

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 1 von 7

1 Ziel / Zweck

Die Hämophagozytosesyndrome sind **lebensbedrohliche Erkrankungen**. Die SOP soll eine rasche, zielgerichtete und effiziente Diagnostik und Therapie von Kindern mit Hämophagozytosesyndrom unterstützen.

2 Geltungsbereich, Anwendungsbereich

Centrum für Chronische Immundefizienz, Im gesamten ZKJ, klinikumsübergreifend

3 Beschreibung

Vorbemerkung: Hämophagozytosesyndrome sind ein **Notfall**. Bei Verdacht sind sofort interne oder ggf. externe Immunologen zu verständigen. Die Behandlung muß u.U. noch am selben Tag beginnen.

3.1 Was ist ein Hämophagozytosesyndrom?

Der Begriff Hämophagozytosesyndrom beschreibt ein Spektrum von angeborenen und erworbenen Erkrankungen mit gestörter Immunregulation. Das Syndrom ist charakterisiert durch eine Akkumulation aktivierter zytotoxischer T-Zellen und Makrophagen mit der Folge einer hochinflammatorischen Multiorganerkrankung. Charakteristisch, aber nicht notwendig für die Diagnose der Erkrankung ist der Nachweis einer Hämophagozytose im Knochenmark oder in anderen Geweben.

3.2 Primäre versus sekundäre Hämophagozytosesyndrome

Die Terminologie der Hämophagozytosesyndrome (engl: hemophagocytic lymphohistiocytosis = **HLH**) ist verwirrend. Im Wesentlichen werden zwei Formen unterschieden: die primäre, genetisch bedingte Form (familiäre oder **FHLH** oder **FHL**) sowie die sekundäre Form (**SHLH**).

Der primären, genetisch bedingten Form (früher **Morbus Farquar**) können verschiedene Gen-Defekte zugrunde liegen. Hierzu gehören Defekte im **Perforin-Gen (FHL-2)** sowie in den Genen für **Munc13-4 (FHL-3)**, **Syntaxin 11 (FHL-4)** oder **Munc18-2 (FHL-5)**. Der Genort für FHL-1 liegt auf Chromosom 9q22, das Gen ist aber bisher nicht identifiziert. Alle Genprodukte werden in CD8+ zytotoxischen T-Zellen und in NK-Zellen exprimiert.

Die Exozytose von Perforin-haltigen Granula ist ein entscheidender Vorgang für die Zytotoxizität dieser beiden Zelltypen. Perforin-abhängige Zytotoxizität ist wesentlich daran beteiligt, eine überschießende T-Zell Aktivierung und Proliferation mit nachfolgender Makrophagen-Überaktivierung zu verhindern. In der Abwesenheit von Perforin oder der anderen o.g. Proteine, welche alle notwendig für die Exozytose oder intrazellulären Transport der Perforin-Granula sind, werden wahrscheinlich Antigen-präsentierende Zellen im Verlauf einer Immunantwort nicht effizient abgetötet und es kommt zu einer prolongierten T-Zell Stimulation mit der Folge einer massiv überschießenden Immunreaktion.

Drei weitere syndromale Erkrankungen mit Immundefizienz und Albinismus verursachen FHL. Hierzu gehören das **Chediak-Higashi Syndrom** (Defekt des Lyst-Gens), das **Griscelli-Syndrom Typ II** (Defekt des RAB27A-Gens) und das **Hermansky-Pudlak Syndrom Typ II** (Defekt des AP3B1-Gens). Die Gene sind für die Funktion, den lysosomalen Transport der Perforin-Granula bzw. für ihr Verschmelzen mit der Zellmembran verantwortlich. Die Pathophysiologie dieser Erkrankungen ist daher praktisch identisch mit den oben genannten Defekten. Die drei letztgenannten Gene werden jedoch auch in anderen Zellen exprimiert und haben wichtige Funktionen im lysosomalen Transport von Granula in Neuronen, Blutplättchen, Leukozyten und Melanozyten. Hierdurch erklärt sich u.a. der partielle Albinismus bei den Syndromen.

Schließlich kann eine FHL bei der **SAP-Defizienz** (x-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP) Typ I, früher Purtilo-Syndrom), der **XIAP Defizienz** (XLP Typ II) und bei kombinierten Immundefekten auftreten. Bei diesen Erkrankungen steht die Pathophysiologie der Immundysregulation im Zusammenhang mit einer

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 2 von 7

fehlregulierten Signalübertragung in T-Zellen und die FHL wird hier fast immer im Zusammenhang mit einer EBV-Infektion beobachtet.

