

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTULOSE (HLH)

UND MAKROPHAGENAKTIVIERUNGSSYNDROM (MAS)



Berlin April 2016

G.E. Janka
Hamburg



HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTULOSE

Definition

Die HLH ist keine eigenständige Krankheit, sondern ein **hyperinflammatorisches Syndrom**.

Trigger (meist infektiöse Erreger) führen zu einer anhaltenden Stimulation des Immunsystems (Lymphozyten und Histiozyten). Dabei wird eine Vielzahl von Botenstoffen ausgeschüttet (Zytokine, Chemokine), die zu den Symptomen der HLH führen.

Patienten mit HLH haben einen angeborenen Immundefekt oder eine erworbene bekannte oder vermutete immunologische Dysfunktion.

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTOSE

Klinische Symptome und Laborbefunde

Anhaltendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie
neurologische Symptome

Ikterus, Ödeme, Lymphadenopathie, Exanthem

Hohe Triglyzeride, niedriges Fibrinogen,
Hohes Ferritin, Transaminasen, Bilirubin, LDH
Zellzahl und/oder Eiweiß im Liquor erhöht

Hämophagozytose im Knochenmark oder anderen Organen

HLH: SYMPTOME AND ZYTOKINE

Die Symptome der HLH können durch Hyperzytokinämie und die Infiltration durch Lymphozyten und Histozyten erklärt werden

- Fieber (Interleukine)
- Panzytopenie (TNF- α , INF- γ , schwere Kette Ferritin, Phagozytose)
- Hohe Triglyceride (TNF- α , INF- γ \rightarrow Lipoproteinlipase \downarrow)
- Hypofibrinogenämie (Plasminogen Aktivator \uparrow \rightarrow Hyperfibrinolyse)
- Hohes Ferritin (aktivierte Makrophagen), hoher löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sCD25) (aktivierte Lymphozyten)
- Hepatosplenomegalie, hohe Transaminasen/Bilirubin, neurologische Symptome: Infiltration durch Lymphozyten und Histozyten; Zytokine und Chemokine. Hämophagozytose: aktivierte Histozyten

Alle diese Symptome und Laborwerte können auch bei Infektionen mit normalem Verlauf gefunden werden; bei der HLH sind sie jedoch ungewöhnlich stark verändert und progredient

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Underlying conditions and classification

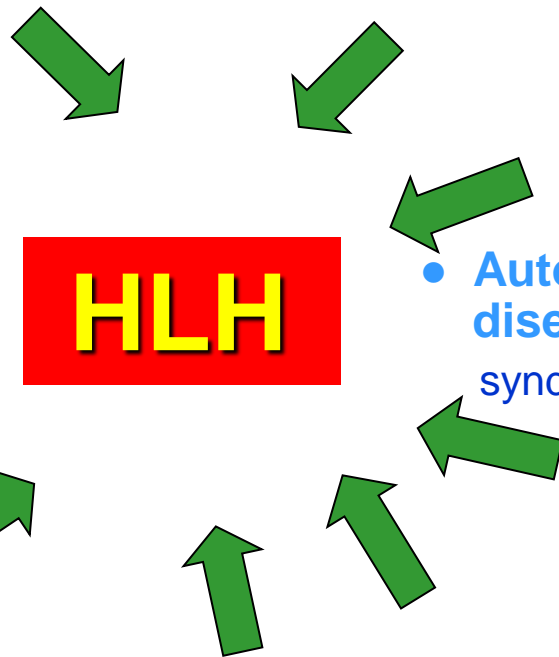
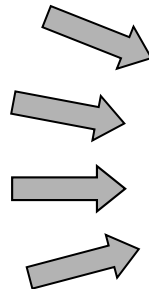
Genetic HLH

≈ 1:3 – 1:5

Acquired HLH

- **Familial HLH (FHLH)**

Perforin
UNC13D
Syntaxin11
UNC18B



- **Exogenous agents**

- infectious organisms
- toxins

- **Autoimmune/autoinflammatory diseases** (Macrophage activation syndrome; MAS-HLH)

