großteil der Kinder (Sensitivität: 84%) Ferritin Werte über 500 μ g/L gemessen wurden.(40) Als Folge wurde es neben CD25 und der NK-Zell-Aktivität in die HLH-2004 Guidelines aufgenommen, wobei in einer Studie von Allen et al. gezeigt werden konnte, dass die Hyperferritinämie wohl den wichtigsten diagnostischen Parameter darstellt. In der retrospektiv angelegten Studie aus dem Jahr 2007 konnte anhand von 30.420 stationär aufgenommenen Kindern (Beobachtungszeitraum: 2003-2005, Abbildungen 5 und 6) eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 96% für die Diagnose der HLH bei einem Ferritin-Wert von über 10.000 μ g/L ermittelt werden. Das diagnostische Limit von 500 μ g/L erreichten all jene 10 Kinder, die eine HLH entwickelten. (100% Sensitivität) Erstaunlicherweise entfielen Ferritin-Werte über

10.000µg/L gleich häufig (n=10) auf die Kategorie „unbekannte Erkrankung“, wobei nur zwei dieser Patient/-innen auf eine mögliche HLH untersucht wurden.(52)

Die Verteilung der Ferritin-Werte anhand verschiedener Krankheitskategorien:

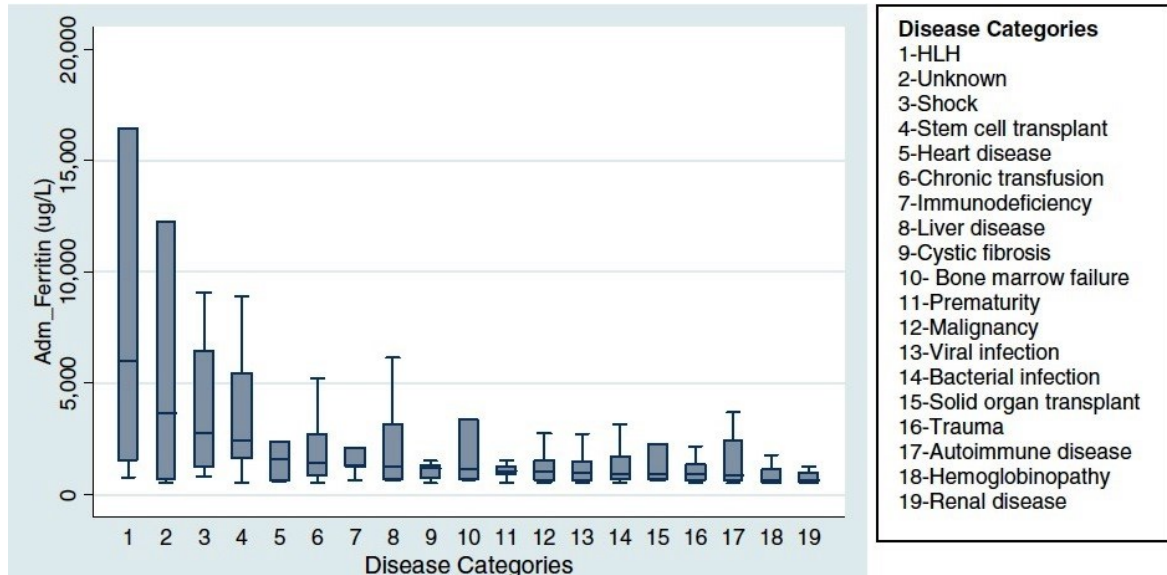


Abbildung 5: Ferritinwerte zum frühesten gemessenen Zeitpunkt nach der Aufnahme. (Adm_Ferritin) Die Linien spiegeln die Reichweite der gemessenen Werte wieder. Die schattierten Flächen repräsentieren die Werte von der 25.-75. Perzentile. Die Linien innerhalb der Flächen stehen für den jeweiligen Medianwert. Die erhobenen Krankheitskategorien finden sich in der rechten Box wieder.(52)

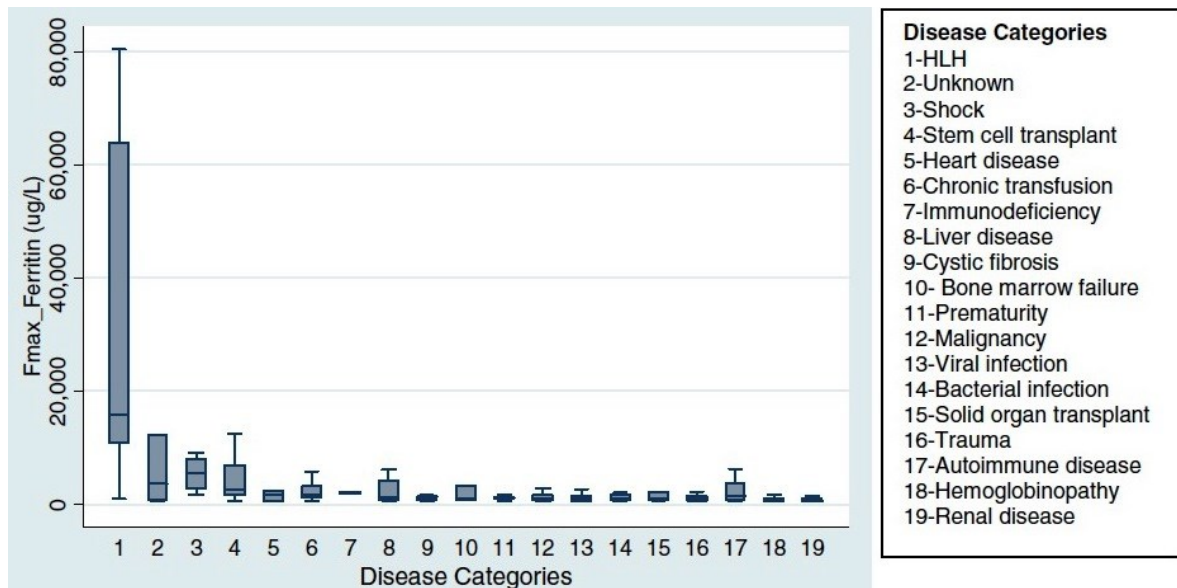


Abbildung 6: Maximale Ferritinwerte während der Dauer der Studie (Fmax-Ferritin) Die Linien spiegeln die Reichweite der gemessenen Werte wieder. Die schattierten Flächen repräsentieren die Werte von der 25.-75. Perzentile. Die Linien innerhalb der Flächen stehen für den jeweiligen Medianwert. Die erhobenen Krankheitskategorien finden sich in der rechten Box wieder.(52)

Fibrinogen:

Die übermäßige Aktivität der Makrophagen führt zu einer erhöhten Sekretion von Plasminogen-Aktivator, wodurch die Plasmin-Konzentration ansteigt. Dieses spaltet in weiterer Folge Fibrinogen in Fibrinspaltprodukte und führt zur Hypofibrinogenämie.(41)

NK-Zell-Aktivität:

Verschiedene funktionelle und numerische Störungen der natürlichen Killerzellen wurden im Rahmen der HLH beobachtet. Die zytotoxische Aktivität und somit Funktion kann durch einen zytotoxischen Test gemessen werden, bei dem man mittels Durchflusszytometrie beobachtet wie viele K562-Zellen durch die NK-Zellen zerstört werden. Die Unterscheidung zwischen herabgesetzter Funktion und Quantität kann nämlich in der Diagnosefindung richtungsweisend sein.(14) So ist die NK-Zellfunktion zu Beginn der Krankheit meistens herabgesetzt, während sich die Zahl der im Blut zirkulierenden NK-Zellen nicht verändert.(2) Eine ausgeprägte virale Infektion im Rahmen eines VAHS lässt die NK Zellzahl bereits initial deutlich absinken. Im Stadium der Remission einer S-HLH sollten die Anzahl und die Funktion der NK-Zellen dann wieder auf den normalen Ausgangswert zurückkehren. Ist das nicht der Fall und bleibt die Zellfunktion permanent herabgesetzt, deutet dies auf das Vorhandensein einer primären HLH hin.(14)

5.4 Histologische Zeichen

Durch den wissenschaftlichen Fortschritt hat die histologische Beurteilung ihre größte HLH-bezogene Relevanz heutzutage nicht mehr bei der Feststellung der Todesursache, sondern als wichtiges Werkzeug zur Diagnosefindung. Die diffuse Infiltration durch nicht-maligne Lymphozyten und Makrophagen, als pathohistologisches Hauptmerkmal, betrifft vor allem Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und das zentrale Nervensystem, wird aber nahezu in allen Organsystemen nachgewiesen. Meistens ist zudem eine gesteigerte Phagozytose eigener Blutzellenbestandteile nachzuweisen (Hämophagozytose), die aber nicht obligat vorhanden ist. Ein anderes charakteristisches Merkmal ist die Atrophie von lymphatischem Gewebe, selbst ohne vorhergehende Therapie.(53) In Abbildung 7 sind aktivierte Makrophagen zu sehen, die ausgeprägte hämophagozytotische Aktivitäten an verschiedenen Zellreihen aufweisen.

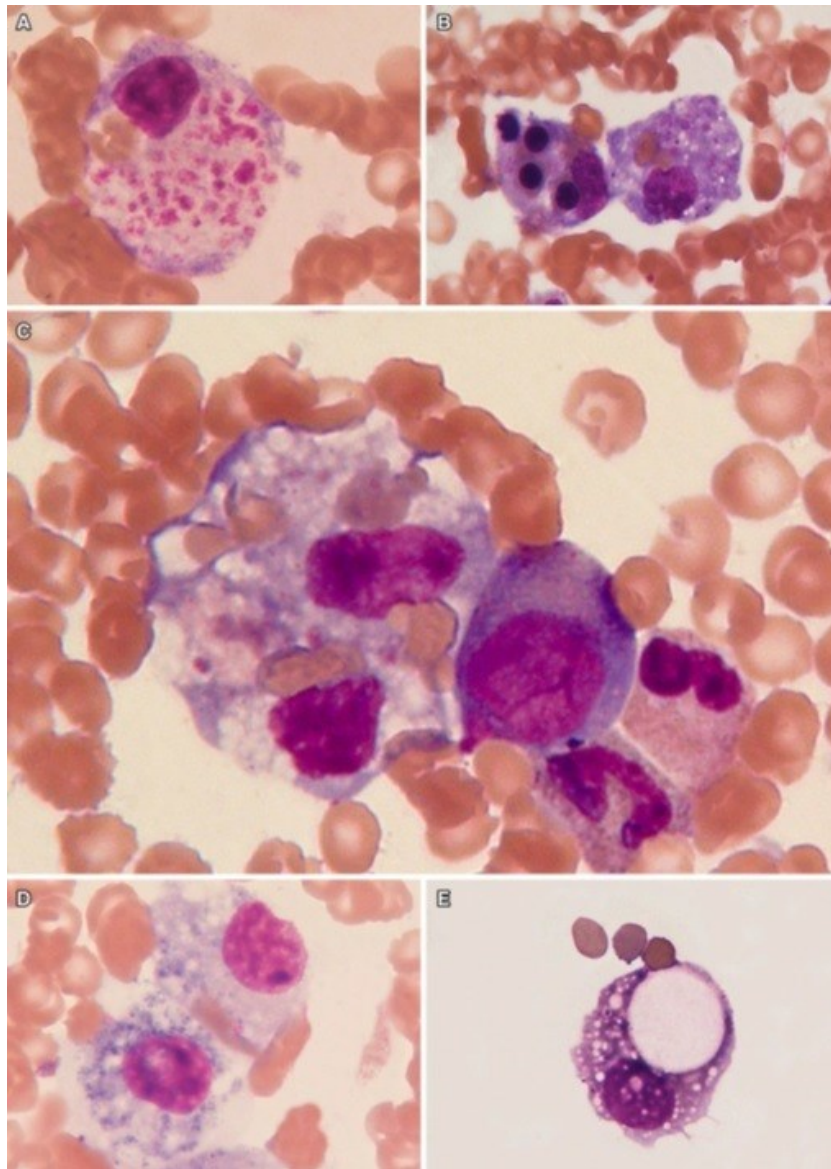


Abbildung 7: Aktiver Hämophagozytoseprozess im Knochenmark (A-D) und der cerebrospinalen Flüssigkeit (E) im Rahmen der HLH.(14)

5.5 Radiologische Auffälligkeiten

Radiologische Veränderungen durch die HLH überlappen sich vor allem mit jenen von Infektionen, Entzündungen, Traumata und Tumoren und geben sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei Verlaufskontrollen wichtige Hinweise über den Grad der Krankheit und die Beteiligung verschiedener Organsysteme. In Röntgen- oder Computertomographie-Aufnahmen (CT) des Thorax finden sich bei über 2/3 der Patienten/-innen unspezifische Veränderungen wie Atelektasen (25%), interstitielle

Trübungen (28%), Verschattungen, Pleuraergüsse, Lungenödeme mit alveolärer Verdichtung oder Lymphknotenschwellungen. Krankhafte Veränderungen der Bauchorgane werden mittels Ultraschall, MRT (Magnetresonanztomographie) oder CT dargestellt und umfassen Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie oder Aszites. Für die Untersuchung des Gehirns und zur Abklärung neurologischer Symptome kommen MRT- oder CT-Untersuchungen zum Einsatz und zeigen (wie in Abb.8 zu sehen) unspezifische Anomalien der weißen Substanz, zerebrale Volumensminderung, parenchymatöse Blutungen, hämorrhagische Infarkte, Sinusvenen-Thrombosen, parenchymatöse Kalzifikationen und/oder Erweiterungen der Liquor Räume.(54)

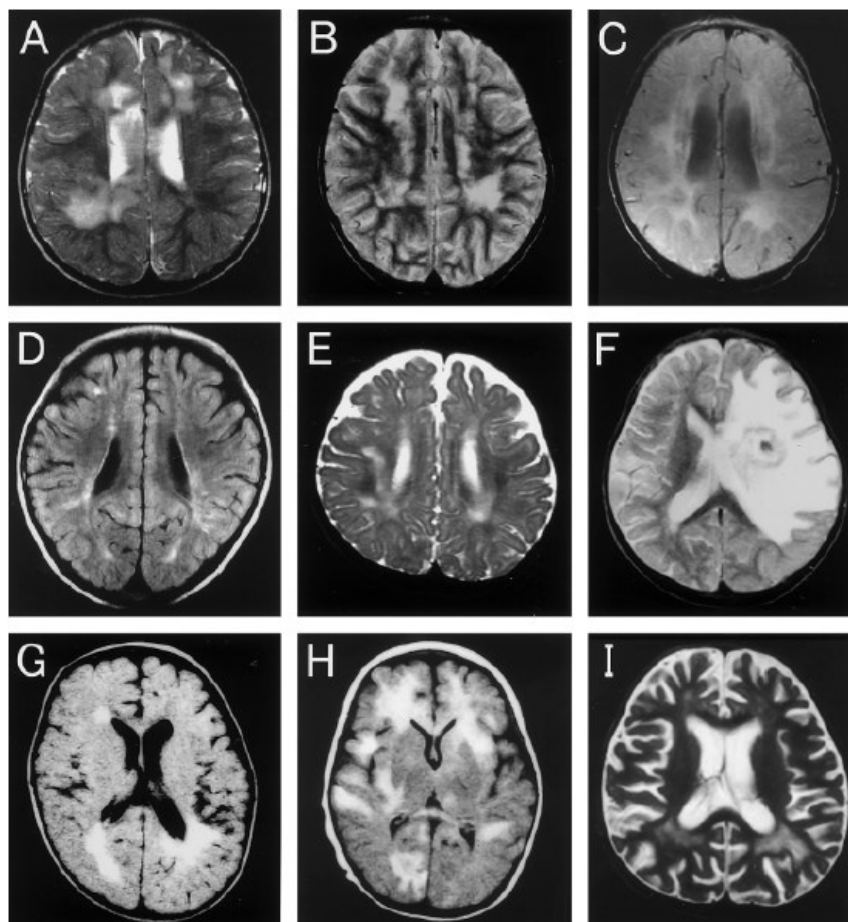


Abbildung 8: Typische fleckige weiße Veränderungen bei HLH-Patienten; A,B,E,F ,I: T2-Gewichtung / C,D,H: FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery).(55)