Die sekundären Hämophagozytosesyndrome werden am häufigsten nach Infektionen beobachtet (**IAHS** = Infektions-assoziierte Hämophagozytosesyndrome). Ursprünglich v.a. nach Virusinfektionen beobachtet, ist inzwischen gut dokumentiert, daß auch Bakterien, Pilze und Protozoen als Auslöser in Frage kommen. Es ist wichtig, festzuhalten, daß auch die meisten Hämophagozytose-Episoden bei FHL-Patienten durch Infektionen ausgelöst werden. Die beiden häufigsten Erreger der IAHS sind EBV und Leishmanien.

Hämophagozytosesyndrome sind auch bei Kindern mit systemischen rheumatologischen Erkrankungen wie Morbus Still beschrieben (**Makrophagenaktivierungssyndrom** = MAS).

Stoffwechselerkrankungen (v.a. **Morbus Wolmann**) können sich wie eine HLH präsentieren.

Schließlich können auch andere lymphoproliferative Syndrome (z.B. EBV-induzierte PTLD) oder maligne Erkrankungen, insbesondere T-Zell Lymphome (**MAHS** = **malignom-assoziierte Hämophagozytosesyndrome**) mit einer HLH assoziiert sein.

4 Diagnostik bei Verdacht auf HLH

Die klinische Manifestation der FHL ist in etwa 80% in den ersten beiden Lebensjahren. Die klinischen Kardinalsymptome sind Fieber, Hepatosplenomegalie und ZNS-Symptome. Das **Fieber** ist typischerweise undulierend und protrahiert, kann aber auch spontan remittieren. Die **Hepatosplenomegalie** ist meist ausgeprägt und progressiv, eine Lymphadenopathie tritt aber nur bei etwa 30% der Patienten auf. **Neurologische Symptome** können bereits zu Beginn vorhanden sein und das klinische Bild bestimmen, treten aber oft erst im Krankheitsverlauf auf. Symptome sind Irritabilität, vorgewölbte Fontanelle, Hypotonie oder Hypertonie und Krämpfe sowie Apathie und Koma. In seltenen Fällen gibt es isolierte ZNS Manifestationen ohne systemische inflammatorische Aktivität.

4.1 Klinisch-Diagnostische Kriterien der HLH

Von der Histiocyte Association wurden Diagnosekriterien der HLH festgelegt:

5 von 8 Kriterien müssen für die Diagnose erfüllt sein:

1. Fieber
2. Splenomegalie
3. Zytopenien $\geq 2/3$ Zelllinien (Hb < 9 mg/l, Thrombo < 100.000/ul, Neutro < 1000/ul)
4. Hypertriglyceridämie (nüchtern ≥ 265 mg/dl) und/oder Hypofibrinogenämie ($\leq 1,5$ g/l)
5. Nachweis einer Hämophagozytose in KM, Milz, LK oder Liquor.
6. sCD25 (löslicher IL-2 Rezeptor) > 2400 U/ml
7. Ferritin > 500 ng/ml
8. Erniedrigte/fehlende NK-Zell Zytotoxizität

Eine fehlende oder verminderte NK-Zell *Degranulation* ist in Verbindung mit intrazellulären Proteinfärbungen für Perforin, SAP und XIAP ein guter Parameter, um abzuschätzen ob ein genetisch bedingtes Hämophagozytosesyndrom vorliegt. Sie hat daher die Bestimmung der NK-Zell Zytotoxizität weitgehend abgelöst, die nur noch als Bestätigungstest durchgeführt wird.

Bei jedem klinischen Verdacht sind unverzüglich Immunologen zur Absprache von Diagnostik und Therapie zu informieren. Eine wichtige Anlaufstelle ist die GPOH-Studienzentrale zur HLH.

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 3 von 7

4.2 Anamnese und klinischer Befund

- Anamnese:

- Perinatal erworbene Infektionen?
- Familienanamnese (insbesondere frühe Todesfälle)
- Konsanguinität (hierfür Stammbäume über mindestens 4 Generationen mit Namen und Alter der Einzelpersonen; ggf. Distanz der Wohnorte in Kilometern)

- Klinische Untersuchung:

- Hepatosplenomegalie (einzeichnen, fotodokumentieren)
- Lymphknotenstatus
- Hautausschläge (foto-)dokumentieren. Ikterus? Ödeme?
- Gräulich schimmernde Haare/Augenbrauen, blaue Augen? (part. Albinismus)
- Gründliche neurologische Untersuchung