- **Malignant diseases**

- **Acquired immune defects**

- **Endogenous products**

- metabolic products, tissue damage

- **Immune deficiency syndromes**

- Chediak-Higashi syndrome 1
- Griscelli syndrome 2
- x-linked lymphoproliferative syndrome (XLP1 and 2)
- Other inborn immune deficiencies

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Genetic defects

Disease	Chromosome	Gene	Gene function
<i>Familial HLH</i>			
FLH-1	9q21.3-q22	not known	not known
FLH-2	10q21-22	<i>PFR1</i>	induction of apoptosis
FLH-3	17q25	<i>UNC13D</i>	granule maturation/priming
FLH-4	6q24	<i>STX11</i>	granule exocytosis
FLH-5	19p13.2-3	<i>UNC18B</i> (<i>STXBP2</i>)	granule exocytosis (interacts with <i>STX11</i>)
<hr/>			
<i>Griscelli syndr. 2</i>	15q21	<i>RAB27A</i>	granule docking
<i>Chédiak-Higashi syndrome 1</i>	1q42.1-2	<i>LYST</i>	granule maturation/ fusion?
<i>XLP 1</i>	xq25	<i>SH2D1A</i>	signal transduction and
<i>XLP 2</i>	xq25	<i>BIRC4</i>	activation of lymphocytes

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTOSE

Perforin

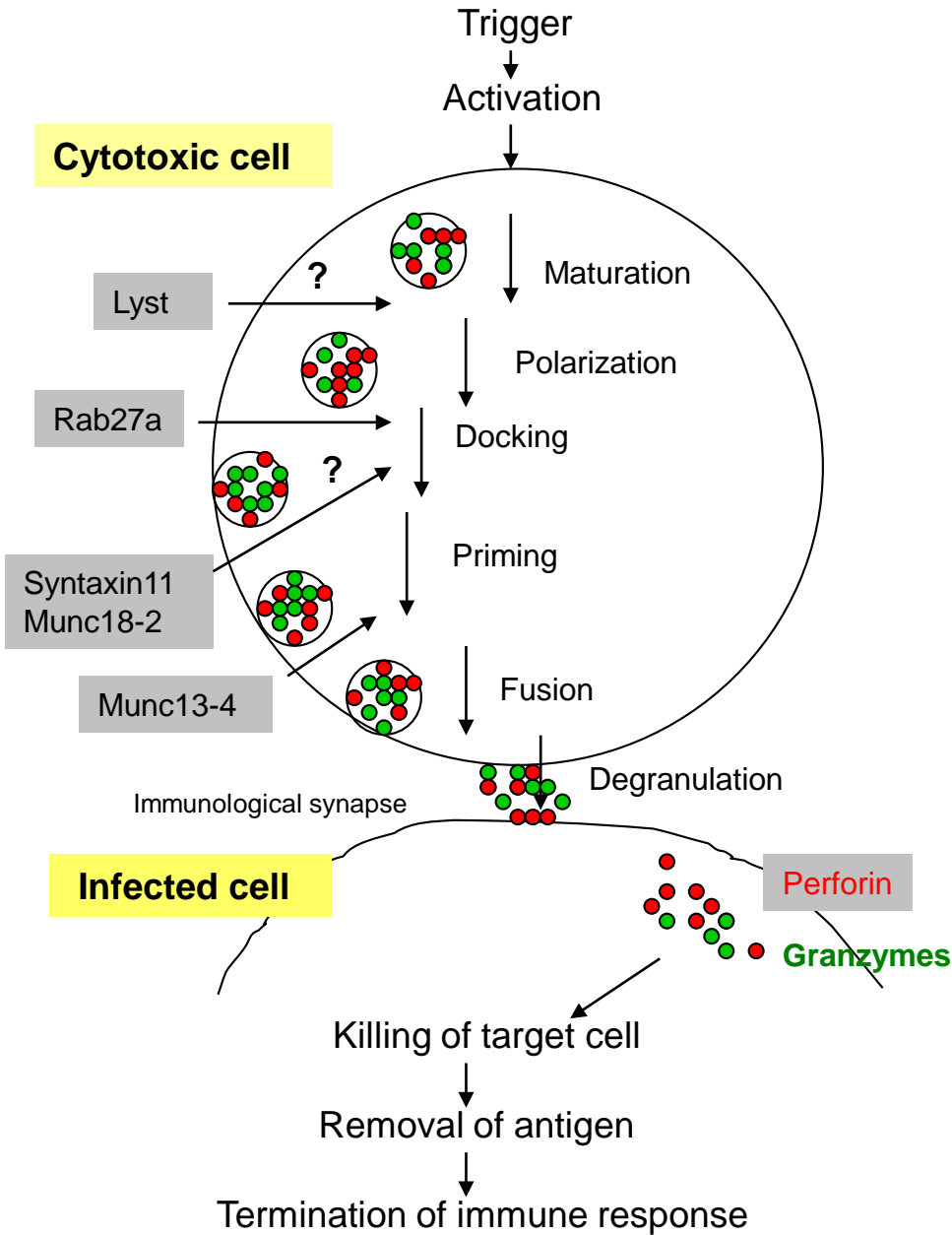
Perforin ist ein Schlüsselmolekül der zytotoxischen
T-Zellen (CTLs) and NK Zellen