5.6 Differentialdiagnosen

Verschiedene Krankheiten können dem klinischen Bild der HLH ähneln. Die wichtigsten Differentialdiagnosen stellen Infektionen dar, wobei sich diese meistens im Ausmaß der Symptomatik und der Progression der Erkrankung von der HLH unterscheiden. Zusätzlich weichen die charakteristischen Laborwerte deutlich von jenen einer normalen Infektion ab. Zwar ist der Ferritinwert bei Infektionen oftmals erhöht, steigt aber selten über einen Wert von 200µg/l.(56)

Hepatosplenomegalie, Fieber und deutliche Blutbildveränderungen, wie sie bei der HLH gesehen werden, können ebenfalls Zeichen einer akuten Leukämie sein und können mittels Knochenmarksuntersuchung zugeordnet werden. Auch die Langerhans-Zell-Histiozytose zeigt ähnliche Veränderungen, lässt sich aber durch typische Knochenläsionen und Hauteffloreszenzen von der HLH abgrenzen.(41)

HLH-typische Zeichen wie prolongiertes Fieber, Lymphknoten-Schwellungen und Organomegalie kommen weiters beim großzelligen anaplastischen Lymphom (ALCL) vor. Vor allem in der lymphohistiozytären Form, bei der es zur Infiltration durch gutartige Makrophagen und anaplastische großzellige Lymphozyten kommt, ist die Unterscheidung schwierig.(41) Hier sei ein Fallbericht aus dem LKH Graz beispielhaft erwähnt, bei dem sich eine erstdiagnostizierte Infekt-assoziierte HLH im späteren Verlauf der Abklärung als anaplastisches großzelliges Lymphom mit sekundärer Malignitäts-assoziiierter HLH herausstellte.(20)

6 Therapie

6.1 Behandlungsziele

Eine gezielte Behandlung der HLH ist zu Beginn der Krankheit kaum möglich, weil umfassende Informationen über die zugrunde liegende Ursache und den möglichen Trigger benötigt werden. Das vorrangige Ziel besteht deshalb zu Beginn darin, den lebensbedrohlichen Zustand der überschießenden Immunreaktion und die schädigenden Folgen der Hyperzytokinämie mittels Immunsuppressiva zu unterdrücken.(41) Am effektivsten kann diese starke Entzündungsreaktion mit Kortikosteroiden behandelt werden, da sie zytotoxisch auf Lymphozyten wirken, die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen verhindern (57) und die Produktion von CD95-Liganden sowie die Differenzierung von dendritischen Zellen hemmen.(58) Hierfür wird Dexamethason eingesetzt, weil es die Blut-Hirn-Schranke besser durchdringt als beispielsweise Prednisolon und somit einer möglichen ZNS Beteiligung gezielter entgegenwirkt.(40) Etoposide (Glycosid des Epidophyllotoxin, Abk.: VP16) werden als effektive Zytostatika eingesetzt, sie hemmen die Topoisomerase II aktivierter Lymphozyten und führen so zu einem vorzeitigen Zelltod.(41)

Der Einsatz von Cyclosporin A (CSA), als Calcineurin-Inhibitor, ebenfalls ein Immunsuppressivum, fördert vor allem die Aufrechterhaltung der Remission und wird neben der HLH bei der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen und des MAS eingesetzt.(56) Die initiale Immunsuppression durch die oben genannten Medikamente ist zwar überlebenswichtig, jedoch begünstigt die Unterdrückung des möglicherweise durch die Grunderkrankung bereits geschwächten Immunsystems der Ausbreitung eines HLH-assoziierten Erregers.(13)

Daher lautet das zweite Ziel die pathogenen und Antigen-präsentierenden Zellen und gegebenenfalls die HLH-induzierenden Erreger, welche für eine anhaltende Stimulation der ineffektiven zytotoxischen Aktivität verantwortlich sind, zu entfernen.(41)

Bei jeder primären und reaktivierten bzw. refraktären HLH lautet das dritte Behandlungsziel, das defekte Immunsystem mittels Stammzellentransplantation durch ein funktionierendes zu ersetzen.(41)

6.2 Therapieplan

Kinder, welche unter einer HLH leiden, haben ein derartig breites Spektrum an zugrunde liegenden Auslösern, dass ein einheitliches Behandlungsprotokoll nicht allen Patient/-innen gerecht werden kann. Die Grunderkrankung, das Alter des/r Patienten/-in, das Vorhandensein von familiärer HLH, der Nachweis von Infektionen, aber vor allem der körperliche Zustand zum Zeitpunkt der Diagnose, sollten bei der Planung der Therapie berücksichtigt werden.(56) Für die sekundäre HLH gilt im Allgemeinen, dass es bei stabilen Patient/-innen mit milder Symptomatik ausreicht den HLH-auslösenden Trigger mit einer spezifischen Therapie und der fallweisen Beigabe von Kortikosteroiden zu behandeln und anschließend die HLH typischen Veränderungen engmaschig zu beobachten.(24) Obwohl es sich oft als insuffizient erweist, kann versucht werden eine EBV-assoziierte HLH mittels Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20, welches vor allem auf B-Lymphozyten - also dem Hauptziel des EBV - exprimiert wird, zu kontrollieren. Auch in Fällen von CMV-Infektionen kann eine gezielte antivirale Therapie ausreichen oder die immunsuppressive Therapie sinnvoll ergänzen, um die überschießende Immunreaktion einzudämmen.(56)(24)

In den meisten Fällen ist es aber durch den Grad der Symptomatik notwendig, unmittelbar nach der Diagnose, mit der Initialtherapie des HLH-2004 Behandlungsprotokolls zu starten, während die zugrunde liegende Ursache noch untersucht wird.

Insbesondere in Erwartung einer Autoimmunerkrankung oder malignen Erkrankung, die zu einer reaktiven HLH führt, wird analog zur F-HLH unverzüglich mit der Initialtherapie begonnen.(24) Tritt die reaktive HLH im Rahmen einer Chemotherapie auf, muss zunächst abgewogen werden, diese zu unterbrechen und eine Kombination aus antiinfektiven Medikamenten, Kortikosteroiden und/oder Etoposid einzusetzen.(9)

Die verschiedenen Behandlungsstrategien nach dem Aufkommen des klinischen Verdachts auf eine HLH werden in der folgenden Grafik von Michael B. Jordan et al veranschaulicht.(24)

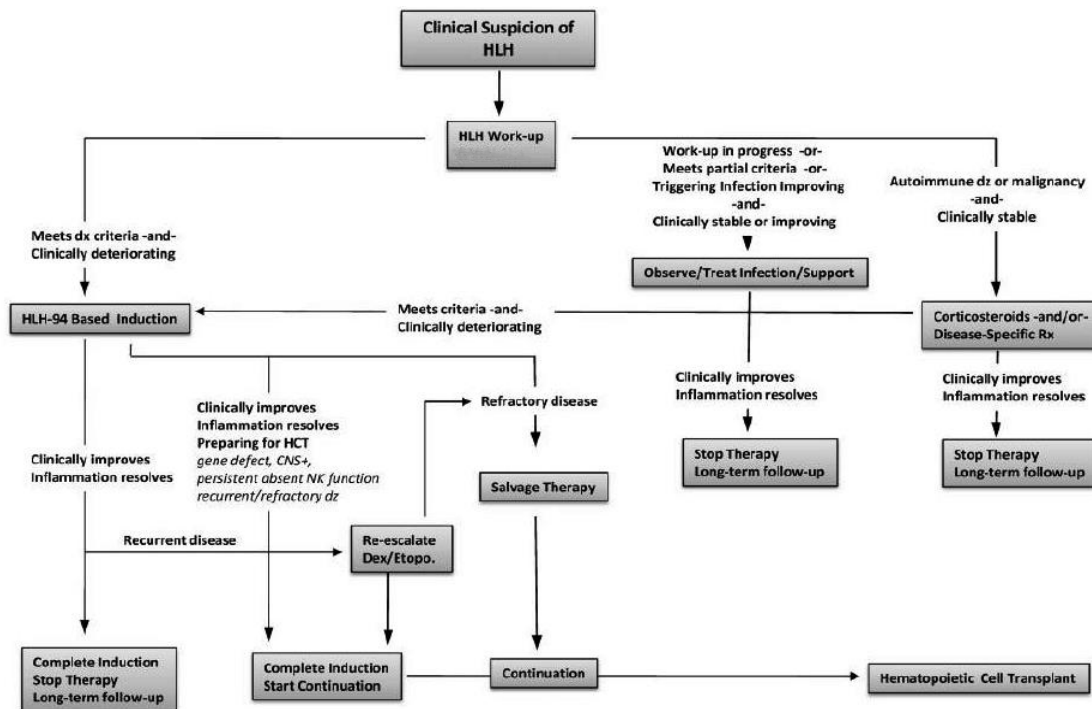


Abbildung 9: Behandlungsstrategien der HLH vom klinischen Verdacht bis zur HSZT. (24)

Das „HLH Work-up“ wird den diagnostischen Kriterien aus Tabelle 3 entsprechend durchgeführt. Alle Patient/-innen, welche die Kriterien erfüllen und sich klinisch verschlechtern oder instabil sind, beginnen mit der Induktionstherapie basierend auf dem HLH-Protokoll. Bei Patient/-innen mit dem Verdacht auf eine Malignität oder Autoimmunerkrankung, welche die Kriterien nicht zur Gänze erfüllen und sich von einer Infektion erholen oder klinisch stabil sind, kann unter engmaschiger Kontrolle der Parameter vorerst vom Beginn der HLH-Therapie abgesehen werden.(24)

6.2.1 Initialtherapie

Die Initial- oder Induktionstherapie entspricht den ersten acht Wochen des HLH-2004-Behandlungsprotokolls. Dexamethason und Etoposid werden dabei in langsam abnehmender und Cyclosporin A in gleichbleibender Dosierung verabreicht (siehe Abb.10). Außerdem sollte bereits zu Beginn des Induktionsblockes die HLA-Typisierung erfolgen, um eine eventuelle HSZT zu einem späteren Zeitpunkt nicht hinauszuzögern.(40) Nach Beginn der Therapie muss der/die Patient/-in engmaschig und mit ausreichender Monitorisierung auf Zeichen klinischer Veränderungen und möglicher Komplikationen überwacht werden.

Als besonders häufig und gefährlich werden ZNS-Beteiligungen eingestuft (siehe Kap.5.2.4), daher sollte bei allen Patienten/-innen eine umfassende neurologische Untersuchung, welche eine Lumbalpunktion (Diagnostik umfasst: Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Glukose, Laktat und Erregernachweis) und nach Möglichkeit eine MRT-Untersuchung umfasst, durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht durch abnormale CSF-Werte (erhöhte Zellzahl, erhöhter Proteingehalt) (Diagnostik umfasst: Zellzahl, Zelldifferenzierung, Eiweiß, Glukose, Laktat und Erregernachweis) oder anhaltende bzw. progressive neurologische Symptome ist eine vierwöchige intrathekale Therapie mit Methotrexat und Kortikosteroiden einzuleiten.(24)(40) Während der Induktionstherapie scheint vor allem das Risiko für die Entwicklung eines „Posterior reversible encephalopathy syndrome“ (PRES) signifikant erhöht zu sein.(59)

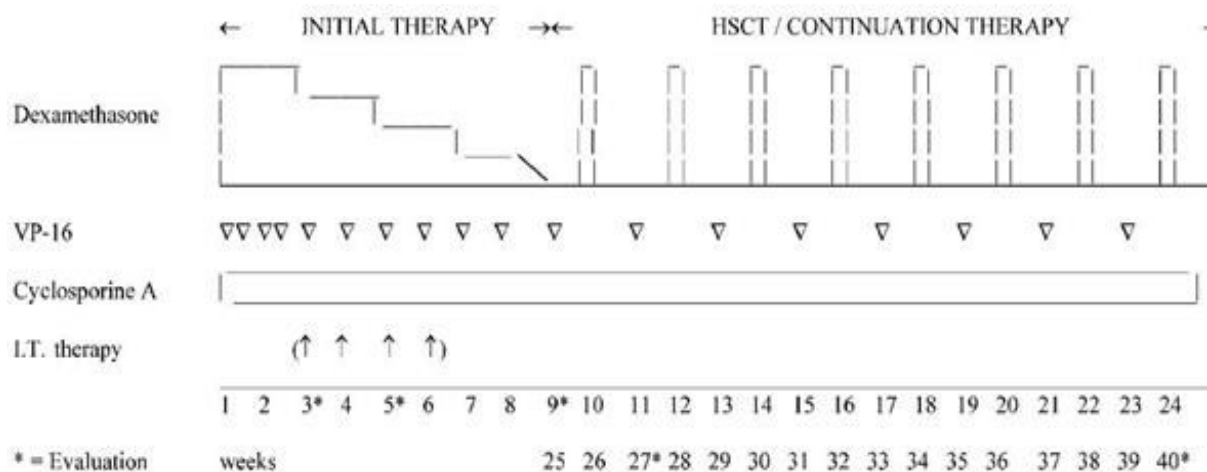


Abbildung 10: Schematische Behandlungsübersicht des HLH-2004-Protokolls. VP-16= Etoposid, I.T. therapy= Intrathekale Therapie mit Methotrexat und Kortikosteroiden, HSCT= Hämatopoetische Stammzelltransplantation) (40)

Bei jenen Patienten/-innen, die nach dem Absetzen von Dexamethason und Etoposid keine Zeichen eines Rezidivs zeigen, über eine ausreichend funktionierende Immunität verfügen und an keiner primären Form der HLH leiden, kann die Behandlung nach den 8 Wochen des Induktionsblockes beendet werden.(40) (siehe Therapieende)

6.2.2 Fortführungstherapie

Die Fortführungstherapie („Continuation Therapy“) muss bei allen Patient/-innen mit einer primären-, reaktivierten- oder behandlungsrefraktären Form der HLH durchgeführt werden und bildet eine Überbrückungstherapie bis zur Durchführung der HSZT. Dabei sollte die HSZT so rasch wie möglich erfolgen, da das Risiko von Infektionen, HLH-Reaktivierungen und Leukämien/ MDS (Myelodysplastisches Syndrom) mit der Dauer der Etoposid-Gabe ansteigt.(24)

