

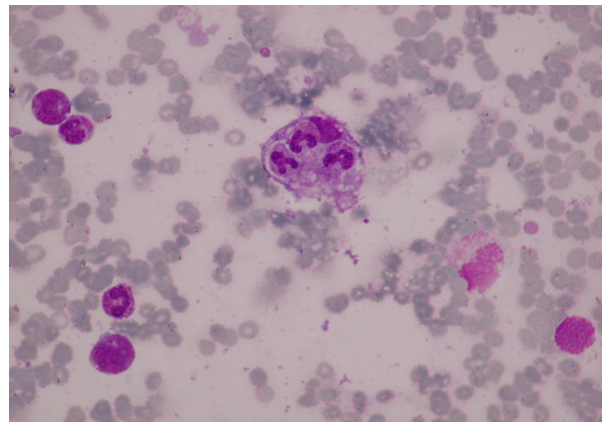
Wenn die Zellen verrückt spielen....

**Fieber und Zytopenien –
Seltene genetische Erkrankungen**

Karin Beutel

**Kinderklinik München Schwabing,
Städtische Kliniken München GmbH und
Klinikum München Rechts der Isar, TU München**

Wann muss ich an eine (genetische) HLH (Hämophagozytische Lymphohistiozytose) denken?



Inzidenz

Geschätzte Inzidenz für FHL in Schweden:

- **0,12/100.000 Kinder < 15 Jahre**
- **1:50.000 Geburten**

Geschätzte Inzidenz für alle HLH-Formen:

- **1,07/100.000**

Diagnose

Diagnostic criteria (Henter, Histiocyte Society 1991, revised 2004)

1. **Familial disease/known genetic defect**
 2. **Clinical and laboratory parameters (5/8 criteria fulfilled)**
 - **Fever**
 - **Splenomegaly**
 - **Cytopenias ≥ 2 lineages**
 - **hemoglobin < 90 g/l (age < 4 weeks: < 120 g/l)**
 - **platelets $< 100 \times 10^9/l$**
 - **neutrophils $< 1 \times 10^9/l$**
 - **Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia**
 - **Fasting triglycerids ≥ 3 mmol/l**
 - **Fibrinogen $< 1,5$ g/l**
 - **Ferritin ≥ 500 μ g/l**
 - **sCD25 ≥ 2400 U/l**
 - **Reduced or absent NK activity**
 - **Hemophagocytosis in bone marrow, lymphnodes, spleen, CSF**
-

Fall 1

- 2 Monate alter weiblicher Säugling, Zwillings-Frühgeborenes
- Eltern türkischer Herkunft, consanguin?
- Fieber, Hepatosplenomegalie, Opisthotonus
- Panzytopenie, erhöhte Transaminasen, Ferritin, sCD25 erhöht
- Erregernachweis: negativ
- Knochenmark: Hämophagozytose
- Liquor: Pleozytose 15 Zellen/ μ l (Lymphozyten)

HLH

- Z.n. HSCT
- chronische Durchfälle
- MUNC18-2 Ex 14: 1214 G>A homozygot: **FHL 5**