Perforin führt zur Apoptose von (infizierten) Zellen und
Abschalten der Immunantwort (Elimination von iDCs, CTLs)

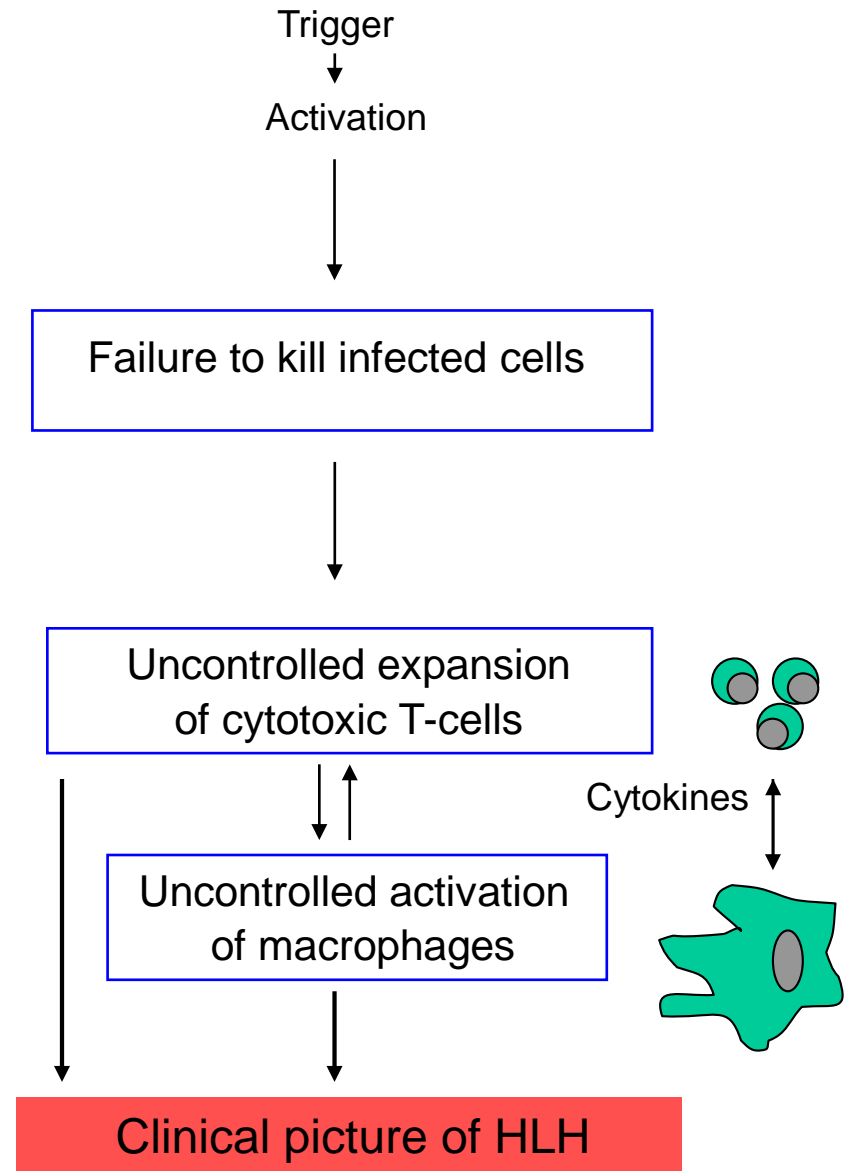
Perforin ist wichtig für die Immunhomöostase und schützt
vor Autoimmunerkrankungen