6.2.3 Reaktivierungstherapie

Vor allem in der späten Phase der Induktionstherapie führt die Dosisreduktion häufig zur Reaktivierung. Dementsprechend führt eine erneute Intensivierung der Initialtherapie oftmals auch zur neuerlichen Remission. Reaktivierungen können aber auch die Folge von Eingriffen in das Immunsystem sein, wie das beispielsweise bei Impfungen oder Infektionen der Fall ist.(40)

Einer Reaktivierung können vorübergehend Breitspektrum-Antibiotika, Virostatika und Antimykotika sowie eine gute Unterstützungstherapie entgegenwirken. Außerdem wird eine Intensivierung auf das Ausmaß der zweiten Behandlungswoche der Initialtherapie empfohlen. Isolierte und kombinierte ZNS-Reaktivierungen werden mit einer intrathekalen Therapie behandelt. Um eine dauerhafte Remission zu erzielen gilt es in Fällen von Reaktivierungen stets eine HSZT mit hoher Priorität anzustreben.(40)

6.2.4 Salvage Therapie

Bei einer großen Zahl von Patienten/-innen kann mit dem aktuellen Behandlungsprotokoll keine Remission erzielt werden oder sie bleiben nicht lange remissionsfrei. Obwohl das HLH-2004-Behandlungsprotokoll keine Salvage Therapie inkludiert, ist es notwendig für die vielen Patienten/-innen, welche nicht erwartungsgemäß auf die Standardtherapie ansprechen, alternative Behandlungswege zu finden. Während eine oben beschriebene Intensivierung der Standardtherapie für Rezidive oft ausreicht, müssen für refraktäre Formen alternative Therapieansätze gefunden werden. Versuche eine Remission mit Kortikosteroiden, CSA und ATG (Anti-Thymocyte-Globulin) zu erzielen, zeigten beispielsweise vielversprechende Ergebnisse.(60)(61) Andere Arbeiten beschreiben den Einsatz von Alemtuzumab (monoklonaler IgG1 κ -Antikörper)(62), Anakinra (IL-1 Rezeptor-antagonist) (63), Daclizumab (monoklonaler Antikörper gegen IL-2)(64),

Infliximab (TNF-Blocker) (65) oder Vincristin (Mitosehemmer)(66) als Ersatzmedikament für die Salvage Therapie mit mehr oder weniger erfolgreichen Ergebnissen. Neuere Forschungen ergaben, dass INF- γ ein aussichtsreiches Ziel therapeutischer Maßnahmen darstellt. So konnte der Einsatz von monoklonalen Anti-IFN- γ Antikörpern an Mäusen bereits erfolgreich getestet werden.(67)(68) Obwohl bereits viele therapeutisch wirksame Immunmodulatoren bekannt sind, bleibt die Abstimmung der idealen HLH-Therapie auch aufgrund der geringen Fallzahl und der Vielseitigkeit eine schwer zu lösende Forschungsfrage.

6.2.5 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist bei Rezidiven, dem Nichtansprechen auf die Immunchemotherapie sowie allen Formen der hereditären HLH unbedingt indiziert. Seit 1986 der erste HLH-Erkrankte durch eine SZT geheilt werden konnte, war diese Therapieoption ein zentrales Thema der HLH-Forschung.(10)

Im Laufe der Zeit griff man dabei auf Knochenmarkstransplantationen ebenso zurück wie auf Peripher- und Nabelschnurbluttransplantationen und obwohl im HLH-2004 Protokoll HLA-identen und verwandte Stammzellenspender/-innen („matched related donor“) empfohlen werden,(40) wurden bei fehlendem HLA-identem Familien-Spender auch HLA-ähnliche, familienferne („unrelated mismatched donor“) und haploidente Stammzellen erfolgreich transplantiert.(69)(70)(71)

Lange Zeit galten bei der SZT myeloablative Konditionierungs-Maßnahmen (MAC-SZT) als goldener Standard. Die Langzeitüberlebensrate wurde bei Studien zwischen 2002 und 2010 zu diesem Verfahren mit verschiedenen langen Beobachtungszeiträumen zwischen 45 und 91% beziffert (siehe Tabelle 4). Horne et al. fanden in einer anderen Evaluation heraus, dass bei 26 von 31 fatalen Ausgängen Transplantations-assoziierte Komplikationen ursächlich waren und nur 2 Patienten/-innen an einem Rezidiv gestorben waren, wobei diese zum Zeitpunkt der SZT nicht in Remission ihrer HLH waren. Die häufigsten Todesursachen waren Pneumonien, Bronchitiden oder respiratorische Versagen unbekannter Art, gefolgt von der venösen okklusiven Leberkrankheit (VOD), der Graft versus Host Erkrankung (GVHD) und zahlreichen Infektionen (CMV, Adenovirus, Aspergillus und andere).(72)

Eine signifikante Verbesserung des Outcomes konnte daher im letzten Jahrzehnt durch den Einsatz eines „Reduced-Intensity-Regimes“(RIC) erzielt werden; dabei wird nicht versucht das Immunsystem komplett auszutauschen, sondern unter immunsupprimierten Umständen

eine Transplantat-versus-Hämophagozytose-Situation zu erreichen. Der pre-SZT-Einsatz von Alemtuzumab, Fludarabine und Melphalan (RIC) anstatt Etoposid, Busulfan und Cyclophosphamid (MAC) führte an einigen Zentren zu einem starken Anstieg der Überlebensrate. Der Nachteil dieser weniger aggressiven Vorgehensweise ist eine längere Nachbehandlungsdauer und die Notwendigkeit einer genauen Kontrolle des gemischten Chimärismus (das ist das Verhältnis von allogenen und autologen Zellen), weil bei einer unzureichenden Anzahl von allogenen Zellen „Stammzellboosts“ oder Donor-Lymphozytenspenden notwendig werden.(73)

Tabelle 4: Vergleich der Langzeitüberlebensrate zwischen MAC-SZT und RIC-SZT in Anlehnung an den Literaturvergleich von Marsh et al (50)

Referenz	Teilnehmer	Überlebensrate (Beobachtungszeitraum)	Prätransplantations-Behandlung
Myeloablative conditioning			
Henter et al (2002)	65	62% (3 Jahre)	Bu, Cy, Etop, ± ATG
Horne et al (2005)	86	64% (3 Jahre)	Bu, Cy, ± Etop, ± ATG
OuacheeChardin et al (2006)	48	59% (10 Jahre)	Bu, Cy, ± Etop, ± ATG
Eapen et al (2007)	35	62% (5 Jahre)	Bu, Cy, ± Etop, ± ATG
Baker et al (2008)	91	45% (5 Jahre)	Bu, Cy, Etop, ± ATG
Cesaro et al (2008)	61	59% (8 Jahre)	Bu, Cy, ± Etop or Mel, ± ATG
Pachlopnik Schmid et al (2009)	10	70% (unterschiedliche Beobachtungszeit)	Bu, Cy, ± Etop, ± ATG
I-Ahmari et al (2010)	11	91% (unterschiedliche Beobachtungszeit)	Bu, Cy, Etop, ± ATG
Yoon et al (2010)	19	73% (5 Jahre)	Bu, Cy, Etop, ± ATG
Marsh et al (2010b)	14	43% (3 Jahre)	Bu, Cy, ±Etop, ATG
Ohga et al (2010)	34	65% (10 Jahre)	Bu, Cy, Etop, ± ATG
Reduced-intensity conditioning			
Cooper et al (2006)	12	75% (30 Monate Mediane Beobachtungszeit)	Alem, Flu, Mel (Haplos: ATG statt Alem und zus. Bu)
Cooper et al (2008)	25	84% (3 Jahre Mediane Beobachtungszeit)	Alem, Flu, Mel (Haplos: ATG statt Alem und zus. Bu)
Marsh et al (2010b)	26	92% (3 Jahre)	Alem, Flu, Mel

Abkürzungen Haplos: haploidentische HLA; Bu: Busulfan; Cy: Cyclophosphamid; ATG: Anti-Thymocit-Globulin; Etop: Etoposid; Alem: Alemtuzumab; Flu: Fludarabine; Mel: Melphalan

Zu erwähnen ist noch, dass die meisten Arbeiten über Stammzelltransplantationen vorwiegend Fälle primärer HLH untersucht haben und daher nur eingeschränkt aussagekräftig für die Behandlungsoptimierung der sekundären Form sind. Im Jahr 2011 wurde der erste Fall einer erfolgreichen SZT bei einer Lymphom-assoziierten HLH publiziert, bei dem eine komplette Remission sowohl von der HLH als auch vom anaplastischen Riesenzelllymphom erreicht werden konnte.(74)

6.2.6 Unterstützungstherapie (Supportive Care)

- Bis Resultate der Blutkultur verfügbar sind, sollten – aufgrund der starken Immunsuppression und dem häufigen Auftreten von Fieber – Breitspektrum-Antibiotika großzügig eingesetzt werden. Durch einen prophylaktischen Einsatz von Cotrimoxazol kann beispielsweise das Risiko zur Ausbildung einer interstitiellen Lungenentzündung durch Pneumocystis-jirovecii-Keime eingedämmt werden.(40)(24) Während der initialen Dexamethason-Gabe werden zusätzlich prophylaktische Antimykotika eingesetzt um Candida- und Aspergillus-Infektionen zu verhindern. Eine antivirale Therapie ist erst einzuleiten, wenn sich Anzeichen einer laufenden viralen Infektion mit einem behandelbaren Virus zeigen. Für die Dauer der Induktions- und Fortführungstherapie dienen Intravenöse Immunglobuline (IVIg; 0,5g/kg alle 4 Wochen) der Antikörpersubstitution.(40)
- Für die gastrointestinale Prophylaxe werden vor allem unter Verwendung von Steroiden Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Blocker verabreicht.(16)
- Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Faktoren (G-CSF) und Erythrozyten-Konzentrate sollten je nach Bedarf eingesetzt werden. Bei dem Einsatz von G-CSF und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem-Faktor (GM-CSF) ist allerdings Vorsicht geboten, da G-CSF auch mit einer Verschlechterung der Thrombozytopenie, Splenomegalie und einem ungünstigeren Outcome in Verbindung gebracht wird.(75)
- Der Thrombozyten-Wert sollte gegebenenfalls mit Thrombozyten-Konzentraten über $50 \cdot 10^9/L$ gehalten werden. Bei akuten Blutungsereignissen werden „Fresh Frozen Plasma“, Kryopräzipitate und Gerinnungsfaktoren eingesetzt.(24)
- Neben den ärztlichen Aspekten der Unterstützungstherapie ist ein frühzeitiges multidisziplinäres Engagement von Diätologen/-innen, Sozialarbeitern/-innen, Psychologen/-innen und Intensivpflegekräften äußerst hilfreich für die psychologische und symptomatische Behandlung des Kindes.(16)

6.2.7 Therapieende

Die Therapie ist zu beenden, wenn das geplante Behandlungsziel und eine totale Remission erreicht werden konnten. Hinweise eines Rezidivs - wie neuerliches Auftreten von erhöhter Körpertemperatur, Hepatosplenomegalie, neurologischer Auffälligkeiten, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie sowie Hyperferritinämie, erhöhter Transaminasen und gesteigerter sCD25-Werte - sollten im Anschluss engmaschig und über längere Zeit hinweg kontrolliert werden.(40)

7 Material und Methoden

Die Hauptzielgrößen der retrospektiven und monozentrischen Studie erfassen die Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes, der Laborparameter, der Grunderkrankungen, die Inzidenz(-Abschätzung), der Triggerfaktoren, die Therapie und den Ausgang bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patienten/-innen mit HLH.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz geprüft (EK-Nr.: 1350/2014).

7.1 Literaturrecherche

Da ein Ziel der Arbeit darin bestand, die Daten der Patienten/-innen des LKH Graz mit jenen internationaler Studien zu vergleichen, war es wichtig, aussagekräftige Vergleichsstudien zu finden. Nach Erlangung eines ausreichenden Grundwissens über die HLH und all ihrer Teilaspekte mittels rezenter Publikationen, lag der Fokus auf der Suche nach vergleichenden wissenschaftlichen Arbeiten. Ältere Arbeiten wurden wegen dem grundlegend wichtigen Charakter und dem langen Beobachtungszeitraum des verwendeten Patient/-innenkollektivs nicht prinzipiell ausgeschlossen; für die Beschreibung der Krankheit im Text wurde aber stets auf die Aktualität der Informationen geachtet.

Die Literaturrecherche erfolgte mittels PubMed und OvidSP mit der Zuhilfenahme von „Mesh-Terms“. In die Arbeit sind ausschließlich englisch- und deutschsprachige Artikel und Bücher eingeflossen.

7.2 Datenerhebung und Auswertung

Die benötigten Daten der Patienten/-innen wurden aus elektronischen Krankenakten (MEDOCS), Ambulanzkarten, Arztbriefen, Labor- EDV, Fieberkurven usw. erhoben und anschließend mit entsprechenden statistischen Methoden ausgewertet. Jede/r Patient/-in erhielt eine fortlaufende Nummer, um die Daten anonym und ohne namentliche Nennung auswerten zu können. Analysiert wurden das Alter, das Geschlecht, ausgewählte Laborwerte (Blutbild, Ferritin, Albumin, Triglyzeride, Fibrinogen, sCD25, CRP und ProCalcitonin), die angewandte Therapie, die klinischen Manifestationen, die möglichen

Ursachen der HLH und das Outcome des/r Patienten/-in. Für die Auswertung der Laborwerte wurde immer der höchste bzw. niedrigste oder der initial gemessene Wert während einer durchgemachten HLH-Episode herangezogen. Es handelt sich somit um labordiagnostische Extremwerte. Falls ein Parameter nicht gemessen wurde oder im Rahmen der Recherche nicht erhoben werden konnte, wurde der Fall für die Berechnung der jeweiligen Häufigkeits- und Medianwert-Bestimmung nicht berücksichtigt (Dieses Problem trat vor allem bei Patient/-innen auf, die vor der Einführung des neuen EDV-Systems behandelt wurden). Die gesammelten Daten wurden in Microsoft Excel 2010 übertragen und anschließend tabellarisch ausgewertet. Zur besseren Veranschaulichung wurden die erstellten Tabellen teilweise in Diagramme umgewandelt. Zur Beschreibung der Inzidenz wurden einerseits die Anzahl der stationären Aufnahmen, sowie andererseits die Anzahl der stationär behandelten Patient/-innen, in Relation zu den aufgetretenen HLH-Episoden gestellt, um die Häufigkeit des Auftretens der HLH abzuschätzen. Außerdem wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet, ob die S-HLH bei beiden Formen der Akuten Leukämie (AML, ALL) gleich verteilt ist, oder ob ein Merkmal im vorhandenen Patient/-innenkollektiv gehäuft zur Entwicklung einer S-HLH führte. Das Höchstalter der Patient/-innen zum Zeitpunkt der Erkrankung lag bei 18 Jahren.