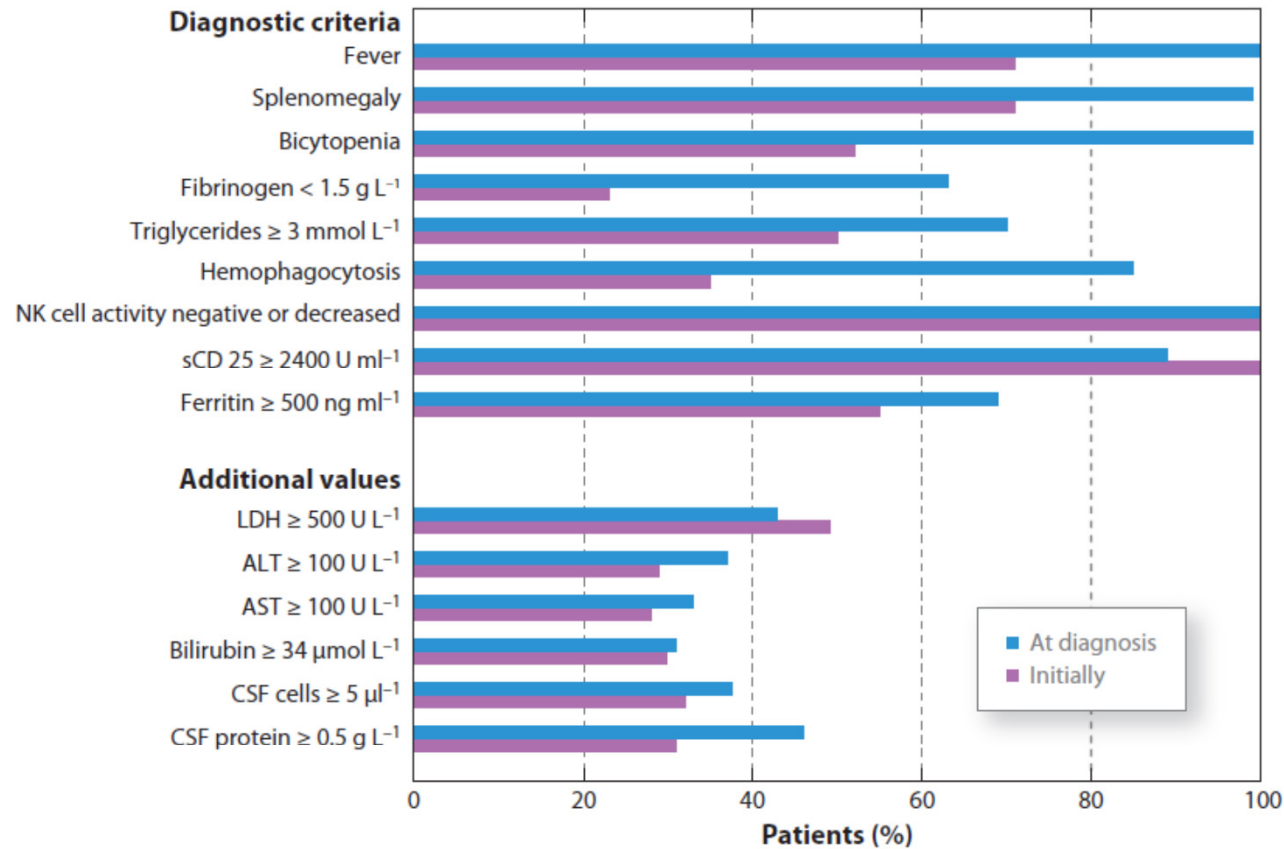


Figure 1

Clinical symptoms and laboratory findings in 65 patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) at first presentation and at diagnosis. The purple bars represent the percentage of positive patients at first presentation, the blue bars the percentage at diagnosis. Bicytopenia: two hematopoietic cell lines are decreased. Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CSF, cerebrospinal fluid; LDH, lactate dehydrogenase; NK cell, natural killer cell; sCD, soluble IL-2 receptor.

Fall 2

- **13-jährige Patientin**
- **Fieber, Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie**
- **Panzytopenie**
- **EBV-Last 1571 Kopien/ml Plasma**
- **Ferritin 2470 µg/l, sCD25 22052 U/l**

EBV-assoziierte HLH

- **Therapie: IgG, Steroide, HLH2004, Remission**

Fall 2

- 2 Reaktivierungen in 3 Jahren, EBV-Last nicht erhöht
- Ansprechen auf Steroide +/- CSA
- 16 Jahre: Hypogammaglobulinämie

CVID?

- 17 Jahre: HLH-Reaktivierung mit ZNS-Beteiligung
- MUNC18-2 Ex 15: Ivs 15+1 G>C (het), Ex 18:1621 G>A (het)
- Z.n. HSCT

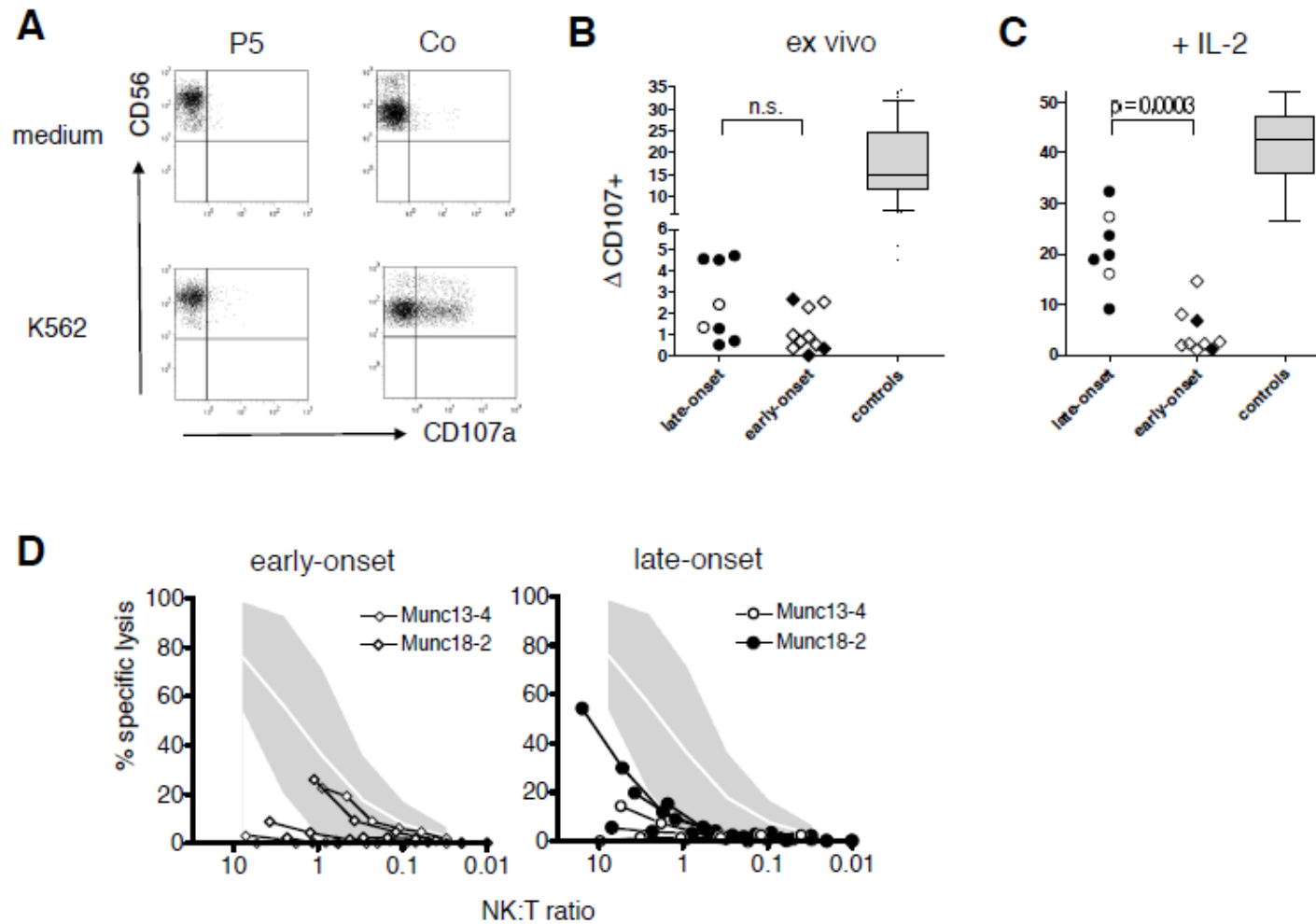
FHL-5 mit late-onset bei hypomorpher Mutation

