

Hämophagozytose-Syndrom

1. Hämophagozytosesyndrom - was ist das?
2. Wie häufig ist die Erkrankung?
3. Was sind die Ursachen der Erkrankung?
4. Ist es eine Erbkrankheit?
5. Wie wird die Erkrankung festgestellt?
6. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?
7. Wie sieht die langfristige Entwicklung aus (Prognose)?
8. Sind Impfungen erlaubt?
9. Kann das Kind in den Kindergarten/Schule gehen?
10. Kann die Erkrankung geheilt werden?

1 Hämophagozytosesyndrom - Was ist das?

Die Bezeichnung Hämophagozytose-Syndrom steht für eine Gruppe von Erkrankungen mit einer gestörten Regulation des Abwehrsystems. Der Name Hämophagozytose beschreibt ein wesentliches Merkmal der Erkrankung: das „Auffressen“ (Phagozytose) von Blutzellen (Hämo – vom Griechischen abgeleitet: Blut). Beim Hämophagozytosesyndrom (kurz: HLH für Hämophagozytische Lympho-Histiozytose) sind die Fresszellen des Abwehrsystems stark überaktiviert. Ihre Aufgabe ist eigentlich die Phagozytose von Infektionserregern und Zelltrümmern. Bei der HLH sind sie aber derart überaktiviert, dass sie beginnen, gesunde Blutzellen zu fressen und in Organe wie die Milz, die Leber und das zentrale Nervensystem einzuwandern und dort zu einer starken Entzündung mit Anschwellung der Organe und hohem Fieber führen.

Warum kommt es zu einer HLH? Die Ursachen sind vielfältig und oft gibt es mehrere Faktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung beitragen. Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Formen der HLH: eine angeborene Form (primäre HLH oder familiäre HLH = FHL: Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose) und eine erworbene Form (sekundäre HLH).

Bei der **angeborenen** Form ist die Regulation des Abwehrsystems durch einen genetischen Defekt gestört. Das heißt, dass von Geburt an starke Reaktionen des Abwehrsystems nicht richtig kontrol-

liert werden und überschießend ablaufen können. Wenn nun das Abwehrsystem z.B. durch eine Infektion stimuliert wird, wird es zunächst normal aktiviert, kommt aber dann nicht mehr zur Ruhe. Die Fieberreaktion hört nicht mehr auf, die Abwehrzellen bleiben hochaktiv, auch wenn die Infektion eigentlich überstanden ist und führen dann zu der schweren Erkrankung. Nicht jeder Infekt ist allerdings stark genug, dass sich die Regulationsstörung zeigt, auch wenn die erbliche Veranlagung vorhanden ist.

Bei der FHL treten die ersten **Krankheitszeichen** sehr früh, in der Regel innerhalb der ersten 12 Lebensmonate auf. Typische Symptome sind Fieber, eine Leber- und Milzvergrößerung (Hepatosplenomegalie), erniedrigte Blutzellzahl (Zytopenie) und neurologische Auffälligkeiten. Das Fieber ist nicht immer gleich bleibend hoch, sondern zeigt häufig einen „wellenförmigen“ Verlauf, kann aber auch nach einiger Zeit nachlassen oder ganz zurückgehen. Die ausgeprägte Vergrößerung der Leber und der Milz ist in den meisten Fällen fortschreitend. Symptome, die auf eine Beteiligung des Nervensystems hinweisen, können sehr variabel sein. Sie können von Anfang an das klinische Bild bestimmen, treten häufig aber erst im weiteren Krankheitsverlauf auf. Die Kinder sind schlapp, teilnahmslos und reagieren auf ihr Umfeld nur wenig oder gar nicht. Andere haben eine erhöhte Zittrigkeit, zeigen eine ausgeprägte Überstreckung des Kopfes nach hinten und eine erhöhte oder erniedrigte