7.3 Beschreibung der Gruppen

Bei dem untersuchten Patient/-innenkollektiv handelt es sich um 22 Kinder, die zwischen 1995 und 2014 an der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH Graz behandelt wurden. Eingeschlossen in die Arbeit wurden jene Patient/-innen, bei welchen neben ihrer hämatologischen bzw. onkologischen Grunderkrankung eine sekundäre Form der HLH diagnostiziert wurde und deren Behandlung am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erfolgte. In der abteilungsinternen Datenbank waren 14 Patient/-innen mit sekundärer HLH registriert. Zusätzlich wurden alle anderen Patient/-innen der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie, die zwischen 2005 und 2014 Ferritin-Werte über 10.000 µg/l aufwiesen, aufgrund der hohen Spezifität dieses Markers, retrospektiv auf das Vorhandensein einer sekundären HLH, untersucht. (Da die retrospektive Erfassung der Hyperferritinämie in dieser Form erst ab dem Jahr 2005 möglich war, konnten mögliche weitere unerkannte Fälle zwischen 1995-2005 nicht in die Arbeit impliziert werden.) Wenn diagnostische Kriterien anhand der zur Verfügung

stehenden Unterlagen nicht klar erhoben werden konnten, wurden diese Kriterien als nicht erfüllt gewertet. Dadurch konnten von 20 Kindern, die eine entsprechende Hyperferritinämie von mindestens 10.000 µg/l aufwiesen, 8 weitere Patient/-innen mit HLH in die Arbeit eingeschlossen werden. Bei 3 von diesen war bereits im akuten HLH-Schub die Diagnose der HLH gestellt worden (ohne dass sie Eingang in das abteilungsinterne Register gefunden haben), bei 4 weiteren war zumindest der Verdacht auf das Vorliegen einer HLH (oder differentialdiagnostisch einer anderen, unspezifischen immunologischen Reaktion) dokumentiert worden und bei dem 8. zusätzlichen Patienten blieb die HLH gänzlich unerkannt. Damit umfasste das Patient/-innenkollektiv insgesamt 22 Kinder (10 Mädchen/12 Buben); Das mediane Alter zum Zeitpunkt des ersten Schubes lag bei 10 Jahren und einem Monat [0-18 Jahre]. Alle Studienteilnehmer/-innen erfüllten - den Leitlinien folgend - zumindest fünf der acht diagnostischen Kriterien für die Diagnose der HLH (Fieber, Splenomegalie, Panzytopenie zwei von drei Zellreihen betreffend, Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie, Hämophagozytose im Knochenmark oder in den Lymphknoten, reduzierte oder funktionsgestörte NK-Zell-Aktivität, erhöhte sCD25-Werte und Hyperferritinämie; siehe Tabelle 5). Der Definition der sekundären HLH entsprechend, wurden alle Patienten/-innen mit positiver HLH-Familienanamnese oder dem Nachweis einer hereditären Ursache aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Als Ende der HLH wurden Therapieende und/oder die deutliche Besserung der Klinik (Dekurse und Arztbriefe) sowie die Normalisierung der HLH-spezifischen Laborwerte (diagnostische Kriterien) beziehungsweise der Exitus gewertet.

Tabelle 5: Die diagnostischen Kriterien aller Studienteilnehmer/-innen

Pat. Nr.	Fieber	Splenomegalie	Zytopenie ≥ 2 Zellreihen	Hypertriglyceridämie und/ oder Hypofibrinogenämie	Ferritin erhöht	Löslicher CD25-Wert erhöht	NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar	Hämophagozytose im Knochenmark	Erfüllte Kriterien/ Erhobene Kriterien
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8 von 8
2	✓	-	✓	✓	✓	✓	n.m.	n.m.	5 von 6
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7 von 8
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	7 von 7
5	✓	-	✓	✓	✓	✓	n.m.	n.m.	5 von 6
6	✓	-	✓	✓	✓	✓	n.m.	✓	6 von 7
7	✓	unbekannt	✓	✓	✓	✓	n.m.	n.m.	5 von 5
8	✓	-	✓	✓	✓	✓	n.m.	✓	6 von 7
9	✓	✓	✓	unbekannt	✓	✓	n.m.	✓	6 von 7
10	✓	✓	✓	unbekannt	✓	✓	n.m.	✓	6 von 6
11	✓	✓	✓	unbekannt	✓	unbekannt	n.m.	✓	5 von 6
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8 von 8
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	✓	7 von 7
14	✓	✓	✓	unbekannt	✓	unbekannt	n.m.	✓	5 von 5
15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	n.m.	6 von 6
16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	-	6 von 7
17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	✓	8 von 8
18	✓	✓	✓	-	✓	✓	n.m.	✓	7 von 7
19	✓	unbekannt	✓	-	✓	✓	n.m.	✓	6 von 6
20	✓	✓	✓	-	✓	unbekannt	n.m.	✓	5 von 6
21	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n.m.	n.m.	6 von 6
22	✓	✓	✓	✓	✓	unbekannt	n.m.	✓	6 von 6
Referenzbereich	$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	-	*	nüchtern $> 265 \text{ mg/dl}$ $< 1,5 \text{ g/l}$	$\geq 500 \text{ } \mu\text{g/l}$ $> 2400 \text{ U/ml}$	-	-	-	≥ 5 Kriterien

*Hämoglobin $< 9\text{g/dl}$ ($< 12\text{g/dl}$ bei Neugeborenen unter 4 Wochen), Thrombozyten $< 100 \times 10^9/\text{l}$, Neutrophile Granulozyten $< 1 \times 10^9/\text{l}$; Abkürzungen: "✓"= erfüllt; "-"= nicht erfüllt; n.m.= nicht gemessen

8 Ergebnisse – Resultate

8.1 Grunderkrankungen und Inzidenz

Tabelle 6: Kenndaten und Grunderkrankungen der Patient/-innen.

Pat. Nr.	Alter bei Diagnose	Geschlecht	Grunderkrankung	Behandlungsprotokoll	Status bei HLH Diagnose	HLH-spezifische Therapie	Outcome der HLH (1 Jahr nach Beginn)
1	16 Jahre, 10 Monate	w	AML FAB M1	AML-BFM 2004	Beginn der Erhaltungstherapie mit Thioguanin/Cytarabin (araC)	Dxm., Rituximab, 7s-Immunglobuline, Infliximab	tot
2	2 Jahre, 2 Monate	m	AML FAB M5	AML BFM 2004	Ende des 1.Induktionsblockes	Dxm.	lebend
3	4 Jahre, 3 Monate	m	ALL T- Zell	AEIOP- BFM ALL 2009	Protokoll IB	Cortison, Immunglobuline	lebend
4	9 Jahre, 1 Monat	m	ALL T- Zell L1	AEIOP- BFM ALL 2009	Protokoll IB-ASP und 2. Protokoll III	Dxm.	lebend
5	10 Jahre, 11 Monate	w	AML FAB M5	AML-BFM 2004 (HR)	AI-2CDA-Konsolidierung, Erhaltungstherapie	Dxm.	lebend
6	10 Jahre, 8 Monate	w	AML, FAB M2	AML BFM 2004	Chronische GVHD, +24 Tage nach allogener HLA-identer KMT	Dxm.	lebend
7	1 Jahr, 4 Monate	w	AML FAB M5a	AML BFM 2004	Ende der ADxE-Induktion und HAM- Reinduktion	Dxm.	lebend
8	12 Jahre, 5 Monate	w	Ewing- Sarkom	EURO- Ewing -99	Therapierefraktäre Myelodaplasie nach 6. VIDE-Block	Dxm., Infliximab	lebend
9	17 Jahre, 1 Monat	m	Mediastinales unreifes Teratom	Ziel: SZT	HLH als Erstmanifestation	7s-Immunglobulin, VP 16, Dxm., Daclizumab, CS-A	tot
10	1 Jahr, 6 Monate	m	Medulloblastom/Teratom mit maligner Entartung	HIT-SKK-92	Tumorprogression und Lokalrezidiv	Dxm., VP-16	tot
11	15 Jahre, 8 Monate	m	anaplastischen großzelligen T-Zelllymphom	ALCL-Protokoll	HLH als Erstmanifestation	G-CSF, Dxm., VP-16	lebend
12	17 Jahre, 1 Monate	w	AML FAB M2	AML-BFM-93	Erhaltungstherapie nach AML-BFM-93	Immunglobuline, Dxm, VP-16	tot
13	11 Jahre, 0 Monate	w	2.CALL-Rezidiv; chronische und akute GVHD	ALL-REZ- BFM-Pilot 02; SZT	Akute und chronische GVHD nach Fremdspender-KMT	VP-16,Dxm., Daclizumab, Prednisolon	tot (HLH≠Todesursache)
14	3 Jahre, 11 Monate	m	Prä-B-C-ALL	ALL-REZ- BFM-90-Protokoll	Remissionserhaltende Dauertherapie und Influenza-A Infektion	Therapieversuch mit 7s-Immunglobulin	tot
15	14 Jahre, 10 Monate	w	AML FAB M2 therapierefraktär	RIC MUD-allo-PSCT	+2 Tage nach RIC-PSZT	Remission i.e.L durch Therapie d.Grunderkrankung*	lebend
16	7 Jahre, 6 Monate	w	Embryonales Rhabdomyosarkom	CWS 2002	Z.n. SZT und abgelaufener GVHD	Remission i.e.L durch Therapie d.Grunderkrankung*	lebend
17	18 Jahre, 0 Monate	w	Mb. Krabbe	2. Haploidenten periphere SZT	Z.n. 2 hapl.peripherer SZT nach primärer Graftreaction bei 1. SZT	Monoklonale TNF-Alpha Blocker, Dxm.	tot (HLH≠Todesursache)
18	2 Jahre, 5 Monate	w	AML FAB M6 refraktär	allogene periphere SZT	Busulfan/VP 16/Endoxan/ATG-Konditionierung für allogene SZT	Dxm.,Infliximab	tot (HLH≠Todesursache)
19	17 Jahre, 5 Monate	m	Thoraxwandrezidiv eines Osteosarkoms	Haplo-SZT	Sekundärer Thoraxwandtumor nach Osteosarkom, Z.n. 2. haploidenter SZT	Dxm.*	lebend
20	7 Jahre, 4 Monate	w	AML FAB M0/I	AML BFM 2004	Ende der ADxE-Induktion	Dxm.	lebend
21	1 Jahre, 4 Monate	m	HR-ALL	2-fache Haplo-SZT, Stammzellboost	Persistierend positive MRD nach 1. Fremdspender-SZT bei HR-ALL, Z.n. Stammzellboost	Dxm., Sirolimus*	tot (HLH≠Todesursache)
22	7 Jahre, 1 Monat	m	C-ALL (ED 2010), Spätrezidiv 2013	ALL B BFM 2000	Hirnatrophie n.TxPI., chr.HBV- und Cmv-Inf., Durchfälle m. Darmlutung	Methylprednisolon*	tot (HLH≠Todesursache)

Anmerkung: * HLH wurde nicht diagnostiziert, Therapie wurde wegen des Verdachts eines unspezifischen immunologischen Prozess im Rahmen der Grunderkrankung durchgeführt (siehe auch Kap.7); Abkürzungen: m/w: männlich/weiblich; HR: Hochrisiko; BFM: Berlin-Frankfurt-Münster; Haplo: haploident; RIC-PSZT: Periphere Stammzelltransplantation; VP16: Etoposid; ATG: Anti-Thymozyten-Globulin, MRD: Minimal residual disease; chr: chronisch; CMV: Cytomegalievirus; KM: Knochenmark; CS-A: Cyclosporin-A; Dxm: Dexamethason; TxPI: Toxoplasmose; i.e.L.: in erster Linie, ≠: ist nicht

Von den 22 Fällen mit sekundärer HLH - die im Rahmen einer hämato/-onkologischen Grunderkrankung oder während ihrer Therapie auftrat - lagen bei 21 Fällen maligne Erkrankungen zugrunde. (siehe Tab.6; Akute Myeloische Leukämie [AML; 9 Fälle], Akute Lymphatische Leukämie [ALL; 6 Fälle], Mediastinales unreifes Teratom mit Karzinomanteilen, Ewing Sarkom, Osteosarkom, Medulloblastom, anaplastisches-großzelliges-T-Zelllymphom [ALCL] und Rhabdomyosarkom [jeweils 1 Fall]).

Bei 5 Patient/-innen (22,7%) entstand die HLH somit während der Therapie eines soliden Tumors. Nur eine Patientin entwickelte unter der Behandlung einer nicht-malignen Erkrankung (SZT bei Mb.Krabbe) die sekundäre Form der HLH (siehe Tab.6). Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 10 Jahre und ein Monat. Bei 2 Patient/-innen trat die Erstmanifestation der HLH vor Beginn der onkologischen Behandlung auf, bei 2 weiteren Fällen kam es zu einer Spätmanifestation während der Erhaltungstherapie und in allen anderen Fällen trat die HLH entweder unmittelbar vor oder während der hämato-/onkologischen Behandlung auf. Die Geschlechterverteilung liegt bei 10 männlichen Patienten zu 12 weiblichen Patientinnen und kann somit als fast ausgeglichen erachtet werden.

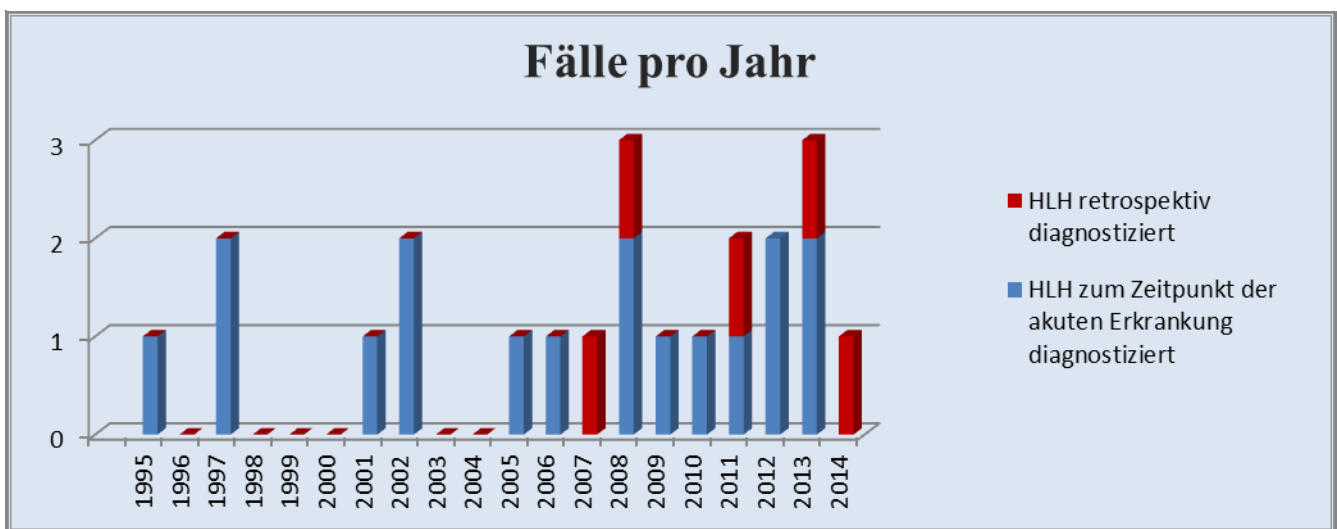
Zeitpunkt des Auftretens der HLH:

Die mediane Intervalldauer zwischen der Erstaufnahme wegen der zugrunde liegenden Erkrankung und der Diagnose bzw. dem Beginn der HLH liegt bei 49 Tagen [0-286 Tage]. Die mediane Episodendauer der HLH beträgt 23 Tage [1-61 Tage]. Wie in Tabelle 6 zu sehen ist, trat die HLH zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten der zugrunde liegenden Krankheitsverläufe auf. Der Beginn der Episode erstreckte sich von der Erstmanifestation der Grunderkrankung bis zur Spätmanifestation im Rahmen der onkologischen Erhaltungstherapie. [Erstmanifestation 2 Fälle; Erhaltungstherapie bei Leukämie 4 Fälle; Ende des Induktionsblockes bei AML 3 Fälle; Protokoll II des AEIOP-BFM ALL 2009 2 Fälle; chronische GVHD 2 Fälle; Aplasie des Knochenmarks 3 Fälle; Tumorprogression und Lokalrezidiv 1 Fall; Konditionierung für die SZT 1 Fall; „early-onset“ SZT-HLH 4 Fälle, siehe Tab. 6] Da die Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle als Auslöser von HLH-Episoden spielt, wurde zudem der zeitliche Zusammenhang zwischen der SZT und dem Beginn der HLH analysiert. 8 von 10 Patient/-innen erhielten die SZT vor der Episode und entwickelten die HLH somit möglicherweise als Folge der Stammzelltransplantation. Das mediane Intervall zwischen der SZT und dem Beginn der HLH beträgt 46,5 Tage [2-225 Tage]. Bei 4 Patient/-innen handelte es sich um eine „early-onset“ SZT-HLH, da sich die HLH innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der Stammzellen manifestierte. Die 4 anderen entwickelten die HLH erst 68-225 Tage nach der HLH, wobei 2 von ihnen zum jeweiligen Zeitpunkt unter einer chronischen GVHD litten.