4.2.1 Labordiagnostik:

- Hämatologie und Klinische Chemie

- Blutbild: Leukopenie? Absolutwerte berechnen! Thrombopenie, Anämie?
- Mikroskopie: Nachweis von Riesengranula in Leukozyten (Chediak-Higashi-Syndrom)?
- Elektrolyte (Na erniedrigt), Transaminasen, Bilirubin, LDH, Albumin
- Ferritin (stark erhöht), Triglyceride (nüchtern; erhöht)
- sCD25 (löslicher IL-2 Rezeptor) (deutlich erhöht)
- Gerinnung mit Fibrinogen (erniedrigt) und D-Dimeren

- Mikrobiologie (s. Anhang „Infektiologischer Workup bei HLH“)

- Lumbalpunktion

- Eiweiß, Laktat, Zucker
- Liquorkultur, PCR-Dignostik je nach Verdacht (s. Anhang „Infektiologischer Workup bei HLH“)
- Zellzahl und Zytozentrifuge; Betrachtung des Zytospins durch einen erfahrenen Hämatologen: Nachweis von **Hämophagozytose**?

- Knochenmarkpunktion

- Nachweis von Hämophagozytose.
 - Nachweis von Leishmanien (!)
 - KM asservieren (z.B. für Leishmanien-PCR)!
-

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 4 von 7

4.2.2 Immunologische Spezialdiagnostik

Insgesamt mindestens **5 ml EDTA Blut** von Patient und einer gesunden Kontrolle. Weiteres Procedere in Kapitel 7.

4.2.3 Apparative Untersuchungen

- EKG
- Röntgen-Thorax
- Sono Abdomen (Milz ausmessen)
- MRT Schädel (großzügige Indikation)

4.2.4 Sonstiges

- Es gibt einige Stoffwechselerkrankungen, die mit einem Hämophagozytosesyndrom einhergehen können (Urin f. Stoffwechsellabor asservieren).
- ggf. Lymphknoten-, Leber- und Knochenmarkpunktionen (s.o.) zur Differentialdiagnose sowie zum Nachweis von Hämophagozytose.
- bei V.a. Griscelli/Chediak-Higashi/Hermansky-Pudlak-Syndrom: Haarmikroskopie: 5-10 Haare abschneiden und in ein Urinröhrchen. Kontaktinformationen für Einsendung in Kapitel 7.

Die genannten Untersuchungen erlauben die Diagnose einer HLH und weitgehend die Einordnung, ob es sich um eine familiäre Form handelt.

Differentialdiagnostische Überlegungen müssen sein: Konnatale CMV-Infektion? HIV-Infektion? Andere chronische Virusinfektionen? Leukämie? Enzephalitis? Degenerative zerebrale Erkrankungen? Neurometabolische Erkrankungen?

5 Genetische Diagnostik der HLH-Erkrankung

Die genetische Diagnostik der HLH-Erkrankung richtet sich nach der Familienanamnese, der klinischen Befunde und der Konstellation der Laborbefunde. Da die **familiäre Form ohne KMT immer tödlich** verläuft, ist der Klärung der Frage, ob es sich um eine genetische Erkrankung handelt, eine hohe Priorität einzuräumen.

6 Therapie

- Ziel der Therapie ist eine Stabilisierung der dysregulierten Immunantwort.
 - Im Fall der IAHS kann eine Behandlung der Infektion ausreichend sein (inkl. Rituximab bei EBV-Infektion, manchmal ist aber eine aggressive immunsuppressive Therapie (Protokoll HLH-2004) notwendig. Therapieelemente sind Dexamethason, Cyclosporin, Etoposid und ggf. intrathekales MTX. Einige Zentren verwenden Alemtuzumab statt Etoposid. Als Studienmedikament wird auch ein anti-IFN gamma Antikörper (Emapalumab = Gamifant) eingesetzt.
 - Bei der FHL muss immer eine intensivere Therapie durchgeführt werden. Hier kann die Therapie auch keine permanente Remission erzielen. Sie dient lediglich der Stabilisierung vor einer so rasch wie möglich durchzuführenden SZT.
-

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 5 von 7

6.1 **Sonstige Aspekte:**

- Familienmitglieder sollten eine Influenza-Impfung erhalten. Alle Geschwister und engeren Kontaktpersonen sollten die empfohlenen STIKO-Impfungen erhalten haben.

6.2 **Transplantationsvorbereitung**

Die Transplantationsvorbereitung hat vom Augenblick der Diagnose eine hohe Priorität und ist bei hohem Verdacht auf eine FHL begleitend zu den übrigen Untersuchungen noch vor Erhalt der genetischen Befunde voranzutreiben.

7 **Unterstützung durch das CCI, Fachzentrum des Freiburg Zentrums für Seltene Erkrankungen**

Das CCI unterstützt Sie gerne bei:

1. Immunologische Spezialdiagnostik:

Telefonische Anmeldung (Tel.: +49 761 270-71010).