Muskelspannung. Bei manchen Kindern ist die Fontanelle gespannt und vorgewölbt, sie schreien schrill, sind lichtempfindlich, spucken vermehrt und haben eine Nackensteifigkeit (Meningismus). In einigen Fällen können die neurologischen Krankheitszeichen ausgeprägt sein und im Verlauf auch zu einem Krampfeignis führen. Weitere mögliche Begleitsymptome können Ausschläge der Haut, Gelbsucht, Wassereinlagerung in das Gewebe (Ödeme) und Lymphknotenschwellungen sein. Das Hämophagozytose-Syndrom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und ein **immunologischer Notfall**. Aufgrund des genetischen Defekts besteht bei einer angeborenen Form auch bei zunächst erfolgreicher Behandlung eines Krankheitsschubs immer wieder das Risiko einer HLH. Nur eine Knochenmarkstransplantation kann die Erkrankung endgültig heilen.

Bei der **erworbenen** Form liegt kein genetischer Defekt vor, sondern eine Überstimulation des Abwehrsystems aufgrund einer sehr stark verlaufenden Infektion, einer Autoimmunerkrankung oder einer bösartigen Erkrankung. Wenn die Stimulation einen gewissen Schwellenwert überschreitet, kann das Abwehrsystem auch nicht mehr richtig zur Ruhe kommen, obwohl die Regulation im Prinzip weitgehend funktioniert.

Die sekundären Formen des Hämophagozytose-Syndroms können alle Altersklassen betreffen und sind am häufigsten nach Infektionen, vor allem nach Virusinfektionen wie der EBV-Infektion (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) zu beobachten. Aber auch Kinder mit malignen oder systemischen rheumatologischen Erkrankungen, z.B. dem Morbus Still, können von Hämophagozytose-Episoden betroffen sein. Die sekundäre HLH ist nicht genetisch vererbt.

2 Wie häufig ist die Erkrankung?

HLH ist eine seltene Erkrankung. Sie tritt in Deutschland bei ungefähr 1 von 100.000 Personen auf.

3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Die primäre Form der HLH (FHL) ist eine angeborene, genetische Störung des Immunsystems. Das bedeutet, dass der Bauplan (Gen) für ein Eiweiß (Protein) einen Fehler hat so dass das Protein nicht mehr in der in der richtigen Form oder

gar nicht mehr gebildet werden kann. Bei der primären Form können verschiedene Gen-Defekte die Ursache für das Hämophagozytose-Syndrom sein. Meistens liegt ein Defekt in den Genen für Perforin, Munc 13-4 oder Syntaxin 11 vor.

Bis heute sind aber nicht alle genetische Ursachen für die verschiedenen FHL-Varianten bekannt.

Weitere angeborene Erkrankungen, die zu einer HLH führen können, sind das Chediak-Higashi-, das Griscelli- und das Purtilo-Syndrom. Der Krankheitsbeginn ist hier oft jenseits des ersten Lebensjahres, kann aber auch im Säuglingsalter auftreten. Zusätzlich zu den oben erwähnten Symptomen kommt es beim Chediak-Higashi- und Griscelli-Syndrom zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Pigmentstörung, einem partiellen Albinismus. Dieser ist am deutlichsten an den Haaren, Augenbrauen und Wimpern (blonde bis gräulich schimmernde Haare), der „hellrosafarbig“ Haut und der hellblau oder rötlich schimmernden Regenbogenhaut des Auges zu erkennen. Bei Kindern mit dem Chediak-Higashi-Syndrom kommt es zusätzlich zu vielfältigen neurologischen Symptomen wie einer Entwicklungsverzögerung und/oder einer Muskelschwäche.

Das Purtilo-Syndrom betrifft in der Regel nur Jungen und zeigt sich meist im Rahmen einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV).