Inzidenz:

Die blauen Balken im Diagramm 1 zeigen jene Patient/-innen, bei denen im Zeitraum von 1995 bis 2014 eine sekundäre HLH bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung an der Kinderklinik des LKH Graz diagnostiziert und behandelt wurde. Die roten Balken stellen jene 5 Fälle dar, welche - wie oben beschrieben - zwischen 2005 und 2014 anhand der hochpositiven Ferritinwerte und der zutreffenden diagnostischen Kriterien retrospektiv eingeschlossen werden konnten.

Diagramm 1: Anzahl der diagnostizierten und retrospektiv erhobenen Fälle sekundärer HLH bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung.



Anmerkung: Die retrospektive Erfassung möglicher unerkannter HLH-Fälle durch das Screening auf eine Hyperferritinämie von über 10.000 µg/l konnte erst bei Fällen ab dem Jahr 2005 durchgeführt werden. 5 undiagnostizierte Fälle (rote Balken) wurden auf diese Weise erfasst.

Das Einzugsgebiet für die Inzidenzabschätzung umfasst die Steiermark, große Teile Kärntens und das Südburgenland. Seit 1995 kam es an der Kinderklinik des LKH Graz insgesamt zu 189.614 stationären Aufnahmen und somit beträgt das Verhältnis der Aufnahmen wegen bzw. mit sekundärer HLH bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung zu der Gesamtzahl von Aufnahmen 1: 8.618. Bezogen auf die stationären Aufenthalte der hämato-/onkologischen Abteilung ergibt sich seit dem Jahr 2000 (insgesamt 16.700 stationäre Aufenthalte zu 19 Fällen) ein Verhältnis von 1:878.

Um die häufigen Entlassungen und Wiederaufnahmen der einzelnen Patient/-innen im Rahmen von hämato-/onkologischen Behandlungen in der Inzidenzabschätzung zu berücksichtigen, wurde auch die Gesamtanzahl der an der Klinischen Abteilung für

pädiatrische Hämato-Onkologie Graz stationär behandelten Patienten/-innen (unabhängig von Entlassungen und Wiederaufnahmen) zwischen 1995-2014 erfasst und mit der Anzahl von S-HLH Fällen bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung verglichen. Dieses Verhältnis beträgt bei 22 an der HLH erkrankten Kindern und Jugendlichen zu 1.684 Patient/-innen ohne HLH-Episode 1:76; oder anders ausgedrückt: Jeder 76. stationär aufgenommene Patient mit hämato-/onkologischer Grunderkrankung entwickelte im Laufe der Erkrankung oder deren Behandlung zumindest eine Episode der S-HLH.

Da Akute Leukämien im untersuchten Patienten/-innenkollektiv die mit Abstand häufigste Grunderkrankung (n=15) darstellen, wurde mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest überprüft, welche Form der Akuten Leukämie eher zur Entwicklung einer S-HLH neigt und ob diese Verteilung statistisch signifikant ist. Dabei zeigte sich, dass Patienten /-innen mit AML (9 Fälle bei 55 Pat.) im vorhandenen Patienten/-innenkollektiv im Vergleich zur ALL (6 Fälle bei 148 Pat.) ein signifikant höheres Risiko ($p= 0,00288$) aufweisen im Laufe ihrer Erkrankung bzw. Therapie eine HLH-Episode zu entwickeln.

Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest

p (Signifikanzbewertung)=0,002884892

Messwerte	ohne HLH	mit HLH	Total	Anteil
AML	46	9	55	16,36%
ALL	142	6	148	4,05%
Akute Leukämie	188	15	203	7,39%

Abbildung 11: Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest für die Verteilung der S-HLH bei ALL- und AML-Patienten/-innen der Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH Graz zwischen 1995-2014

8.2 Klinische Charakteristik

Fieber als wichtigstes Kardinalsymptom war bis auf eine Ausnahme (u.U. durch die durchgeführte immunsuppressive Therapie der Grunderkrankung) bei allen Patient/-innen vorhanden (95,4%). Hepatomegalie wurde bei 17 (77,2%) und Splenomegalie bei 16 (72,7%) Fällen festgestellt. Neben den klinisch-diagnostischen Kriterien wurden die Patient/-innen auch auf das Vorhandensein der typischen pulmonologischen, dermatologischen und neurologischen Manifestationen untersucht. So wurden bei 9

(40,9%) Patient/-innen pulmonologische Veränderungen entdeckt. Diese umfassten Pleuraergüsse (3 Fälle), Husten (2 Fälle), Bronchitiden (3 Fälle), Pneumonien (1 Fall) und/oder Atelektasen (2 Fälle). Exantheme (5 Fälle), Ikterus (1 Fall) und/oder Petechien (1 Fall) wurden in 7 Fällen (31,8%) als dermatologische Veränderungen dokumentiert, standen aber oft in engem Zusammenhang mit der Grunderkrankung. (z.B.: Exantheme bei GVHD oder Petechien bei akuter Leukämie) 7 Patient/-innen (31,8%) zeigten während der S-HLH-Periode Anzeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems, die von Reizbarkeit (1 Fall), Kopfschmerzen (2 Fälle) und Zittern (1 Fall) bis zu Spastik (1 Fall), Krämpfen (4 Fälle), Enzephalitis (1 Fall) und/oder Somnolenz (2 Fälle) reichten. In Tabelle 7 sind die klinischen Charakteristika tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 7: Verteilung der HLH-assoziierten klinischen Merkmale

Klinisches Zeichen	% der betroffenen Patient/-innen
Fieber	21/22 (95,4%)
Hepatomegalie	17/22 (77,2%)
Splenomegalie	16/22 (72,7%)
Pulmonologische Manifestation	9/22 (40,9%)
Dermatologische Manifestation	7/22 (31,8%)
ZNS Beteiligung	7/22 (31,8%)

8.3 Infektionen

In Kapitel 4.2.2 werden die zahlreichen Erreger beschrieben, die mit der HLH in Verbindung gebracht werden. Sie spielen nicht nur als Auslöser und/oder Trigger eine Rolle, sondern treten wegen der starken Immunsuppression und der langen Hospitalisation gehäuft während der Behandlung der Grunderkrankung oder nach Heimaufenthalten auf. So können u.a. fakultativ pathogene Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken oder Enterokokken bei immunsupprimierten Patient/-innen zu Infektionen führen. Aus dem Grund wird bei hämato-/onkologischen Patienten/-innen sowohl routinemäßig wie auch bei Verdacht auf eine Infektion eine großzügige Erregerdiagnostik durchgeführt. Diese umfasst anogenitale sowie orale Abstriche und Blutkulturen zum kulturellen Bakterien-Nachweis sowie den direkten Viren-Nachweis mittels PCR-Test aus Blut, Harn, Stuhl,

Knochenmark und/oder Nasensekret. (Die Auflistung der getesteten Erreger erfolgt weiter unten) Vor allem wenn sich typische Infektionszeichen wie Fieber, Husten oder Durchfall als therapierefraktär erweisen, muss an das Vorliegen einer HLH gedacht werden. Im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchungen wurden bei 18 von 22 (81,8%) HLH-Patient/-innen Infektionen festgestellt. In der folgenden Tabelle werden diese während oder vor (≤ 60 Tage) der/den HLH-Episode/n diagnostizierten Infektionen und das Outcome der Patient/-innen aufgelistet.

Tabelle 8: Diagnostizierte Infektionen vor oder während der/n HLH-Episode/n.

Pat. Nr.	Vor der HLH* (untersuchtes Material)	Während der HLH (untersuchtes Material)
1	Parvovirus B19 (Blut)	BK-Virus (Blut, Harn); HHV 6 (Blut, KM); Adenovirus (Harn, KM); Parvovirus B19 (Blut)
2	HSV 1 (Blut, KM)	HSV 1 (Blut, KM); HHV 6 (Blut)
3	keine Infektion bekannt	Adenovirus (Blut); HHV 6 (Blut, KM); HHV 7 (KM); EBV (Blut)
4	CMV, HHV 6 (Blut)	keine Infektion bekannt
5	unbekannt	CMV (Blut)
6	unbekannt	Adenovirus (Blut)
7	keine Infektionen	EBV (Blut, KM); HHV 7 (Blut, KM); HHV 8 (Blut)
8	Adeno-, Rota- und Norovirus (Stuhl)	HHV 6 (Stuhl)
9	unbekannt	keine Infektion
10	CMV (Harn)	CMV (Harn); E.coli (Stuhl); Enterokokken (Stuhl)
11	Adenovirus (unbekannt)	Parvovirus B19
12	keine Infektion bekannt	EBV (Blut); fokale Aspergillose der Nasennebenhöhlen
13	HHV 6 (Blut); EBV (Blut); CMV (Blut) Aspergillose (bronchoalveoläre Lavage, Blut)	HHV 6 (Blut); EBV (Blut); Aspergillose (Blut)
14	keine Infektion bekannt	Influenza-A-Infektion (Nasensekret, Blut)
15	Chlamydien (Sputum)	CMV (Rachenspülwasser)
16	Enterokokkensepsis (Blut)	Enterokokken (anogenital); EBV (Blut); BK-Virus (Harn)
17	keine Infektion bekannt	BK-Virus (Harn); EBV, HHV 6 (Liquor)
18	RSV (Nasensekret)	Streptokokken (Tonsille); Enterokokken, Pseudomonas (anogenital); Candida (Rachen, Stuhl); RSV (Nasensekret); EBV, HHV 6 (Blut)
19	keine Infektion bekannt	keine Infektion bekannt
20	keine Infektion bekannt	keine Infektion bekannt
21	keine Infektion bekannt	keine Infektion bekannt
22	chronische HBV-Infektion; Z.n. HCV-Infektion	CMV, Adenovirus (Blut)

* Maximal 60 Tage vor dem Beginn der HLH-Episode; Abkürzungen: KM: Knochenmark; HHV: Humanes-Herpesvirus; HSV: Herpes-simplex-Virus; EBV: Epstein-Barr-Virus; CMV: Zytomegalievirus; E.coli: Escherichia coli; Staph.:Staphylokokken; RSV: Respiratory-Syncytial-Virus; HB/C-V: Hepatitis B/C Virus; JC- und BK-Virus: Polyomaviren

Hier fällt auf, dass vor der HLH weitaus weniger Infektionen [n=18] festgestellt wurden als nach Beginn der jeweiligen Episode [n=41 inkl. vorbestehender Infektionen, Anzahl neu aufgetretener Infektionen n=23]. Die Häufung der Infektionen, die während der HLH auftraten oder diagnostiziert wurden, ist auf die Störung der Immunregulation und die medikamentöse Immunsuppression, aber auch auf die umfangreichen und engmaschigen Infektions-Screenings zurückzuführen. Den größten Stellenwert nahmen dabei virologische Untersuchungen ein, welche die HLH-auslösenden- und krankheitsrelevanten Viren umfassten. (Liste der arztbrieflich dokumentiert- getesteten virologischen Erreger und die Anzahl der betroffenen Patient/-innen (siehe auch Tab.8): Adenovirus [6 Pat.], CMV [6 Pat.], EBV [6 Pat.], Enterovirus [keine Infektion], HSV 1 [1 Pat.], HSV 2 [keine Inf.], HHV 6 [7 Pat.], HHV 7 [2 Pat.], HHV 8 [1 Pat.], Influenzavirus [Typ-A 1 Pat.], Polyomaviren (JC-/BK-Virus) [3 Pat.], Masern [keine Inf.], Norovirus [keine Inf.], Parvovirus B19 [2 Pat.], Rotavirus [keine Inf.], Röteln [keine Inf.], RSV [1 Pat.], VZV [keine Inf.]). Fungale Infektionen durch Candida oder Aspergillus wurden ebenso wie bakterielle Infektionen vorwiegend über Abstriche und Blutkulturen diagnostiziert. In Tabelle 8 werden zudem die unterschiedlichen Materialien angegeben in denen der Nachweis der Erreger erfolgte. Das ist deshalb wichtig, weil die Erreger oftmals unterschiedliche Positivität in den verschiedenen untersuchten Materialien zeigen und dementsprechend Hinweise auf die Ausbreitung der Infektion liefern.

8.4 Labordaten

Für die Beschreibung der Laborparameter werden mit der Hyperferritinämie, Panzytopenie, Erhöhung des löslichen IL-2-Rezeptors, Hypertriglyzeridämie und Hypofibrinogenämie vorwiegend jene Werte in Tabelle 9 aufgelistet, die sich in den diagnostischen Kriterien wiederfinden, wobei die drei erstgenannten Charakteristika bei 100% der Krankheitsverläufe auftraten. Auch die anderen diagnostischen Hauptmerkmale wie Hypertriglyzeridämie (86,3%), Hypofibrinogenämie (38,8%) und Hämophagozytose (93,3%) konnten häufig festgestellt werden. Hier ist zu erwähnen, dass der hämophagozytotische Prozess nur in 15/22 Fällen mittels Knochenmarkspunktion untersucht wurde, da die Diagnose der HLH entweder nicht erwogen wurde oder eben schon ohne Knochenmarkspunktion gestellt war. Wie in Kapitel 5.4 beschrieben, hätte diese Untersuchung dann möglicherweise keinen weiteren bzw. eindeutigen Rückschluss

zugelassen. In allen Fällen wurde eine verminderte Menge von Albumin (100% Hypalbuminämie) im Blut gemessen. Außerdem zeigten 2 weitere Proteine, die in der HLH-Literatur seltener erwähnt werden, eine enge Korrelation mit dem Verlauf der HLH. Das erste ist das ProCalcitonin (Erhöhung in 77,7% der Fälle, gemessen bei 9/22 Kindern), welches unter physiologischen Bedingungen nur in den C-Zellen der Schilddrüse als Prohormon für das Calcitonin gebildet wird. Bei generalisierten entzündlichen Prozessen wird es als Folge der Calcitonin-Gen-Expression in Leber, Niere, Fett- und Muskelgewebe gebildet und anschließend ins Blut ausgeschüttet, weshalb es auch als Infektionsmarker verwendet wird.(76) Das zweite ist das C-reaktive Protein (Erhöhung in 94,7% der Fälle), ein unspezifischer Labormarker, welcher wie Ferritin zu den Akut-Phase-Proteinen zählt und bei akuten entzündlichen Prozessen ausgeschüttet wird. In ihrer Arbeit haben Ozen et al. bereits über die Bedeutung dieses Parameters sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Differenzierung zwischen der primären und sekundären Form der HLH geschrieben und herausgefunden, dass der CRP-Wert bei der S-HLH gegenüber der primären Form deutlich erhöht ist.(77) Interessant ist, dass die Erhöhung der zuletzt genannten Entzündungsparameter also nicht nur auf Infektionen zurückzuführen ist, denn ausgerechnet jene 4 Kinder, bei denen im Rahmen der HLH keine Infektionen nachgewiesen wurden, wiesen hochpositive Procalcitonin- (Median: 3,22 ng/ml; Norm: ≤ 0.5 ng/ml) und CRP-Werte (Median: 150,30 mg/l; Norm: ≤ 8 mg/l) auf.