Schein über Internet unter CCI:Diagnostik:Immunologische Diagnostik:Diagnostik bei HLH (<https://www.uniklinik-freiburg.de/ci/studien/hlh.html>); Schein muss von Einverständniserklärung für HLH-Diagnostik begleitet sein (ebenfalls dort abrufbar).

Es werden folgende Untersuchungen durchgeführt

- Lymphozytentypisierung mit Aktivierungsmarkern
- Perforinexpression
- NK-Zell Degranulation
- Expression von SAP und XIAP (bei Jungen)

Abhängig von den initialen Ergebnissen werden dann direkt im Labor weitere Untersuchungen angeschlossen, z.B.

NK-Zell Degranulation nach IL-2 Stimulation CTL Degranulation

Nur genaue klinische Informationen können sicherstellen, dass die korrekte immunologische Diagnostik durchgeführt wird, bitte IMMER Rücksprache mit dem Expertenteam der Immunologie und dem Labor.

2. Genetische Diagnostik:

Sequenzierung der entsprechenden Gene (je nach Verdacht):

- Nach Auswertung der immunologischen Befunde wird durch das Team der Immunologie beraten, ob eine genetische Untersuchung im Rahmen der GPOH HLH Studie veranlasst wird.

3. Therapie:

- Zur Therapieberatung steht ebenfalls die HLH-Studienzentrale der GPOH als Ansprechpartner zur Verfügung. .

4. Transplantation:

- Bei dringendem Hinweis auf eine familiäre Erkrankung mit HLH-Prädisposition sollte sofort mit einem Transplantationszentrum Kontakt aufgenommen werden, um eine HLA-Typisierung und Spendersuche auf den Weg zu bringen.
-

Verfahrensweisung Hämophagozytose-Syndrome



Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 6 von 7

Kontakt:

CCI Ambulanz
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg
Telefon: 0761 270-45240
Fax: 0761 270-45990
Mail. henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de

CCI Advanced Diagnostic Unit
Breisacher Str. 115
79106 Freiburg
Telefon: +49 761 270-71010
Fax: +49 761 270-9671070
Mail. cci.diagnostik@uniklinik-freiburg.de

8 Dokumentenlenkung:

	Name und Datum
Erstellt:	Prof. Dr. S. Ehl, Dr. J. Rohr
Bearbeitet:	Prof. Dr. S. Ehl
Inhaltlich geprüft:	Prof. Dr. S. Ehl
Formal geprüft:	Fabian Seiler
Freigegeben:	Prof. Dr. S. Ehl
Gültig ab:	23.12.2022

Anhang: Infektiologischer Workup bei HLH:

First-line Diagnostik: d.h. obligate Diagnostik

	1	2	3
Blutkultur, incl. Mykobakterienkultur bei V.a. Miliartuberkulose;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquorkultur, incl. Mykobakterienkultur bei V.a. Miliartuberkulose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CMV: PCR aus EDTA-Blut,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBV: PCR aus EDTA-Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adenovirus PCR aus EDTA-Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enteroviren: Stuhl (PCR) – nur bei Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salmonellen, Shigellen, Campylobacter Stuhlkultur – nur bei Diarrhoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parvovirus: PCR aus EDTA-Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HHV6: PCR aus EDTA-Blut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV: Serologie und PCR wenn Risikokonstellation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verfahrensweisung Hämophagozytose-Syndrome



Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik
für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022
Seite 7 von 7

Lues: Serologie wenn klinischer Verdacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Tuberkulose: Tuberkulin-Hauttest (TST) oder IGRA und PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leishmaniasis: Serologie, Kultur und PCR aus Knochenmark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dengue: Serologie bei Reiseanamnese:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Histoplasma Capsulatum: Galactomannan und Antigentest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Second-line Diagnostik: d.h. indizierte Diagnostik bei sepzifischem anamnestisch-klinischen Hinweis

Brucellen: Serologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q-Fieber: Serologie (IFT anfordern, Zweitserum nach 2 Wochen bei Anamnese <1 Woche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chlamydia psittaci: Serologie bei Kontakt mit Vögeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rickettsien: Serologie, falls Reiseanamnese positiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Typhus: Serologie, falls Reiseanamnese positiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaria: Serologie, dicker Tropfen, falls Reiseanamnese positiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* - Da auch ein Antikörper gegen IFNg in der Therapie eingesetzt werden kann und vor dieser Therapie diese beiden Infektionen ausgeschlossen sein müssen, sind diese Tests bei HLH obligat vor Beginn der intensiven Therapie.

1 – angefordert

2 – Ergebnis zurück (+/-)

3 – Bewertung mit Immunologen/Infektiologen/Mikrobiologen/Onkologen besprochen