All diesen genetischen Erkrankungen ist gemeinsam, dass die Zell-vermittelte „Zytotoxizität“ gestört ist. Zytotoxizität wird von Natürlichen Killer (NK)-zellen oder zytotoxischen T-Zellen eingesetzt, um dadurch andere Zellen abzutöten. Unter anderem ist dieser Mechanismus für die Beendigung von Immunreaktionen wichtig. Zellen, die Immunantworten stimulieren, werden nach erfolgreicher Abwehrreaktion über Zytotoxizität abgetötet, um damit die Immunreaktion zu beenden. Ist dieser Mechanismus gestört, kommt es zu einer verlängerten und überschießenden Immunantwort. Unzählige T-Zellen und Makrophagen (Fresszellen) werden aktiviert und verursachen die Hämophagozytose, d.h. es kommt zu der lebensbedrohlichen Zerstörung der körpereigenen Blutzellen und der hochentzündlichen Erkrankung vieler Organe.

4 Ist es eine Erbkrankheit?

Wenn eine Erbkrankheit vorliegt, bedeutet das, dass der Patient von Mutter und/oder Vater das fehlerhafte Gen geerbt hat. Jeder Mensch besitzt von jedem Gen zwei Stück, eines vom Vater und eines von der Mutter. Für die meisten Erbkrankheiten ist es nötig, dass beide Gene fehlerhaft sind, da ein gesundes Gen in der Regel ausreicht, genügend gesundes

Protein herstellen zu können.

Die meisten Formen der FHL Erkrankung werden autosomal-rezessiv vererbt. Das bedeutet, dass beide Elternteile klinisch gesunde Träger des defekten Gens sind, d.h. beide haben neben dem krankmachenden auch ein gesundes Gen, das ausreicht, sie vor der Erkrankung zu

schützen. Für die Nachkommen entsteht dadurch eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 25 %. Die Hälfte der Kinder werden wie ihre Eltern klinisch gesunde Genträger, können aber das Gen an ihre Kinder weitervererben und 25 % sind ganz gesund. Die Vererbung ist hier geschlechtsunabhängig.

Ein anderer Vererbungsgang liegt beim Purtilo-Syndrom vor. Das betroffene Gen liegt auf dem X-Chromosom und wird daher geschlechtsgebunden vererbt. Hier ist meist die Mutter die klinisch gesunde Trägerin des kranken Gens, kann das

aber durch ein gesundes Gen auf ihrem anderen X-Chromosom ausgleichen. Jungen haben nur ein X-Chromosom, das sie als eines von zwei mütterlichen X-Chromosomen zufällig von der Mutter erben. Wenn sie das X-Chromosom mit dem kranken Gen erben, tritt die Krankheit auf, da sie nicht mit einem 2. gesunden Gen ausgleichen können. Bei diesem Erbgang ist die Hälfte aller Jungen von der Krankheit betroffen, während die Mädchen alle gesund sind. Die Hälfte der Mädchen kann allerdings die Krankheit wieder an ihre eigenen männlichen Kinder übertragen.

5 Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Um eine HLH-Erkrankung festzustellen, sind zunächst eine sorgfältige körperliche Untersuchung sowie eine genaue Erhebung der Anamnese (Krankheitsgeschichte) unter Mitbeurteilung der Familiengeschichte (wie z.B. Blutsverwandtschaft, bekannter Immundefekt in der Familiengeschichte) von Bedeutung. Sie können eine erste Auskunft geben, wie stark der Krankheitsschub ist und ob es sich um eine primäre oder sekundäre Form der HLH handelt.

In der Folge sind mehrere Blutuntersuchungen erforderlich. Für eine HLH typische Laborbefunde sind u.a. erniedrigte Blutzellen, erhöhte Entzündungs- und Leberwerte. Auch eine Lumbalpunktion (Punktion zur Gewinnung von Nervengewebe) ist in der Regel nötig. Im Nervengewebe kann häufig erhöhtes Eiweiß und

erhöhte Zellzahlen nachgewiesen werden. Auch eine Knochenmarkpunktion ist für die Sicherung der Diagnose und für den Ausschluss von anderen Erkrankungen (wie einer Leukämie, die sich ganz ähnlich zeigen kann) von Bedeutung. Oft sieht man hier Hämophagozytose, dies ist aber nicht immer der Fall. Zusätzliche Untersuchungen können ein Ultraschall des Bauchraumes, ein EEG (Ableitung der Hirnströme) und eine Kernspintomographie des Kopfes (bildgebendes Verfahren) sein. Die Notwendigkeit dieser Untersuchungen richtet sich nach dem klinischen Bild.