Fall 3

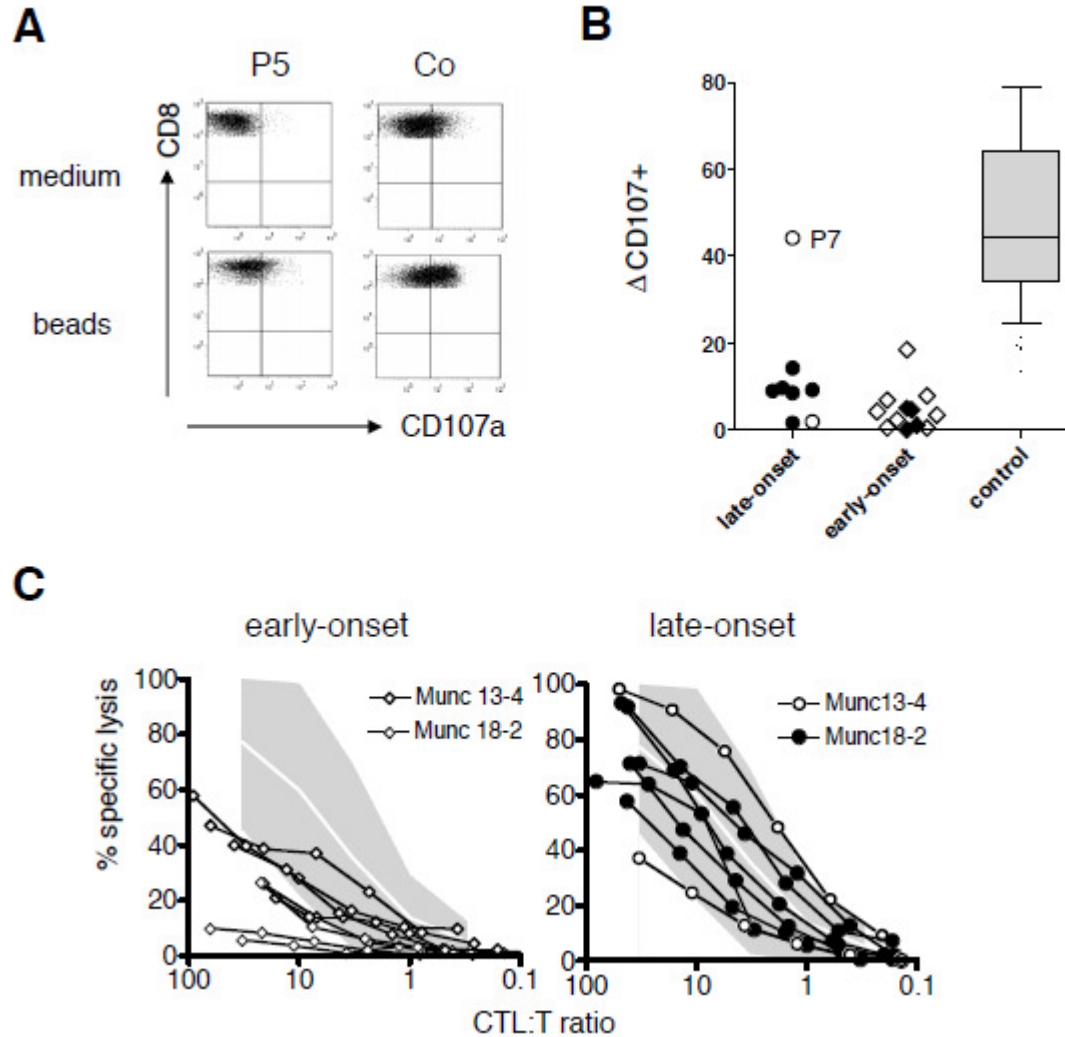
- 6 Jahre, männlich, türkischer Herkunft
- M. Hodgkin, EBNA+, chronisch aktive EBV-Infektion
- 8 Jahre: Hypogammaglobulinämie, persistierende Splenomegalie, HLH
- Homozygote splice site Mutation im MUNC 18-2: c.1247 -1G>C

FHL-5, late-onset, hypomorphe Mutation

NK Aktivität und NK Degranulation

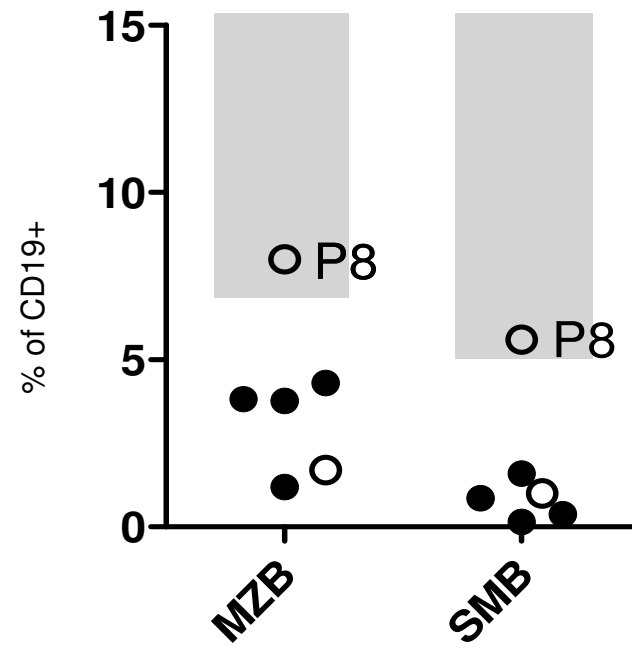
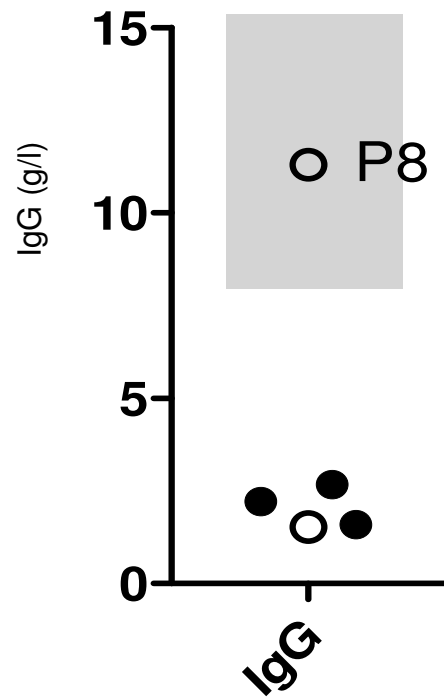


T-Zell-Zytotoxizität und -Degranulation



Rohr, Beutel 2010

IgG und B Zellen bei atypischer FHL



Rohr, Beutel 2010

Late-onset/atypische HLH

8 Patienten, Erkrankungsalter > 2 Jahre

- **6 Patienten: MUNC18-2 Mutationen (2-13 J.)**
- **2 Patienten: UNC13D Mutationen (5 und 34 J.)**
- **rezidivierende HLH Reaktivierungen**
- **chronisch aktive EBV-Infektion (5/8)**
- **Hodgkin-Lymphom (EBNA +)**
- **Cerebrale Vaskulitis, chronische Hepatitis**
- **rez. respiratorische Infektionen**
- **Hypogammaglobulinämie (5/8)**

Rohr, Beutel 2010

Fall 3

- **3. Kind nicht konsanguiner Eltern**
- **Alter von 3 Monaten: Zytopenie und Fieber**
- **Alter von 4 Monaten HLH Therapie**

- **Schwester 1: 17 Jahre, gesund**

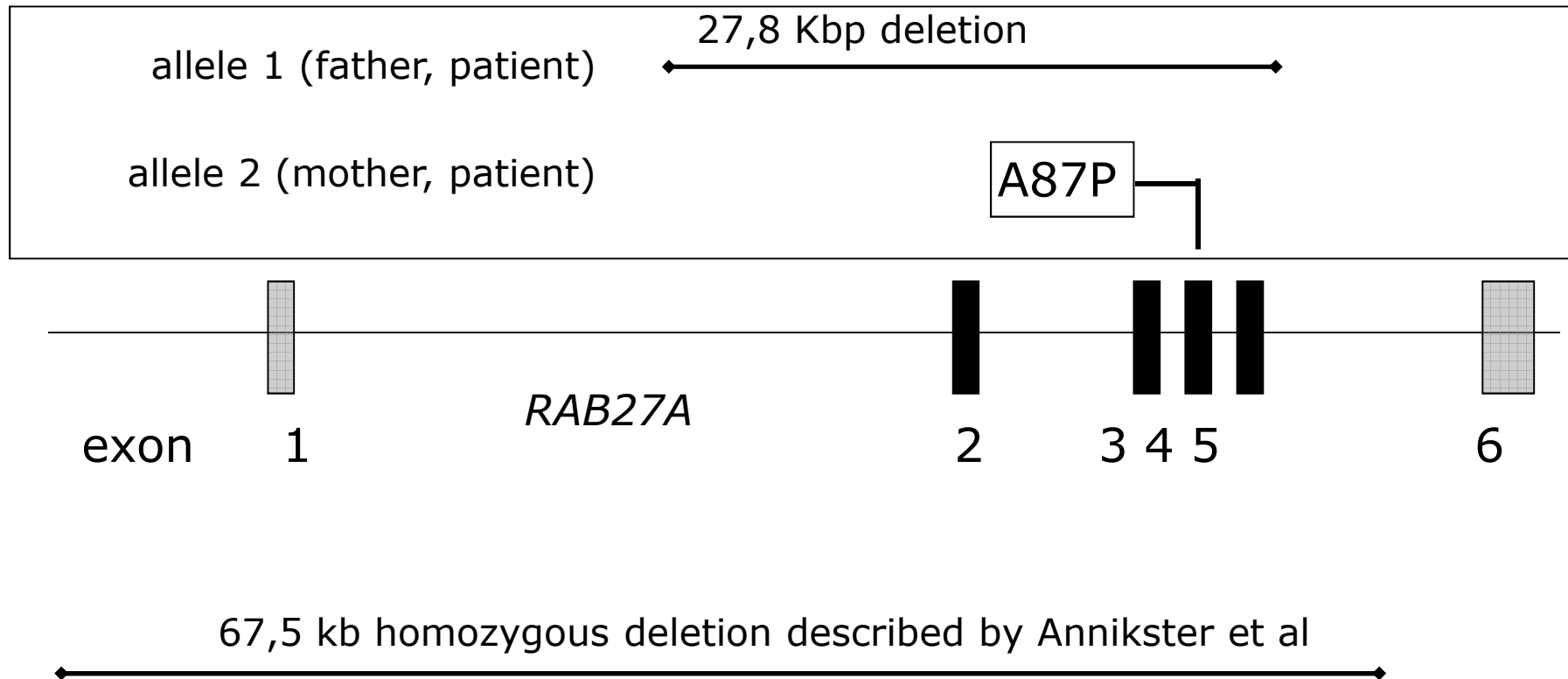
- **Schwester 2:**
 - mit 2 Jahren Exanthem**
 - mit 4 Jahren Lymphadenopathie,**
 - progressive neurologische Erkrankung, Hirnbiopsie: reaktiv-**
 - entzündlich ,**
 - Tod mit 9 Jahren**

Fall 3



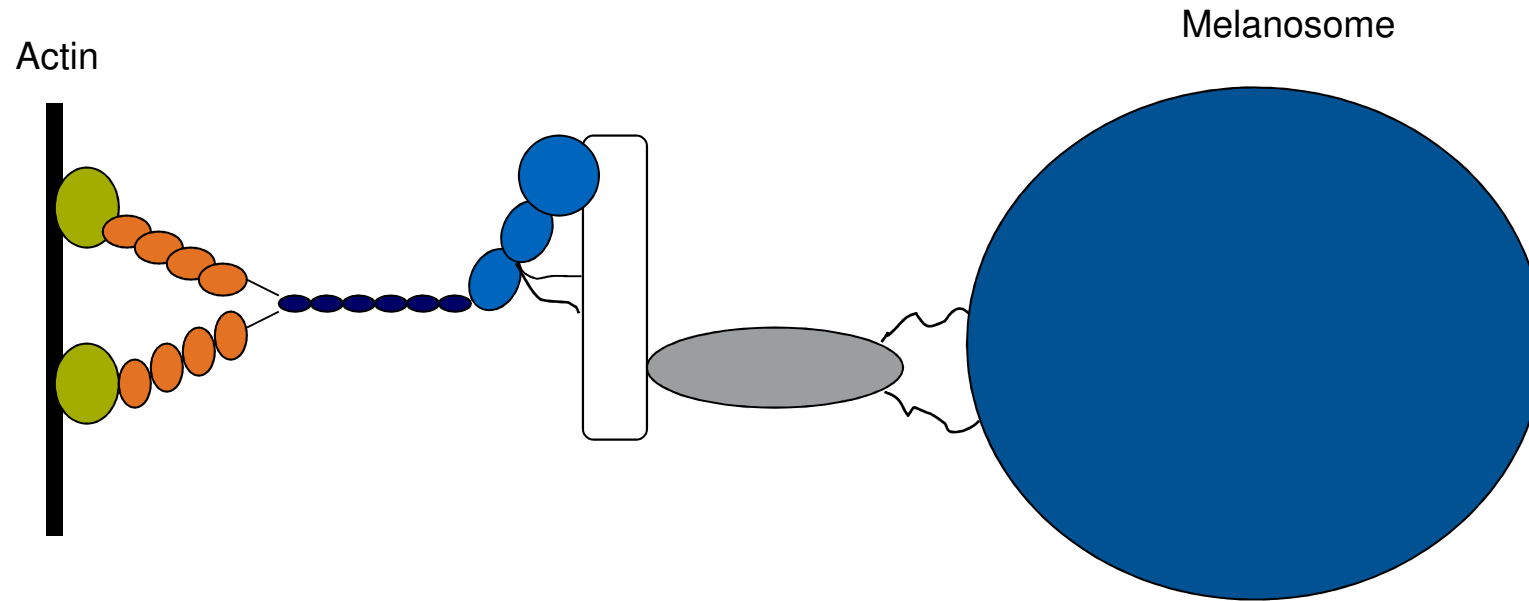
Mit Einwilligung der Eltern

Fall 3



Griscelli Syndrom Typ 2

Melanosomaler Transport



Myo-Va/GS1

Mlph/
GS3

Rab27a/GS2

adapt. Menasche et al. 2003

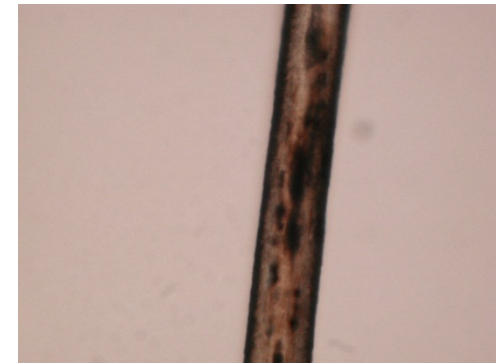


Table 1 Classification of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Genetic HLH	Gene	Protein	Chromosome location
<i>Familial HLH (FHL)</i>			
FHL-1	Unknown	Unknown	9q21.3–q22
FHL-2	PFR1	Perforin	10q21–22
FHL-3	UNC13D	Munc13–4	17q25
FHL-4	STX11	Syntaxin11	6q24
FHL-5	STXBP2(UNC18B)	Munc18–2	19p13.2–3
<i>Immune deficiency syndromes</i>			
CHS	LYST	Lyst	1q42.1–q42.2
GS-2	RAB27A	Rab27a	15q21
XLP-1	SH2D1A	SAP	xq25
XLP-2	BIRC4	XIAP	xq25
<i>Other rare immune defects such as HPS-2, SCID, ITK deficiency</i>			
Acquired HLH			
Infectious agents			
Autoinflammatory and autoimmune diseases (macrophage activation syndrome)			
Malignant diseases			
Immune suppression, hematopoietic stem cell and organ transplantation, AIDS			

Abbreviations: CHS, Chédiak-Higashi syndrome; GS-2, Griscelli syndrome 2; XLP, X-linked lymphoproliferative syndrome; HPS-2, Hermansky-Pudlak syndrome 2; SCID, severe combined immunodeficiency; ITK, interleukin-2-inducible T-cell kinase.

Diagnostik

Klinische Auffälligkeiten:

- **Partieller Albinismus**
- **fulminante EBV Infektion**
- **Diarrhoe etc.**

Funktionelle Untersuchungen von zytotoxischen Zellen:

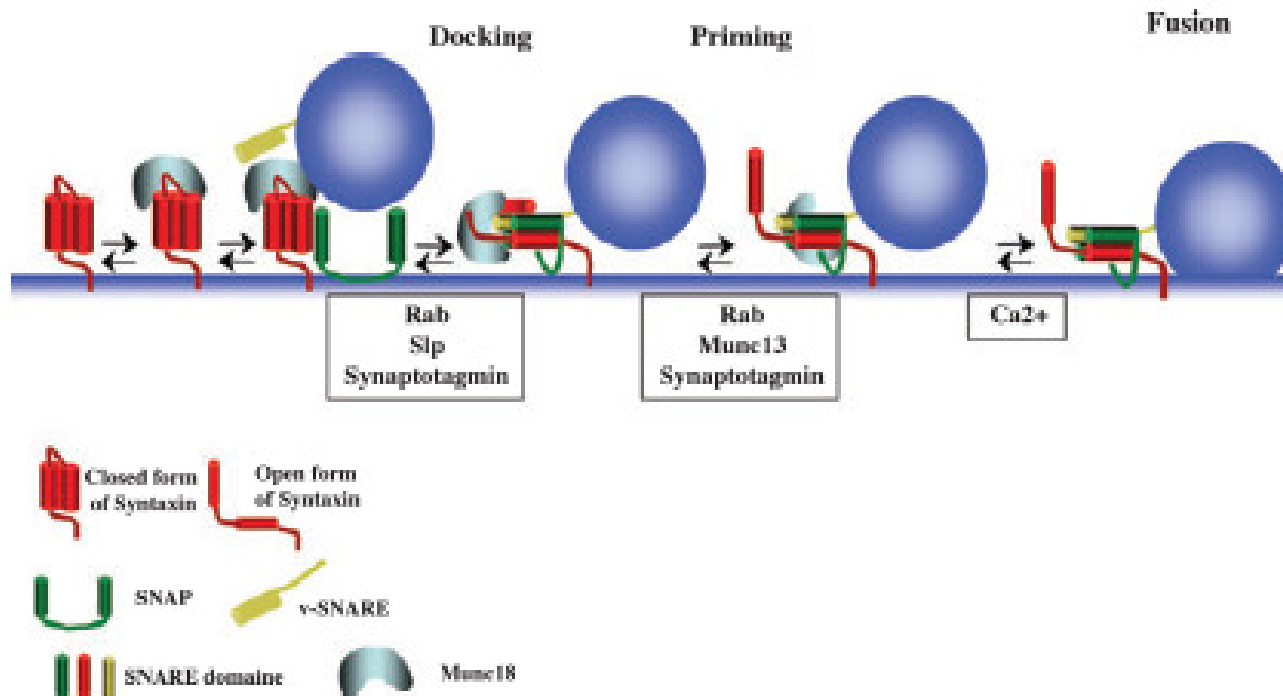
- **Perforinexpression**
- **Degranulationsassay (CD107a)**
- **SAP-, XIAP-Expression**
- **(NK-Zell-Aktivität)**

Table 1 Classification of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Genetic HLH	Gene	Protein	Chromosome location
<i>Familial HLH (FHL)</i>			
FHL-1	Unknown	Unknown	9q21.3–q22
FHL-2	PFR1	Perforin	10q21–22
FHL-3	UNC13D	Munc13–4	17q25
FHL-4	STX11	Syntaxin11	6q24
FHL-5	STXBP2(UNC18B)	Munc18–2	19p13.2–3
<i>Immune deficiency syndromes</i>			
CHS	LYST	Lyst	1q42.1–q42.2
GS-2	RAB27A	Rab27a	15q21
XLP-1	SH2D1A	SAP	xq25
XLP-2	BIRC4	XIAP	xq25
<i>Other rare immune defects such as HPS-2, SCID, ITK deficiency</i>			
Acquired HLH			
Infectious agents			
Autoinflammatory and autoimmune diseases (macrophage activation syndrome)			
Malignant diseases			
Immune suppression, hematopoietic stem cell and organ transplantation, AIDS			

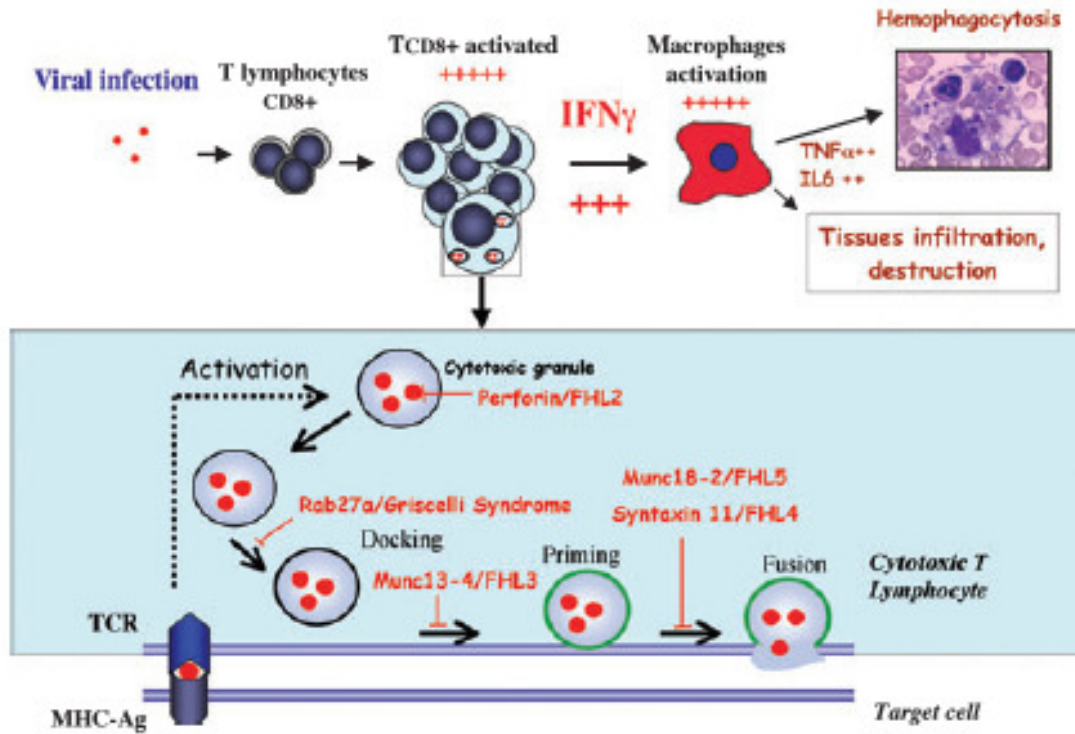
Abbreviations: CHS, Chédiak-Higashi syndrome; GS-2, Griscelli syndrome 2; XLP, X-linked lymphoproliferative syndrome; HPS-2, Hermansky-Pudlak syndrome 2; SCID, severe combined immunodeficiency; ITK, interleukin-2-inducible T-cell kinase.

Pathophysiologie



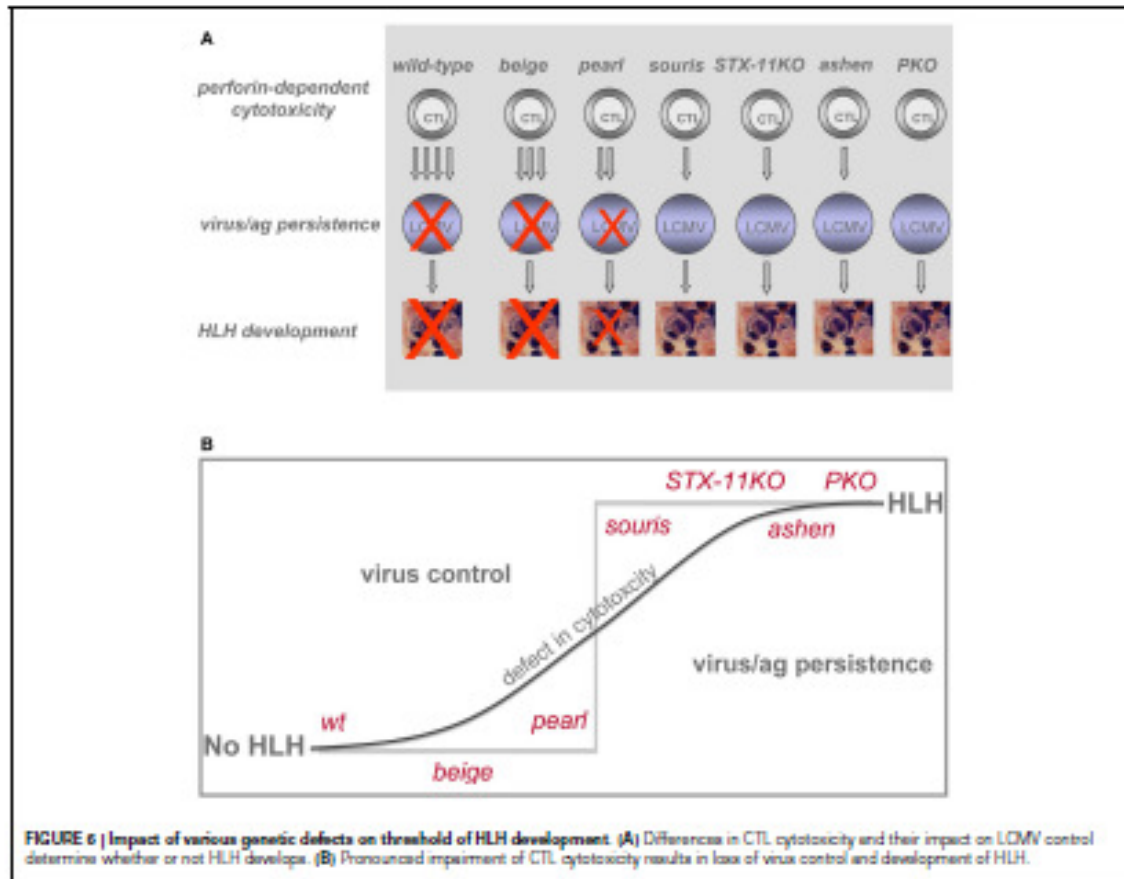
Pachlopnik 2010

Pathophysiologie



Pachlopnik 2010

Pathophysiologie



Jessen 2013

Therapie

Immunsuppression/-modulation

- **Steroide**
- **Immunglobuline**
- **HLH94/2004 Protokoll**
- **ATG**
- **Campath (anti-CD52)**
- **Anti-IFN γ -Antikörper?**

Haematopoetische Stammzelltransplantation

Zusammenfassung

- **Genetisch bedingte Immundysregulation mit Defekt der Zytotoxizität**
- **Hyperinflammation**
- **Klinisches Syndrom aus unspezifischen Symptomen und Laborveränderungen**
- **Unbehandelt meistens tödlich**
- **Definitive Heilung nur durch HSCT**
- **Atypische Verläufe, späte Manifestation bis ins Erwachsenenalter**
- **cave: Erkrankungsalter kann in einer Familie stark variieren**

Zusammenfassung

- **Überlappung mit CVID**
- **Überlappung mit chronisch aktiver EBV-Erkrankung und XLP**
- **Diagnostik: funktionelle Untersuchungen und Molekulargenetik**
- **Untersuchung von Perforinexpression und Degranulationsassays bei allen Verdachtsfällen empfohlen**
- **Molekulargenetik nur gezielt durchführen**
- **funktionelle Untersuchungen diskriminieren zwischen deletären Mutationen und Mutationen mit Protein-Restfunktion**

Offene Fragen...

- **Verbesserung des Überlebens vor HSCT?**
- **Therapie der Begleitsymptome wie Diarrhoe?**
- **Spätfolgen?**
- **Malignomrisiko bei Nicht-transplantierten Patienten und heterozygoten Trägern?**

Danke!

Allen Patienten, Eltern und beteiligten Kollegen



Gritta Janka
Udo Zur Stadt
Kai Lehmborg
Reinhard Schneppenheim



Stephan Ehl, Jan Rohr, Andrea Maul-Pavicic



Gillian Griffiths

