

Hämophagozytische Lymphohistiozytose – Klinik, Pathophysiologie und Diagnostik

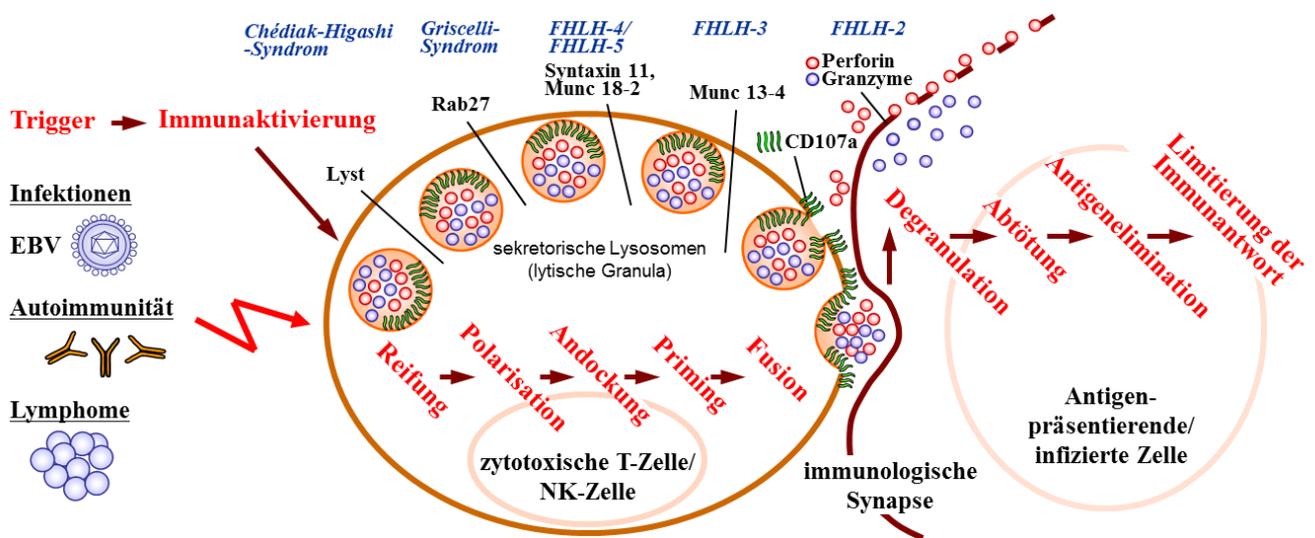


Abb.: Mechanismen und bekannte genetische Defekte, die die Zytotoxizität von T- und NK-Zellen beeinflussen ¹

Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein lebensbedrohliches Hyperinflammationssyndrom, das durch eine exzessive Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen charakterisiert ist. Ursache dieser dysregulierten Immunantwort sind angeborene oder erworbene Defekte der zytotoxischen Funktion von Natürlichen Killer-(NK) Zellen und zytotoxischen T-Zellen, die zu einer Ansammlung von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten in allen Organen sowie einer massiven Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen führen. Die daraus resultierende überschießende systemische Entzündungsreaktion ist unbehandelt oder bei zu spätem Therapiebeginn mit einer hohen Mortalität assoziiert ².

Klinik – wann muss man an eine HLH denken?

Die klinischen Symptome der HLH ähneln denen eines septischen Krankheitsbildes. Die HLH stellt daher eine wichtige Differentialdiagnose zur Sepsis dar, muss jedoch anders als eine infektionsbedingte Hyperinflammation immunsuppressiv behandelt werden. Charakteristisch für eine HLH ist die Symptomentrias bestehend aus Antibiotikatherapie-refraktärem Fieber, einer Splenomegalie und Bi- oder Trizytopenie. Weitere

laborchemische Befunde sind eine Hyperferritinämie, Hypofibrinogenämie, erhöhte Triglyzeride und Transaminasen sowie ein stark erhöhter löslicher IL-2-Rezeptor. Das der Erkrankung namensgebende Phänomen der Hämophagozytose im Knochenmark lässt sich dagegen nur in einem Teil der Patienten nachweisen. Man unterscheidet primäre, angeborene von sekundären Formen.

Pathophysiologie

Die bekannten primären Formen der HLH, auch familiäre HLH (FHL) genannt, werden durch Genmutationen von Perforin (PFR1, FHL-2), MUNC13-4 (UNC13D, FHL-3), Syntaxin 11 (STX11, FHL-4) und MUNC18-2 (STXBP2, FHL-5) verursacht. Diese Proteine werden für die Sekretion lytischer Granula und Abtötung von Zielzellen (z.B. Virus-infizierte Zellen) durch NK- und zytotoxische T-Zellen im Verlauf einer Immunantwort benötigt (siehe Abb.). Dieser Prozess ist essentiell für die Eliminierung von Pathogenen im Rahmen einer Infektion und die Limitation einer Immunreaktion. Darüber hinaus sind bestimmte Immundefizienz-Syndrome, die mit einer gestörten zellvermittelten Zytotoxizität einhergehen können, mit dem Auftre-



ten einer HLH assoziiert. Dazu zählen das Chédiak-Higashi-Syndrom (CHS), das Griscelli-Syndrom Typ 2 (GS2), das Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2, X-Linked Proliferative Disease 1 (XLP-1, SAP-Defekt) und XLP-2 (XIAP-Defekt). Die familiären Formen der HLH (FHLH) werden meist bereits im frühen Kindesalter symptomatisch. Allerdings sind auch Manifestationen im Erwachsenen-Alter für angeborene Formen der HLH beschrieben worden ^{3,4}.

Erworbene oder sekundäre Formen der HLH können dagegen in jedem Alter auftreten und sind mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Dazu zählen virale Infektionen (z.B. EBV, HIV), Autoimmunerkrankungen wie die systemische juvenile Arthritis und Malignome (insbesondere Lymphome). Dabei wird eine HLH häufig auch synonym als Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bezeichnet. Die Ursachen sekundärer HLH-Formen sind bislang weitgehend unklar. Möglicherweise spielt eine Hemmung der zytotoxischen Funktion z.B. durch virale Produkte oder hypomorphe Mutationen in zytotoxizitäts-assoziierten Genen eine Rolle.

Diagnostik

Das Vorliegen einer HLH ist wahrscheinlich, wenn ⁵:

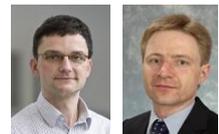
1. eine molekularbiologisch gesicherte Diagnose eines bekannten HLH-verursachenden Gendefekts vorliegt oder
2. wenn fünf der folgenden acht Kriterien erfüllt sind:
 - Fieber
 - Splenomegalie
 - Zytopenie ≥ 2 Zellreihen (Hb $< 9\text{g/dl}$ ($<12\text{ g/l}$ bei Neugeborenen < 4 Wochen))

- Thrombozyten $< 100/\text{nl}$; Neutrophile Granulozyten $< 1/\text{nl}$
- Hypertriglyceridämie ($\geq 3\text{ mmol/l}$) und/ oder Hypofibrinogenämie ($<1,5\text{ g/l}$)
- Ferritin $\geq 500\text{ }\mu\text{g/l}$
- löslicher IL-2-Rezeptor sCD25 $\geq 2400\text{ IU/ml}$
- verminderte NK-Zell-Zytotoxizität
- Hämophagozytose im Knochenmark oder sekundären lymphatischen Organen.

Für das Screening genetischer Defekte der Lymphozyten-Zytotoxizität eignet sich der NK-Zell-Degranulationsassay. Dabei wird die Expression des Lysosomen-assoziierten Proteins CD107a als Marker für die Sekretion lytischer Granula auf der Oberfläche von aktivierten NK-Zellen durchflußzytometrisch bestimmt (siehe Abb.). Eine pathologisch verminderte CD107a-Expression auf aktivierten NK-Zellen deutet dabei auf das Vorliegen einer primären Form der HLH (FHLH 3-5) oder CHS/GS2 hin ⁶. Defekte von Perforin (FHL2), SAP (XLP-1) oder XIAP (XLP-2) können durch intrazellulären Nachweis dieser Proteine in NK- und T-Zellen erfasst werden. Auffällige Befunde sollten durch eine genetische Analyse weiter abgeklärt werden, da sich insbesondere bei primären Formen der HLH an die Immunsuppression eine allogene Stammzelltransplantation anschließen muss.

Weitere Informationen:

Dr. Christian Meisel, Dr. Uwe Kölsch
Fachbereich Immunologie
Tel.: +49 (30) 40 50 26 475
immunologie@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Die HLH ist eine Immunregulationsstörung, die aufgrund angeborener oder erworbener Defekte der zellvermittelten Zytotoxizität zu einer überschießenden Aktivierung des Immunsystems (cytokine storm, Makrophagenaktivierungssyndrom) führt.
- Mit dem NK-Zell-Degranulationsassay und intrazellulären Perforin-Nachweis können die häufigsten genetisch bedingten Formen der HLH detektiert werden.

Literatur

- 1) Janka GE, Annu Rev Med 2012; 63: 233-246
- 2) Rosée, PL; Labmed 2013, 37(5): 217-225
- 3) Ueda et al. Am J Hematol. 2007 82(6):427-32
- 4) Clementi et al. Blood 2005. 105: 4424-4428
- 5) Henter et al. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124
- 6) Bryceson et al. Blood 2012, 119(12): 2754-2763

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Dr. Florian Kainzinger
Redaktion: Dr. Christian Meisel, Dr. Uwe Kölsch
Veröffentlicht: Berlin, 23. Mai 2014