Wichtig sind auch immunologische Untersuchungen, bei denen die Zytotoxizität von NK und T-Zellen im Reagenzglas untersucht werden kann. Bei dem Verdacht auf ein Chediak-Higashi- oder

ein Griscelli- Syndrom ist als ergänzende Diagnostik eine Haarschaftsmikroskopie sinnvoll. Wenn eine genetische Form vermutet wird, kann die Diagnose durch einen Gentest bestätigt werden.

Hier sind endgültige Resultate aber oft erst nach Monaten zu bekommen, so dass die Behandlung immer bereits vor Vorliegen der Resultate eines Gentests beginnen muss.

6 Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Die Ziele der Behandlung der HLH sind die Unterdrückung der überschießenden Immunreaktion, die Beseitigung der auslösenden Ursache und das Verhindern eines Rückfalls. Hierzu ist bei fast allen Patienten eine intensive immunsuppressive (das Abwehrsystem-dämpfende) Behandlung notwendig. Dazu gehören hohe Dosen von Cortison sowie Cyclosporin. Bei Patienten mit angeborener HLH muss in der Regel mit Hinzunahme des Medikaments Etoposid eine Form der Chemotherapie eingesetzt werden. Bei Befall des Nervensystems können noch andere Medikamente hinzukommen. Oft ist auch die wiederholte Transfusion von Blutprodukten notwendig, um die Situation zu stabilisieren. Da Infektionen bei allen Formen der HLH zu den wichtigsten Auslösern gehören, wird fast immer eine intensive antimikrobielle Behandlung, incl. Antibiotika durchgeführt. Auch Medikamente, die gegen Viren oder Pilze gerichtet sind, kommen zum Einsatz. Um eine häufige Venenpunktion und Reizung der Venen zu vermeiden ist die Anlage eines zentralvenösen Katheters sinnvoll, der dann bei komplikationslosem Verlauf für die gesamte Dauer der Therapie liegen bleiben kann.

Im Falle einer sekundären HLH kann die

intensive Behandlung einer zugrunde liegenden Infektion oder einer Autoimmunerkrankung die Ursache beseitigen. Die immunsuppressive Behandlung ist dann meist nur vorübergehend nötig und das Risiko eines Rückfalls ist gering. Im Falle einer angeborenen HLH kann die Ursache (der genetische Defekt) aber nicht durch Medikamente behandelt werden. Die immunsuppressive Behandlung muss daher meist langfristig durchgeführt werden und das Risiko eines Rückfalls ist hoch. Die Knochenmarktransplantation ist bis heute die einzige Behandlungsmöglichkeit der primären FHL mit einer Chance auf eine Heilung. Ohne sie ist das primäre Hämophagozytose-Syndrom im Verlauf in der Regel tödlich.

Bei der Diagnose einer angeborenen HLH ist es daher wichtig, rasch mit den Vorbereitungen für eine Transplantation zu beginnen. Das Wichtigste ist, einen geeigneten Spender ausfindig zu machen. Hierzu werden zunächst der Patient und die Familienangehörigen typisiert, d.h. es wird mit Hilfe einer Blutprobe nach einem geeigneten Spender innerhalb der Familie gesucht. Nähere Informationen finden Sie in der Informationsschrift „Knochenmarktransplantation bei Immundefekten“.