Tabelle 9: Häufigkeit für das Auftreten HLH-spezifischer pathologischer Laborwerte.

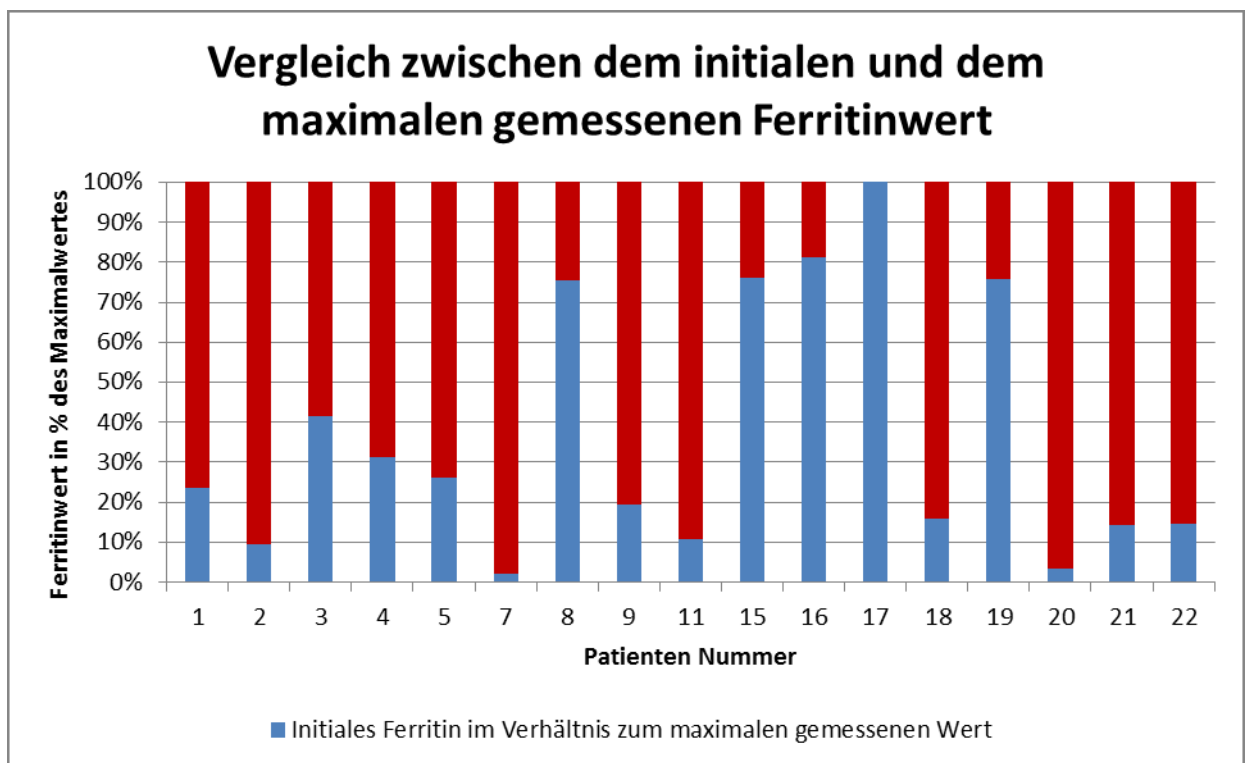
Klinisches Zeichen	% der betroffenen Patient/-innen*	Referenzbereich	Median-Wert*	Range*
Hyperferritinämie	100%	≥ 500 $\mu\text{g/l}$	11.802,5 $\mu\text{g/l}$	4.838-16.2524 $\mu\text{g/l}$
Panzytopenie	100%	(mind. 2/3 Zellreihen betreffend**)	-	-
Erhöhung des löslichen IL-2-Rezeptor	100,0%	≥ 2.400 U/ml	6255 U/ml	3.328-63.080 U/ml
Hypertriglyceridämie	86,3%	>265 mg/dl (nüchtern)		142-1.099 mg/dl
Hypofibrinogenämie	38,8%	$\leq 1,5$ g/l	1,66 g/l	0,8-3,57 g/l
Erhöhung des Procalcitonin	77,7%	$\leq 0,5$ ng/ml	3,22 ng/ml	0,42-15,66 ng/ml
Hypoalbuminämie	100%	$\leq 3,5$ g/dl	2,7 g/dl	2,1-3 g/dl
Erhöhung des CRP-Wertes	94,7%	≥ 8 mg/l	99,5 mg/l	<5 -317,5 mg/l
Hämophagozytose im KM, Milz oder Leber	93,3%	-	-	-

* Falls nicht gemessen, wurde der Fall für diesen Parameter nicht berücksichtigt; ** Anämie (Hb <9 g/dl), Thrombozytopenie ($<100 \cdot 10^9$ /L), Granulozytopenie ($<1 \cdot 10^9$ /l); Abk.: KM: Knochenmark

Ferritin:

Die Bestimmung des Ferritinwertes stellt zweifelsfrei eine der wichtigsten Untersuchungen der HLH-Diagnostik dar. Der obere Grenzwert ($\geq 500\mu\text{g/l}$) wurde von allen Patient/-innen beinahe um das zehnfache (mind. $4.838\mu\text{g/l}$) übertroffen. Dabei handelte es sich aber um Maximalwerte, welche bei der Erstdiagnose meistens noch nicht erreicht wurden. Viel wichtiger bei der Früherkennung der HLH ist daher der initiale Ferritinwert (erster Wert der nach Erfüllung der diagnostischen Kriterien bzw. Diagnose gemessen wurde), welcher im Median bei $4.757\mu\text{g/l}$ [$806\text{-}123.276\mu\text{g/l}$] lag. Interessant ist, dass alle Patient/-innen den diagnostischen Grenzwert von zumindest $500\mu\text{g/l}$ bereits initial erreichten. In Diagramm 2 ist aber auch zu sehen, dass die Ferritinwerte trotz initialer Positivität ein massives Steigerungspotential aufwiesen. Nur eine Patientin erreichte ihren maximalen Ferritinwert bereits bei der ersten Messung (Pat.Nr.17).

Diagramm 2: Vergleich zwischen dem initialen und dem maximalen Ferritinwert



Bei den 5 fehlenden Patient/-innen waren die Ferritinwerte - vor allem durch fehlende Messdaten - zu inkonsistent.

8.5 Therapie

Vorab sei noch einmal erwähnt, dass bei der S-HLH nicht streng nach dem HLH-2004-Protokoll (Abb. 10) vorgegangen wird, sondern, dass die Therapieziele wie in Kapitel 6.2. (Abb.9) beschrieben, bei der Malignitäts-assoziierten HLH, von dem HLH-2004 Protokoll abweichen können. Daraus ergibt sich, dass die vorliegenden Fälle, je nach Ausprägung und Progression der Grunderkrankung und deren Auswirkungen auf die S-HLH, abweichende Therapiemaßnahmen aufweisen.

Wie in Tabelle 6 zu sehen ist, wurden 11 verschiedene spezifische Kombinationen von Medikamenten eingesetzt. Am häufigsten wurde eine Dexamethason-Monotherapie (5 Fälle) gewählt. Einmal wurde ein Therapieversuch mit 7s-Immunglobulinen durchgeführt. In allen anderen Fällen kam es zu einer Kombinationstherapie mit zumindest einem Kortikosteroid. Am häufigsten erfolgte die Kombination mit dem monoklonalen Antikörper gegen den TNF- α (Wirkstoff: Infliximab, 4 Fälle). Zweimal wurden Dexamethason und VP-16 (Wirkstoff: Etoposid) gemeinsam verabreicht. Das vollständige HLH-2004-Protokoll kam nur in einem Fall zum Einsatz, bei dem sich die S-HLH als Erstmanifestation eines Mediastinalen unreifen Teratoms präsentierte. In den restlichen Fällen wurden individuelle Kombinationen aus Dexamethason, VP-16, 7s-Immunglobulinen, Prednisolon und monoklonalen Antikörpern gegen das Oberflächenantigen CD20 (Rituximab), CD25 (Daclizumab) und TNF- α eingesetzt.

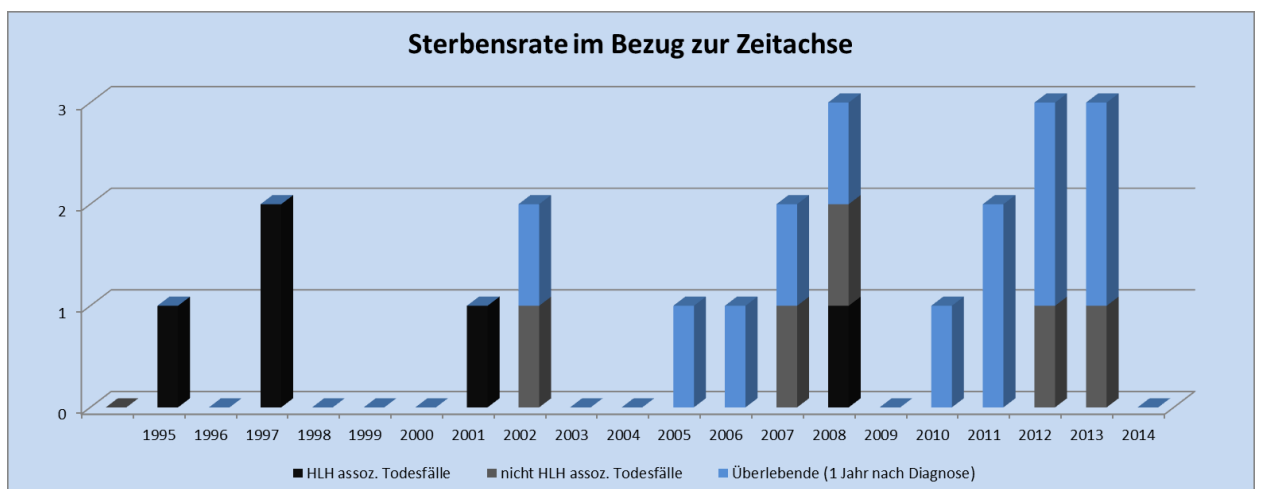
Bei 2 der 5 retrospektiv diagnostizierten HLH-Fällen wurde keine HLH-spezifische Therapie durchgeführt, die Patienten/-innen erholten sich aber aufgrund der kurzen HLH-Dauer vermutlich durch die Remission ihrer Grunderkrankung. Bei den 3 anderen Patienten/-innen wurde zwar nicht die Diagnose der HLH gestellt, diese wurden jedoch – unter der Annahme eines nicht näher charakterisierten immunologischen Prozesses - mit Dexamethason bzw. Methylprednisolon behandelt.

Insgesamt wurden 10 Patient/-innen einer Stammzelltransplantation unterzogen, wobei nur bei 2 von ihnen die Transplantation nach Beginn der HLH durchgeführt wurde. Sie wurde aber in keinem der beiden Fälle als Behandlung der HLH eingesetzt. Im ersten Fall (Pat.Nr.20) liegen mehrere Wochen zwischen dem der HLH-Ende und der durchgeführten SZT (59 Tage), im zweiten Fall (Pat.Nr.18) trat die HLH während der Busulfan/VP 16/Endoxan/ATG-Konditionierung unmittelbar vor der allogenen SZT bei AML auf. In weiterer Folge entwickelte sich jedoch eine chronische GVHD, die nach einigen Monaten zum Multiorganversagen führte.

8.6 Outcome

10 Patient/-innen verstarben im ersten Jahr nach Ausbruch der HLH. 5 von ihnen starben direkt an den Folgen der HLH (das entspricht bei 22 Kindern einer HLH-assoziierten Sterblichkeit von 22,7%) unter folgenden Todesursachen: EBV-induzierte HLH mit ausgeprägter Virämie und Multiorganversagen (2 Fälle), Cytomegalievirus-assoziierte HLH mit darauffolgendem Multiorganversagen (1 Fall), Multiorganversagen bei massiver HLH (1 Fall) und hepatische- und kardiale Dekompensation während des HLH-Schubes (1 Fall). Die anderen 5 Patient/-innen starben nicht unmittelbar während des HLH-Schubes, sondern an Progression oder der Therapie der Grunderkrankung. Werden die Grunderkrankungen der Verstorbenen betrachtet, liegt die Sterbensrate der S-HLH bei soliden Tumoren (4/6) und Akuten Myeloischen Leukämien (6/9) jeweils bei 33,3% und bei 50% in Verbindung mit ALL. Auch die Patientin mit Mb.Krabbe - als einzige nicht maligne Grunderkrankung – verstarb, ursächlich war aber nicht die Progression der HLH. Zur Untersuchung einer möglichen Verbindung zwischen den erhobenen Parametern und dem Outcome wurden verschiedene Therapien, das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose, Laborwerte, das Geschlecht oder der Behandlungsstatus auf einen Zusammenhang mit der Überlebensrate untersucht, wobei keines der genannten Kriterien Rückschlüsse auf eine besonders hohe Sterblichkeit zuließ.

Diagramm 3: Die Sterbe-/Überlebensrate im Verlauf zwischen 1994 und 2014



Bei Betrachtung der überlebten und fatal verlaufenen Fälle entlang der Zeitachse des Beobachtungszeitraumes zeigt sich, dass zwischen 1995-2004 noch 83,3% der Patient/-innen (5/6) an den Folgen der HLH verstorben sind und in den 10 darauf folgenden Jahren nur noch 31,25% (5/16) der Kinder der lebensbedrohlichen Erkrankung oder ihrer Grunderkrankung innerhalb eines Jahres erlagen. Ebenfalls zu sehen ist, dass in den letzten 10 Jahren nur eine der Patienten/-innen (Pat.Nr.1) an den direkten Folgen der S-HLH verstorben ist.

9 Diskussion

Die HLH ist eine vielgestaltige hyperinflammatorische Erkrankung, die von einer Vielzahl von unterschiedlichen angeborenen und erworbenen Faktoren ausgelöst werden kann. Doch vor allem die erworbene Form und im speziellen die Malignitäts-assoziierte Form wird noch am wenigsten verstanden und erfordert in Zukunft intensivere Forschung. Gemäß einer großen retrospektiven Studie, bei der alle HLH-Patient/-innen, die zwischen 2001 und 2005 in Japan aufgrund einer HLH behandelt wurden, untersucht worden waren, ist die M-HLH (hinter der IAHS) die zweithäufigste Form der HLH und weist die schlechteste 5-Jahres-Überlebensrate auf.(25) Mitunter verantwortlich für das vergleichsweise schlechtere Outcome der MAHS sind vermutlich die drei folgenden Ursachen, welche in naher Zukunft behoben werden könnten.

Das erste Problem ist, dass bei verschiedenen zugrunde liegenden hämato-/onkologischen Grunderkrankungen keine einheitlichen Therapieprotokolle für die HLH existieren. Zwar können die behandelnden Ärzte/-innen auf eine große Zahl von Fallberichten über die Therapie der HLH bei Leukämien und Lymphomen zurückgreifen, aber gerade beim Management von soliden Tumoren als Grunderkrankung gibt es kaum spezifische Therapieempfehlungen. Allein die Menge an verschiedenen Kombinationen von eingesetzten Medikamenten im vorliegenden Patient/-innenkollektiv verdeutlicht, wie schwierig es für die behandelnden Hämato/-onkologinnen ist, eine adäquate Antwort auf die lebensbedrohliche Situation der HLH zu finden.

Das zweite Problem ist, dass die Auslöser der MAHS verglichen mit der F-HLH nur unzureichend verstanden werden. Ein besseres Verständnis über die Pathogenese würde nicht nur eine schnellere und passendere Therapie ermöglichen, sondern auch dabei helfen besonders risikoreiche Situationen im Rahmen der Therapie der Grunderkrankung zu vermeiden bzw. frühzeitig zu behandeln. Den einen kritischen Zeitpunkt oder Auslöser wird man zwar auch in Zukunft nicht finden; das wird einem schon bei Betrachtung der unterschiedlichen Ausgangssituationen zum Zeitpunkt des HLH-Beginns bewusst (Tab.6). Immerhin verteilt sich der Beginn der HLH-Episode heterogen von der S-HLH als Erstmanifestation der Grunderkrankung (2 Fälle: Mediastinales unreifes Teratom und Anaplastisches großzelliges T-Zell Lymphom) bis zur Spätmanifestation im Rahmen der remissionserhaltenden Dauertherapie und so konnte ich entgegen meiner Erwartungen kein erhöhtes Vorkommen eines eindeutigen Triggers feststellen. Jedoch wird man die verschiedenen Ursachen in Zukunft voraussichtlich benennen und nach Relevanz

zusammenfassen können. Während ältere Arbeiten entweder den massiven Zelluntergang im Rahmen der Malignität, die starke immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie oder durchgemachte Infektionen für die S-HLH verantwortlich gemacht haben, versuchen einige neuere Arbeiten ein multifaktorielles Kontinuum von polygenetischer Vererbung und der Summe aller bekannten S-HLH-Trigger als Grundlage für die Ausprägung des resultierenden Phänotyps zu etablieren.(2) Auch andere Arbeiten gehen zumindest von einem Einzel-Nukleotid-Polymorphismus als genotypische Basis für die S-HLH aus.(78)(79)(80) Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Fälle von sekundärer HLH in den nächsten Jahrzehnten viel genauer auf das Vorhandensein von minimalen Mutationen untersucht werden sollten, um eventuell in sehr ferner Zukunft Gen-Erneuerungen oder – Korrekturen als kurative Ansätze anbieten zu können. In weitaus näherer Zukunft könnten aber zumindest Risikopatienten/-innen unter den hämato-/onkologischen Patienten/-innen mittels Genanalyse identifiziert und frühestmöglich behandelt werden.

Das dritte Problem ist der niedrige Bekanntheitsgrad der HLH unter Kommilitonen und Ärzt/-innen und dieser sollte hoffentlich - mit dieser Diplomarbeit zumindest zu einem kleinen Grad - angehoben werden. Denn bereits wenige theoretische Kenntnisse über die Ursachen, die Klinik und die diagnostischen Kriterien reichen aus, Kinder frühzeitig in ein hämato-/onkologisches Zentrum zu überweisen, anstatt sie möglicherweise wegen einer suspizierten Infektion oder anderen Krankheiten inadäquat zu behandeln. Die Ursache für die Uninformiertheit liegt wahrscheinlich an der relativ kurzen Bekanntheitsdauer und der angenommenen Seltenheit der HLH. Basierend auf den Inzidenzabschätzungen von Allen et al. mittels retrospektiver Datenanalyse ist aber davon auszugehen, dass immerhin eine/r von 3.000 pädiatrisch stationär aufgenommen Patient/-innen an Hämophagozytischer Lymphohistiozytose (alle Fälle primärer und sekundärer HLH zusammengenommen) leidet.(52)

Grunderkrankungen und Inzidenz:

In Kapitel 8.1. sind die Fälle der S-HLH mit hämato-/onkologischer Grunderkrankung an der Kinderklinik des LKH Graz aufgelistet. Dabei fällt auf, dass sich nur eine HLH auf dem Boden eines Lymphoms entwickelte, obwohl diese Grunderkrankung in der Literatur zur Ätiologie stets an erster Stelle angeführt wird. In einer Studie von Veerakul et al. machten sie beispielsweise 60% der pädiatrischen MAHS-Fälle aus. Eine weitere Auffälligkeit ist, dass die ALL-Inzidenz mit 3,5 (3,5/100.000 Kinder unter 15 Jahren) im Kindes- und Jugendalter wesentlich höher als jene der AML (0,6/100.000 Kinder unter

15 Jahren) ist,(81) das Verhältnis der aufgetretenen HLH-Fälle mit 6-(ALL) zu 9-(AML) Fällen dazu aber invers ausfällt. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Grunderkrankung AML eher zur Entstehung einer sekundären HLH führt oder das angewandte onkologische Behandlungsprotokoll dahingehend ein höheres Risiko birgt. Der an unserem Patienten/-innenkollektiv durchgeführte Chi-Quadrat-Test spricht zumindest klar dafür, dass Kinder mit AML ein signifikant höheres Risiko tragen an einer S-HLH zu erkranken, als Kinder mit ALL (siehe Kap.8.1). Auch prozentuell ausgedrückt zeigt sich mit einer HLH-Erkrankungsrate von 16,36% aller während des Beobachtungszeitraums stationär aufgenommenen AML-Patienten/-innen (9/55) verglichen mit der Rate von 4,05% (6/148) bei ALL-Patienten/-innen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer S-HLH. Und die letzte und wohl bedeutendste Auffälligkeit ist die hohe Anzahl (5/21 maligne Erkrankungen) von soliden Tumoren als Grunderkrankung der HLH an der Grazer Kinderklinik. Diese sind in Assoziation mit einer HLH so selten, dass einige der aufgetretenen Entitäten - soweit man dies recherchieren konnte - in der Literatur überhaupt noch keinen Eintrag in diesem Zusammenhang gefunden haben (Unreifes Teratom und Osteosarkom). Naheliegender wäre, dass diese lokale Häufung entweder durch Zufall oder aber durch die hohe Aufmerksamkeit gegenüber der HLH an der Grazer Abteilung einerseits und die hohe internationale Dunkelziffer derartiger MAHS-Fälle andererseits zu erklären ist. Diagramm 2 soll die Anzahl der Fälle von S-HLH mit hämato/-onkologischer Grunderkrankung veranschaulichen, kann diesem Anspruch aber wahrscheinlich nicht gerecht werden, da die tatsächliche Anzahl von durchgemachten HLH-Fällen – v.a. in den frühen Jahren – wohl weitaus höher liegt. Wäre das nicht so, hätte sich die Anzahl der Patient/-innen im Vergleichszeitraum zwischen 2005 und 2014 (14 Fälle) und den vorangegangenen 10 Jahren (1995-2004, 6 Fälle) mehr als verdoppelt. Die Inzidenz der S-HLH bei hämato/-onkologischer Grunderkrankung von 1:76 (22 HLH-Fälle zu 1684 Patient/-innen ohne HLH-Episode) bei stationär aufgenommenen Patienten/-innen zwischen 1995-2014 ist im internationalen Vergleich schon unerwartet hoch (siehe Kap.8.1). Werden aber für die Berechnung die aktuelleren Zahlen herangezogen (2005-2014; seit Beginn der retrospektiven Diagnosestellung unerkannter HLH-Fälle durch die Erfassung des Ferritin-Wertes), liegt das Verhältnis der Kinder mit S-HLH bei hämato/-onkologischer Grunderkrankung zu stationär aufgenommenen Kindern ohne HLH-Episode sogar bei 1:55 (16 HLH-Fälle zu 886 Patient/-innen ohne HLH-Episode) Die Zunahme der diagnostizierten Fälle ist klar auf die Forschungsbemühungen und verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen.

Allerdings wurden 5 der 14 Fälle retrospektiv im Rahmen dieser Arbeit anhand des erhöhten Ferritin-Wertes erhoben, was erst ab dem Jahr 2005 rückblickend möglich war. In 3 von diesen Fällen ist das ursprüngliche Fehlen der Diagnose nur auf die kurze Dauer der Episode zurückzuführen, da die HLH gut auf die Behandlung der Grunderkrankung angesprochen hat. 2 Patient/-innen verstarben jedoch ohne jemals die Diagnose der HLH erhalten zu haben. Dies unterstreicht den hohen Stellenwert der Ferritinwert-Bestimmung, die erst seit 2007 Bestandteil der diagnostischen Kriterien ist. Dieser Parameter sollte deshalb in jedem Fall bei Fieber unklarer Genese, Hepatosplenomegalie, hämatologischen Veränderungen und unerklärlichen neurologischen Symptomen im Rahmen von hämato-/onkologischen Erkrankungen in regelmäßigen Abständen bestimmt werden.

Infektionen:

Die Verbindung zwischen der HLH und Infektionen ist so wichtig, weil die primäre und sekundäre HLH oft durch Infektionen getriggert werden, die HLH viele Infektionsbedingte Erkrankungen nachahmen kann (z.b.: bakterielle Sepsis) und behandelbare Infektionen durch die Symptomatik der HLH manchmal überlagert werden. Ein genaueres Verständnis über die Pathophysiologie der HLH könnte uns darüber hinaus helfen, die Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und den Erregern besser zu erklären. In Tabelle 8 ist zu sehen, dass nur 4 Patient/-innen überhaupt keine Infektion im Rahmen der HLH durchgemacht haben. Die Infektionsrate ist mit 81,8% prinzipiell als hoch anzusehen. Einige Kinder (6 Fälle) entwickelten sogar 4 oder mehr verschiedene Infektionen im Laufe der HLH-Episode. Das vorliegende Erregerspektrum des Patient/-innenkollektivs spiegelt großteils die in der HLH-Literatur beschriebenen Keime wider. (≥ 2 Infektionen: Adenovirus, CMV, EBV, HHV 6, HHV 7, BK-Virus und Parvovirus B19)

Nur bei wenigen Arbeiten konnte ich jedoch die Erwähnung des BK-Virus (ein fakultativ pathogenes DNA-Virus aus der Familie der Humanen Polyomaviren) finden (82)(83)(84)(85), obwohl BK-Virus-Infektionen immerhin bei 13,6% (3 Fälle) der hier untersuchten Fälle aufgetreten sind. Dieses Virus ist dafür bekannt, gerade bei immunsupprimierten Patient/-innen zu Nephropathien und hämorrhagischer Cystitis sowie anderen Komplikationen zu führen.(86) Eine genaue Auflistung der durchgeführten und unterlassenen Erregernachweise des Patient/-innenkollektivs war vor allem bei älteren Fällen nicht möglich, weil oftmals nur dokumentiert wurde, welche Erreger festgestellt wurden. Infolgedessen bleibt die Arbeit die Antwort schuldig wie viele Tests durchgeführt

wurden, aber negativ ausgefallen sind. Die durchgeführten Untersuchungen erfassten soweit beurteilbar aber stets alle wichtigen Erreger (siehe Kap. 8.3) und wurden in adäquaten Abständen durchgeführt.

Laborwerte:

Die Auswertung der Laborwerte (Tab.9) ergab in 100% der Fälle eine Hyperferritinämie, Hypalbuminämie, Erhöhung des löslichen IL-2-Rezeptors und Panzytopenie und zeigte damit, dass diese Werte wesentlich zur Diagnose einer HLH bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung beitragen können. Wobei die Panzytopenie - mit Granulozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie - sicherlich oftmals auf die Grunderkrankung (v.a. bei hämatologischen Systemerkrankungen) oder die cytotoxische Chemotherapie zurückzuführen war. Aber auch die anderen erhobenen Laborwerte zeigten, mit Ausnahme des Fibrogens, eine hohe Rate an pathologischen Werten und zeigten somit ihren Stellenwert als Labormarker im Rahmen einer HLH. An dieser Stelle möchte ich noch einmal die enorme Spezifität von Ferritin hervorheben, die durch mehrere Studien zwischen 2007 und 2009 nachgewiesen wurde.(52)(87)(88) Die Spannweite der erhobenen maximalen Ferritin-Werte lag zwischen 6.580 µg/l und 162.524 µg/l. Ansteigende Ferritin-Werte über 500 µg/l (oberer Grenzwert) sollten also nicht nur bei hämato/-onkologischen Patient/-innen sondern auch bei vormals gesunden Kindern als absolutes Warnzeichen und Hinweis für das Vorliegen einer HLH gelten. Obwohl auch die Wichtigkeit der NK-Zellfunktion zur Differenzierung der verschiedenen HLH-Formen in Kapitel 5.3. ausführlich beschrieben wurde, konnte ich weder in der Labor-EDV noch aus den Krankengeschichten ausreichend Messwerte extrahieren, um korrekte Schlüsse über die Rolle der NK-Zellaktivität bei dem gesamten Patient/-innenkollektiv zu ziehen. Eine regelmäßige Überprüfung dieses wichtigen Parameters sollte allein aus Gründen der vollständigen Diagnosestellung angestrebt werden, da er seit 2007 Teil der diagnostischen Kriterien ist.

Erhöhte Procalcitonin- und CRP- Spiegel – insbesondere bei Patient/-innen ohne Anzeichen einer Infektion – lassen vermuten, dass diese Werte durch pathophysiologische Prozesse der HLH ansteigen. Der klinische Nutzen dieser erhöhten Werte in der Diagnostik der HLH abseits der Infektions-Diagnostik bleibt aber weiter fragwürdig, da bereits eine große Fülle anderer spezifischer Laborparameter bekannt ist. Dennoch könnte die Erforschung der Zusammenhänge Rückschlüsse über den ablaufenden immunologischen Prozess liefern.

Außerdem könnte sich der Procalcitonin- und/oder CRP-Wert als Verlaufsparemeter für die HLH eignen. Das größte Problem in dieser Hinsicht stellt aber wahrscheinlich eine mögliche Verfälschung durch aufkommende und undiagnostizierte Infektionen dar. Jedoch wurden pathologisch erhöhte CRP- und PCT-Werte im untersuchten Kollektiv v.a. auch bei Patient/-innen ohne Infektionsnachweis beobachtet. Da insbesondere PCT als spezifischerer Marker für systemische Infektionen gilt, und daher in der klinischen Routine oft die Annahme besteht, PCT-Veränderungen lassen zwischen infektiologischen und nicht-infektiologischen Ursachen von Entzündungsreaktionen unterscheiden, ist es wichtig zu erwähnen, dass die aus unserem Kollektiv gewonnenen Daten eindeutig dafür sprechen, dass der PCT-Wert – auch ohne begleitende Infektion, sondern durch die HLH und andere immunologische Reaktionen an sich (89) – pathologisch erhöht sein kann, und daher für die Diskrimination der HLH gegen Infektionen nicht hilfreich ist.

Therapie:

Obwohl die HLH eine Krankheit der übermäßigen Immunaktivierung ist und sich daraus die pathophysiologischen Vorgänge herleiten lassen, ist es schwierig die richtige Form der Immunsuppression zu finden. Die verschiedenen Therapieansätze dieser 22 Fälle lassen sich dabei kaum untereinander vergleichen, da die unterschiedlichen Grunderkrankungen, HLH-Protokolle und klinischen Präsentationen der Patient/-innen zu 11 unterschiedlichen Kombinationen an Immunmodulatoren geführt haben (Tab.6). In der Zukunft wird wahrscheinlich eine noch größere Auswahl an immunsuppressiven Medikamenten zur Auswahl stehen, die vorerst bei Stammzelltransplantationen und Autoimmunerkrankungen Anwendung finden und sich später vielleicht bei der HLH als sinnvoll erweisen. Dann gilt es in großen Studien herauszufinden, welche der vielen - in Kapitel 6 genannten - Immunmodulatoren die beste Balance aus Wirksamkeit und Sicherheit für den/die Patient/-in bieten können.

Weil die Unterstützungstherapie (Kap. 6.2.6) eine noch größere Vielseitigkeit als die spezifische HLH-Therapie aufweist, wurden die dafür angewandten Medikamente wie Antiinfektiva, Blutersatzprodukte, Antiemetika, Analgetika und Maßnahmen analysiert, aufgrund der Heterogenität jedoch nicht aufgelistet oder in Tabelle 6 übernommen.

Outcome:

In unserer Serie von 22 Patient/-innen mit HLH bei hämato-/onkologischer Grunderkrankung beträgt die Gesamtsterblichkeit nach einem Jahr 45,5% (10/22), wobei nur 50% (n=5) der Todesfälle direkt mit der HLH in Verbindung gebracht werden. Die restlichen 50% (n=5) der Todesfälle traten zwar innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der HLH auf, konnten aber nicht mit der S-HLH assoziiert werden (Diagramm 3). In einer anderen, multizentrischen Studie, die ebenfalls retrospektiv (Beobachtungszeitraum: 2000-2006) 29 Fälle von Malignitäts-assoziiierter HLH auswertete, liegt die Gesamtsterblichkeit zum Vergleich bei 34,4% (n=10), wobei die HLH auch hier für 50% der Todesfälle (n=5) direkt verantwortlich war.⁽⁹⁰⁾ Wie oben beschrieben, lassen sich die Zahlen aber aufgrund des medizinischen Fortschritts nicht direkt vergleichen. So konnte die Gesamtsterblichkeit auch in Graz erfreulicherweise von 83,3% (1995-2004) auf 31,25% (2005-2015) gesenkt werden, was einen großen Erfolg darstellt. Die Gründe für die enorme Steigerung der Überlebensrate können wahrscheinlich sowohl in der Behandlung der HLH, als auch in den verbesserten Therapien der Grunderkrankungen, gesucht werden. Natürlich hatten auch die Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation in den letzten 20 Jahren enormen Einfluss auf die Behandlungsmöglichkeiten und das Outcome der HLH sowie der zugrundeliegenden hämato-/onkologischen Erkrankungen. Auf die HLH-assoziierten Todesfälle bezogen, sieht die Entwicklung noch besser aus, denn während die HLH zwischen 1995-2004 noch bei 4/5 (80%) der innerhalb eines Jahres verstorbenen Patient/-innen die direkte Todesursache darstellt, war das in den darauffolgenden 10 Jahren (2005-2014) nur noch bei 1/5 (20%) verstorbenen HLH-Patient/-innen der Fall.

10 Kritik:

Obwohl der lange Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Arbeit wichtige Erkenntnisse brachte, stellt er gleichzeitig ihr größtes Problem dar, weil die Behandlung und Diagnose der HLH aufgrund medizinischer Fortschritte einem ständigen Wandel unterworfen waren. So änderte sich nicht nur die Therapie, sondern änderten sich auch die eingesetzten diagnostischen Methoden und untersuchten Laborwerte. All diese Faktoren erschweren das gemeinsame Auswerten aller erhobenen Daten. Eine weitere Schwachstelle ist die kleine Beobachtungskohorte, welche größere statistische Auswertungen nicht zulässt. Deshalb könnte bei künftigen Arbeiten versucht werden eine österreichweite Zusammenarbeit zur Erforschung der HLH zu forcieren.

Zum Schluss möchte ich aufgrund der aufgeworfenen Fragen und Problemstellungen noch einige mögliche Forschungsfragen auflisten, die durch weitere intensive Forschung beantwortet werden sollten:

- Die Rolle des BK-Virus in der HLH
- Eine österreichweite Inzidenzabschätzung der HLH als prospektive Studie.
- Literaturrecherche: Die Rolle der soliden Tumoren bei Malignitäts-assoziiierter HLH
- Wie sieht der optimale Supportive Care im Rahmen der HLH aus.
- Die retrospektive Erfassung der Spezifität und Sensitivität des sIL-2 als diagnostisches Kriterium der HLH.
- Die Rolle und der Nutzen der Procalcitonin-Bestimmung bei sekundärer HLH

11 Literaturverzeichnis

1. 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; 93(2):291–4.
2. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 2013; 161(5):609–22.
3. Jana Pachlopnik Schmid. Hämophagozytose- Syndrome. *Paediatrica* 2011; (22):13–6.
4. Bodley Scott R, Robb-Smith A. HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS. *The Lancet* 1939; 234(6047):194–8.
5. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Archives of Disease in Childhood* 1952; 27(136):519–25.
6. Clark BS, Dawson PJ. Histiocytic medullary reticulosis presenting with a leukemic blood picture. *The American Journal of Medicine* 1969; 47(2):314–7.
7. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44(3):993–1002.
8. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67(6):369–88.
9. Janka G, Elinder G., Imashuku S, et al. Infection- and malignancy- associated hemophagocytotic syndromes: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin North Am* 1998; (12):435–44.
10. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremard-Oury C, Leverger G et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr.* 1986; 108(2):267–70.
11. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin. Oncol.* 1991; 18(1):29–33.
12. Henter, J.-I. et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis.
13. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Pediatric Hematology* 2013:605–11.
14. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic Syndrome in Children and Adults. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2014.
15. Henter JI, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998; 12(2):417–33.
16. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol* 2013; 30(4).

17. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirarattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 2:S530-41.
18. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; 34(7):1177–87.
19. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286(5446):1957–9.
20. Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Benesch M, Urban C, Beham-Schmid C. Anaplastic large cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an adolescent. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(7):1057.
21. 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; 40(4):247–9.
22. Sada E, Shiratsuchi M, Kiyasu J, Idutsu K, Ohtsuka R, Nagasawa E et al. Primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumor associated with hemophagocytic syndrome. *Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH* 2009; 49(2):117–20.
23. Tiraje Celkan, Su Berrak, Elif Kazancı, Emel Özyürek, Şule Ünal, Canan Uçar Şebnem Yılmaz, Aytemiz Gürgey. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *The turkish Journal of Pediatrics* 2009; (51):207–13.
24. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15):4041–52.
25. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int. J. Hematol.* 2007; 86(1):58–65.
26. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2014; 21(4):301–12.
27. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet. Infectious diseases* 2007; 7(12):814–22.
28. Ozyürek E, Ozçay F, Yılmaz B, Ozbek N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis: a case report. *Pediatric hematology and oncology* 2005; 22(5):409–14.
29. Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK. Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum. *Clinical and laboratory haematology* 2005; 27(5):312–5.
30. Numata K, Tsutsumi H, Wakai S, Tachi N, Chiba S. A child case of haemophagocytic syndrome associated with cryptococcal meningoencephalitis. *The Journal of infection* 1998; 36(1):118–9.
31. Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995; 21(6):1463–5.

32. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatric blood & cancer* 2012; 59(1):110–4.
33. Levy J, Wodell RA, August CS, Bayever E. Adenovirus-related hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1990; 6(5):349–52.
34. Sato M, Matsushima T, Takada S, Hatsumi N, Kim K, Sakuraya M et al. Fulminant, CMV-associated, haemophagocytic syndrome following unrelated bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1998; 22(12):1219–22.
35. Koyama M, Sawada A, Yasui M, Inoue M, Kawa K. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology* 2007; 86(5):466–7.
36. Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S et al. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2002; 29(9):799–801.
37. Goddard DS, Horn BN, McCalmont TH, Cordoro KM. Clinical update on graft-versus-host disease in children. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2010; 29(2):92–105.
38. Keates-Baleeiro J, Moore P, Koyama T, Manes B, Calder C, Frangoul H. Incidence and outcome of idiopathic pneumonia syndrome in pediatric stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 2006; 38(4):285–9.
39. Ferreira RA, Vastert SJ, Abinun M, Foster HE, Modesto C, Olivé T et al. Hemophagocytosis during fludarabine-based SCT for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Bone marrow transplantation* 2006; 38(3):249–51.
40. Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48(2):124–31.
41. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;95–109.
42. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2009; 23(5):655–64.
43. Janka GE. Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH): Leitlinie; 2014 [cited 2015 Jun 25]. Available from: URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/haemophagozytische-lymphohistiozytose-hlh/@@view/html/index.html>.
44. Janka G. Hemophagocytic Syndromes 2007.
45. Gerd Herold. Innere Medizin 2011: Allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (SZT) [Seite 91]: Herold, Gerd; 2010.
46. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(3):306–12.

47. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gardner H et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2007; 140(3):327–35.
48. Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol* 2002; 138(9):1208–12.
49. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73(8):2128–32.
50. Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, Yokose N, Mizuki T, Tajika K et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Intern. Med.* 2009; 48(10):775–81.
51. Klinke R, Bauer C. *Physiologie: Zahlreiche Tabellen [Seite 471]. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.*
52. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 50(6):1227–35.
53. Goldberg J, Nezelof C. Lymphohistiocytosis: a multi-factorial syndrome of macrophagic activation clinico-pathological study of 38 cases. *Hematol Oncol* 1986; 4(4):275–89.
54. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003; 33(6):392–401.
55. Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, Ikuta K, Sako M, Iwai A et al. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 2002; 94(11):3023–31.
56. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2004; 124(1):4–14.
57. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2002; 16(1):61–71.
58. Woltman AM, Massacrier C, de Fijter, Johan W, Caux C, van Kooten C. Corticosteroids prevent generation of CD34+-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2002; 168(12):6181–8.
59. Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer* 2009; 52(5):621–5.
60. 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; 82(8):2319–23.
61. Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile, Geneviève, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117(4):e743-50.

62. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatric blood & cancer* 2013; 60(1):101–9.
63. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014; 15(5):401–8.
64. Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, Wasik M, Shelly B, Stadtmauer EA et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American journal of hematology* 2008; 83(9):747–9.
65. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American journal of hematology* 2006; 81(1):59–61.
66. Hu Y, Xu J, Wang L, Li J, Qiu H, Zhang S. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Swiss medical weekly* 2012; 142:w13512.
67. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004; 104(3):735–43.
68. Pachlopnik Schmid J, Ho C, Chrétien F, Lefebvre JM, Pivert G, Kosco-Vilbois M et al. Neutralization of IFN γ defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO molecular medicine* 2009; 1(2):112–24.
69. Kunitomi A, Kimura H, Ito Y, Naitoh K, Noda N, Iida H et al. Unrelated bone marrow transplantation induced long-term remission in a patient with life-threatening Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH* 2011; 51(1):57–61.
70. Schwinger W, Urban C, Lackner H, Benesch M, Kerbl R, Dornbusch HJ et al. Unrelated 5/6-locus matched umbilical cord blood transplantation in a 23-month-old child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone marrow transplantation* 1998; 22(4):393–6.
71. Minegishi M, Ohashi Y, Kumaki S, Sasahara Y, Hayashi T, Asada H et al. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone marrow transplantation* 2001; 27(8):883–6.
72. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2005; 129(5):622–30.
73. Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *British Journal of Haematology* 2011; 154(5):556–63.
74. Machaczka M, Nahi H, Karbach H, Klimkowska M, Hägglund H. Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Med Oncol* 2012; 29(2):1231–6.

75. Wang S, Degar BA, Zieske A, Shafi NQ, Rose MG. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia. *American journal of hematology* 2004; 77(4):391–6.
76. Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. Procalcitonin; 2011. Available from: URL: http://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/54893.htm [cited 2015 Jun 25].
77. Ozen S, Dai A, Coskun E, Oztuzcu S, Ergun S, Aktekin E et al. Importance of hyperbilirubinemia in differentiation of primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2014; 6(1):e2014067.
78. Yoshiyama M, Kounami S, Nakayama K, Okutani T, Aoyagi N, Yoshikawa N. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms in Japanese children with infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta haematologica* 2010; 123(3):186–90.
79. Yanagimachi M, Goto H, Miyamae T, Kadota K, Imagawa T, Mori M et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Journal of clinical immunology* 2011; 31(6):946–51.
80. Rees FG, Day MF. The origin and development of the epidermis and associated structures in the cercaria of *Cryptocotyle lingua* (Creplin) (Digenea: Heterophyidae) from *Littorina littorea* (L.). *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 1976; 192(1108):299–321.
81. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie [Seiten 477-479]. 4. vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
82. Umeda M, Ichinose K, Okada A, Nishino A, Aramaki T, Iwanaga N et al. A rare case of hemorrhagic cystitis complicated with thrombocytopenia and hemophagocytic syndrome associated with BK virus, under immunosuppressive treatment of systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2015:1–3.
83. Yaich S, Charfeddine K, Hsairi D, Zaghdane S, Kammoun K, Makni S et al. BK virus-associated hemophagocytic syndrome in a renal transplant recipient. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2014; 25(3):610–4.
84. Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S et al. Different risk factors related to adenovirus- or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(3):458–65.
85. Esposito L, Hirsch H, Basse G, Fillola G, Kamar N, Rostaing L. BK virus-related hemophagocytic syndrome in a renal transplant patient. *Transplantation* 2007; 83(3):365.
86. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine* 2002; 347(7):488–96.
87. Henter J. Pronounced hyperferritinemia: Expanding the field of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 50(6):1127–9.

88. Kerzel S, Zemlin M, Kömhoff M, Klaus G, Maier RF. Hyperferritinemia as the Diagnostic Clue in Life-Threatening Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Klin Padiatr* 2009; 221(05):318–21.
89. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R et al. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2008; 16(9):1035–40.
90. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, Ozyürek E, Unal S, Uçar C et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey. *Turk. J. Padiatr.* 2009; 51(3):207–13.