Perforin spielt eine Rolle bei der Immunüberwachung gegen
maligne Erkrankungen

Normal immune response



Uncontrolled and ineffective immune response in HLH



MAKROPHAGEN-AKTIVIERUNGSSYNDROM (MAS)

Das MAS ist eine Sonderform der HLH (MAS-HLH)

Häufigste **autoinflammatorische Erkrankungen** mit MAS:

Systemische juvenile Arthritis: 93
M. Still des Erwachsenen: 40

10% der Kinder mit M. Still; bei 50% aktiver M. Still
bei 20% Erstmanifestation des M. Still mit MAS
Infektiöser Trigger bei 1/3 der Patienten
Mortalität 8%

Kawasaki Syndrom: 8

Häufigste **Autoimmunerkrankungen** mit MAS:

Lupus erythematodes: 49
Juvenile idiopathische Arthritis: 18
Verschiedene (SS, DM, PAN, MCTD): 16

MAS und HLH

Was haben sie gemeinsam?

Symptome

HLH und MAS zeigen die Symptome einer Hyperinflammation
Im ausgeprägten Fall kann bei MAS das Vollbild einer HLH bestehen.

Trigger

Häufig werden Viren als Trigger gefunden.

Immunologische Befunde

Patienten mit sJIA mit oder ohne MAS können eine niedrige
Perforinexpression und NK-Zell Aktivität haben.

Genetische Befunde

Patienten mit MAS haben Veränderungen (Mutationen, SNPs) in
Genen (**Perforin, *UNC13D***), die bei der familiären HLH betroffen sind.

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTOSE

Unterscheidung genetischer und erworbener Formen

- Nachweis eines infektiösen Erregers: keine Möglichkeit
Schwere des Krankheitsbildes: keine Möglichkeit
- Alter : kann hilfreich sein
>90% der Patienten mit Manifestation im Säuglingsalter haben eine genetische Form. Auftreten der FHL jenseits des 5. Lebensjahres galt als äußerst selten; aber:
Mutationen in HLH Genen werden zunehmend bei Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben.
- Funktionelle Untersuchungen erlauben eine Unterscheidung



HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Diagnostic criteria¹

Familial disease/known genetic defect

Clinical and laboratory criteria (5 out of 8)

Fever

Splenomegaly

Cytopenia of => 2/3 cell lines

Hemoglobin <90g/l, platelets <100x10⁹/l, ANC <1x10⁹/l

Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia

Fasting triglycerides =>3mmol/l, fibrinogen <1.5g/l

Haemophagocytosis in bone marrow, CSF, lymphnodes

Ferritin =>500µg/l

sCD25 =>2400U/ml

Decreased or absent natural killer cell activity

Strong supportive evidence are cerebral symptoms with moderate pleocytosis and or elevated protein, elevated transaminases, bilirubin and LDH

MAKROPHAGEN-AKTIVIERUNGSSYNDROM (MAS-HLH)

Diagnostische Kriterien (MAS bei M. Still)

Expertenkommission pädiatrischer Rheumatologen und Hämatologen

ROC Analyse; Sensitivität $\geq 80\%$; Spezifität $\geq 93\%$

Ferritin > 684 ng/ml und 2 der folgenden Werte:

Thrombozyten < 181 /nl

ASAT > 48 U/l

Triglyzeride > 156 mg/dl

Fibrinogen < 360 mg/dl

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYOSE

Diagnostik

Patient mit Hepatosplenomegalie, Zytopenien und Fieber:

Labor: Ganzes Blutbild
Transaminasen, Bilirubin, CRP, Ferritin,
Triglyceride, Gerinnung mit Fibrinogen, Immunglobuline
Knochenmark, Lumbalpunktion

Spezielle funktionelle immunologische Diagnostik (Freiburg):

(Unterscheidung der genetischen von den erworbenen Formen)

Degranulation der NK-Zellen und CTLs

NK-Zell/CTL Zytotoxizität

Expression von Perforin, SAP und XIAP

löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sCD25)

Mutationsanalyse in Abhängigkeit von den Funktionstesten (Hamburg)

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTULOSE

Therapeutische Ziele

Behandlung des auslösenden Erregers

Unterdrückung der Hyperinflammation

Kortikosteroide

Immunglobuline, Cyclosporin A

Anti-Zytokine, Antikörper, Signalhemmer

Abtötung von aktivierten und infizierten Zellen (APCs, Lymphozyten)

Etoposid, Rituximab, Kortikosteroide

Antithymozytenglobulin/Alemtuzumab

Ersatz des defekten Immunsystems

durch Stammzelltransplantation bei genetischen Fällen

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTÖSE

Therapie

Die Therapie der HLH ist ein zweischneidiges Schwert

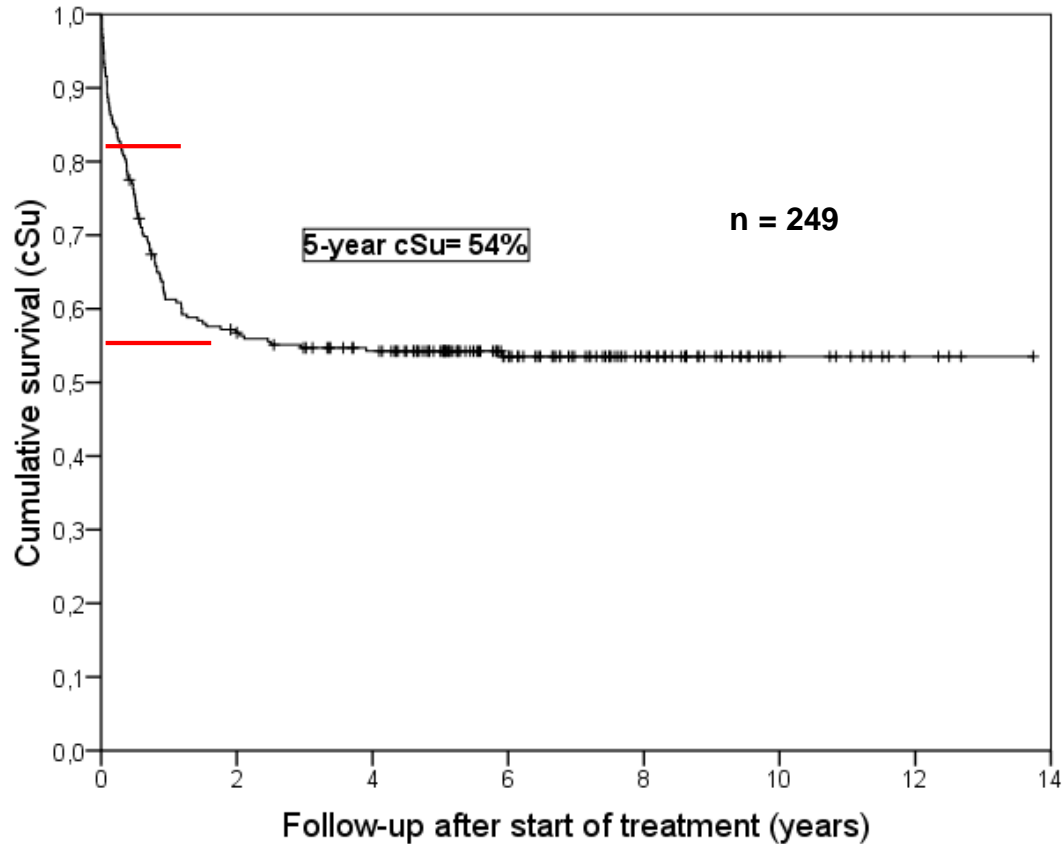


Auf der einen Seite muss die Hyperinflammation unterdrückt werden, um ihre gefährlichen Auswirkungen zu verhindern; auf der anderen Seite kann die immunsuppressive und zytostatische Therapie kontraproduktiv für die Kontrolle der Infektion und die Erholung des Knochenmarks sein. Zu viel Immunsuppression kann neue infektiöse Trigger begünstigen!

Im Gegensatz zu malignen Erkrankungen ist es nicht Ziel, so viele Zellen wie möglich durch die intensive Therapie zu zerstören, sondern nur die überschießende Immunantwort durch Reduktion der aktivierten (infizierten) Immunzellen zu dämpfen in der Hoffnung, dadurch eine neue Balance des Immunsystems zu erreichen.

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTOSE

Prognose



Langzeitergebnisse der Studie HLH-1994 mit Chemo-Immunotherapie und Stammzelltransplantation

Trottestam H, Blood 2011

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYOSE

Stammzelltransplantation

**Die reduzierte Konditionierung
vor Stammzelltransplantation
hat die Überlebensrate erheblich verbessert**

	Zahl	Konditionierung	Überleben
Horne A, BJH 2005	86	BU, CYT, VP16 ± ATG	64%
Cooper N, BMT 2008	25	5-FU, MEL, alemtuzumab	84%
Marsh R, Blood 2010	26	5-FU, MEL, alemtuzumab	92%
Lehmberg K, Haematologica 2013	19	5-FU, TREO, THIOTEPA (14) alemtuzumab	100%

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYOSE

HSCT mit RIC: gemischter Donor-Chimärismus (DC)

103 Patienten mit FHL aus 7 Ländern, DC < 75%; Überlebensrate 82%

17 (16%) Reaktivierungen (10 vor Tag 180 unter Immunsuppr); Überleben: 9/17

18 Pat. Zweittransplantation (9 nach Reaktivierung); Mortalität 33%

► 5 Pat. Linien-spezifischer DC (CD3) <10%; rezidivfrei 1.1.-10 Jahre (med. 5.1)

Hartz B, accepted in Blood

Kernbotschaften:

- Patienten mit Reaktivierungen vor Tag 180 haben variablen DC und häufig virale Trigger. Die Immunsuppression spielt eine Rolle.
- Ein DC von 20-30% schützt vor Reaktivierung nach Tag 180
- Ein DC unter 30% führt nicht immer zu einer Reaktivierung der HLH
- Bei Patienten mit niedrigem DC muss das Risiko einer 2. HSCT gegen das Risiko einer Reaktivierung abgewogen werden



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Das HLH Team

Hamburg: Kai Lehmborg
Udo zur Stadt
Ingo Müller
Anke Clodius
Manuela Adao
Gritta Janka

München: Karin Beutel
Freiburg: Stephan Ehl
Thomas Vraeth
Carsten Speckmann
Sandra Amman
Ilka Fuchs