7 Wie sieht die langfristige Entwicklung aus?

Mit der intensiven Immunsuppression gelingt es in der Regel, den akuten Schub einer HLH erfolgreich zu behandeln. Wird dann ein geeigneter Spender für die Transplantation gefunden und diese erfolgreich durchgeführt, sind die langfristigen Heilungschancen bei der primären HLH hoch. Beim Chediak-Higashi- und dem Griscelli-Syndrom ist der Verlauf nicht immer so bedrohlich wie bei der primären FHL. Bei den meisten Patienten

ist eine Transplantation nötig, aber nicht immer. Es ist zu beachten, dass bei diesen beiden Erkrankungen auch andere Störungen vorliegen, die das Krankheitsbild langfristig ebenfalls prägen können (z.B. Entwicklungsstörung, Krampfanfälle, Blutungsneigung).

Die Prognose der sekundären HLH ist nach der Behandlung der ursächlich auslösenden Erkrankung gut.

8 Sind Impfungen erlaubt?

Wenn die Diagnose einer angeborenen HLH gestellt wird, sollten Impfungen nicht durchgeführt werden, da sie unter Umständen einen Schub der Erkrankung auslösen können. Nach Erholung von einer erworbenen HLH muss der richtige

Zeitpunkt besprochen werden, Impfungen sollten aber im Prinzip durchgeführt werden. Dies gilt auch für Kinder mit angeborener HLH nach erfolgreicher Transplantation.

9 Kann das Kind in den Kindergarten/Schule gehen?

Kinder mit der schweren angeborenen Form der Erkrankung können nach einer erfolgreichen Transplantation den Kindergarten und die Schule besuchen.

Kinder mit Varianten der Erkrankung oder der erworbenen Form der HLH können nach erfolgreicher Therapie wieder die Schule bzw. den Kindergarten besuchen.

10 Kann die Erkrankung geheilt werden?

Das primäre angeborene Hämophagozytose-Syndrom kann durch eine Behandlung des akuten Schubs und eine nachfolgende Knochenmarktransplantation bei einem Großteil der betroffenen Patienten geheilt werden. Ohne eine Transplantation verläuft diese familiäre Form immer tödlich. Bei Chediak-Higashi- und Griscelli-Syndrom ist der Ver-

lauf meistens nicht ganz so bedrohlich, so dass nicht immer sofort die Indikation für eine Transplantation gestellt werden muss. Bei den erworbenen Varianten der HLH genügt in den meisten Fällen eine Behandlung des akuten Schubs sowie seiner Ursache. Es kann zu Rückfällen kommen, aber eine Transplantation ist in der Regel nicht erforderlich.

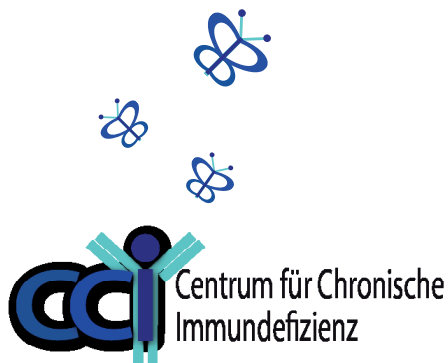
Autoren:

Henrike Ritterbusch
Prof. Dr. Stephan Ehl
Centrum für Chronische Immundefizienz
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg
Tel. +49 (0)761 270-7755, -4524
henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de
stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Das CCI ist ein vom BMBF gefördertes interdisziplinäres Forschungs- und Behandlungszentrum am Universitätsklinikum Freiburg (www.cci-uniklinik-freiburg.de). Am CCI werden altersübergreifend Patienten mit Immundefizienz diagnostiziert und behandelt.

Das CCI arbeitet eng zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), die ein bundesweites Netzwerk zur Versorgung von Patienten mit Immundefizienz darstellt (www.kinderimmunologie.de). Weitere Informationen zu angeborenen Immundefekten finden Sie über die Deutsche Selbsthilfegruppe für angeborene Immundefekte (www.dsai.de).



ARBEITSGEMEINSCHAFT
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE

