

Hoe behandel ik hemofagocyttaire lymfohistiocytose?

How do I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis?

dr. M.T. Kuipers¹, drs. K. de Heer², dr. B. van Zaane³, dr. M.J. Wondergem⁴, dr. E. Nur⁵

SAMENVATTING

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH), ook wel bekend als hemofagocytose, is een levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door disfunctie van de cytotoxische T-cellen en 'natural killer'-cellen resulterend in ongecontroleerde immuunactivatie en weefselschade. Gezien de hoge mortaliteit, vooral bij een onderliggende maligniteit, moet bij verdenking op HLH snel worden gehandeld. Het klinisch beeld is variabel, maar kenmerkt zich door koorts, pancytopenie en splenomegalie. Uitgebreide diagnostiek naar een infectie, auto-immuunziekte of maligniteit (vaak lymfoom) als onderliggende oorzaak is noodzakelijk. Een lymfoom wordt soms pas herkend na herhaalde beeldvorming en weefseldiagnostiek. Hoewel behandeling volgens het pediatrische protocol HLH-94 vaak effectief is, bestaat er een groep patiënten bij wie de behandeling te toxisch is of de ziekte refractair blijkt. Door de zeldzaamheid van het ziektebeeld is weinig onderzoek verricht naar de optimale behandeling en zijn behandelrichtlijnen veelal gebaseerd op expertopinie. In dit artikel worden aan de hand van een casus de diagnostiek en therapeutische mogelijkheden besproken.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2020;17:85-94)

SUMMARY

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), also known as hemophagocytosis, is a life-threatening condition characterized by dysfunction of cytotoxic T and natural killer cells causing an uncontrolled immune activation and tissue damage. HLH has a high mortality rate, especially in the setting of a malignancy. Therefore, expeditious action is warranted. The clinical phenotype is highly variable but most patients present with fever, pancytopenia and splenomegaly. A thorough workup is needed to find the underlying cause. Lymphoma is sometimes difficult to detect and for a diagnosis repetitive imaging and tissue sampling is sometimes needed. Although treatment following the pediatric HLH-94 protocol can be effective, some patients are refractory and the treatment is sometimes too toxic. As the disease is rare, little is known about the optimal treatment and treatment guidelines are mostly based on expert opinion. In this article diagnostic and treatment possibilities in HLH will be discussed.

INLEIDING

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH), ook wel bekend als hemofagocytose, is een levensbedreigende aandoening

die wordt gekenmerkt door ongecontroleerde immuunactivatie leidend tot weefselschade. De primaire vorm wordt veroorzaakt door mutaties die leiden tot disfunctie van de

¹ fellow hematologie, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ² hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC en afdeling Hematologie, Flevoziekenhuis, ³ hematoloog, afdeling Hematologie, Flevoziekenhuis, ⁴ hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ⁵ hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC.

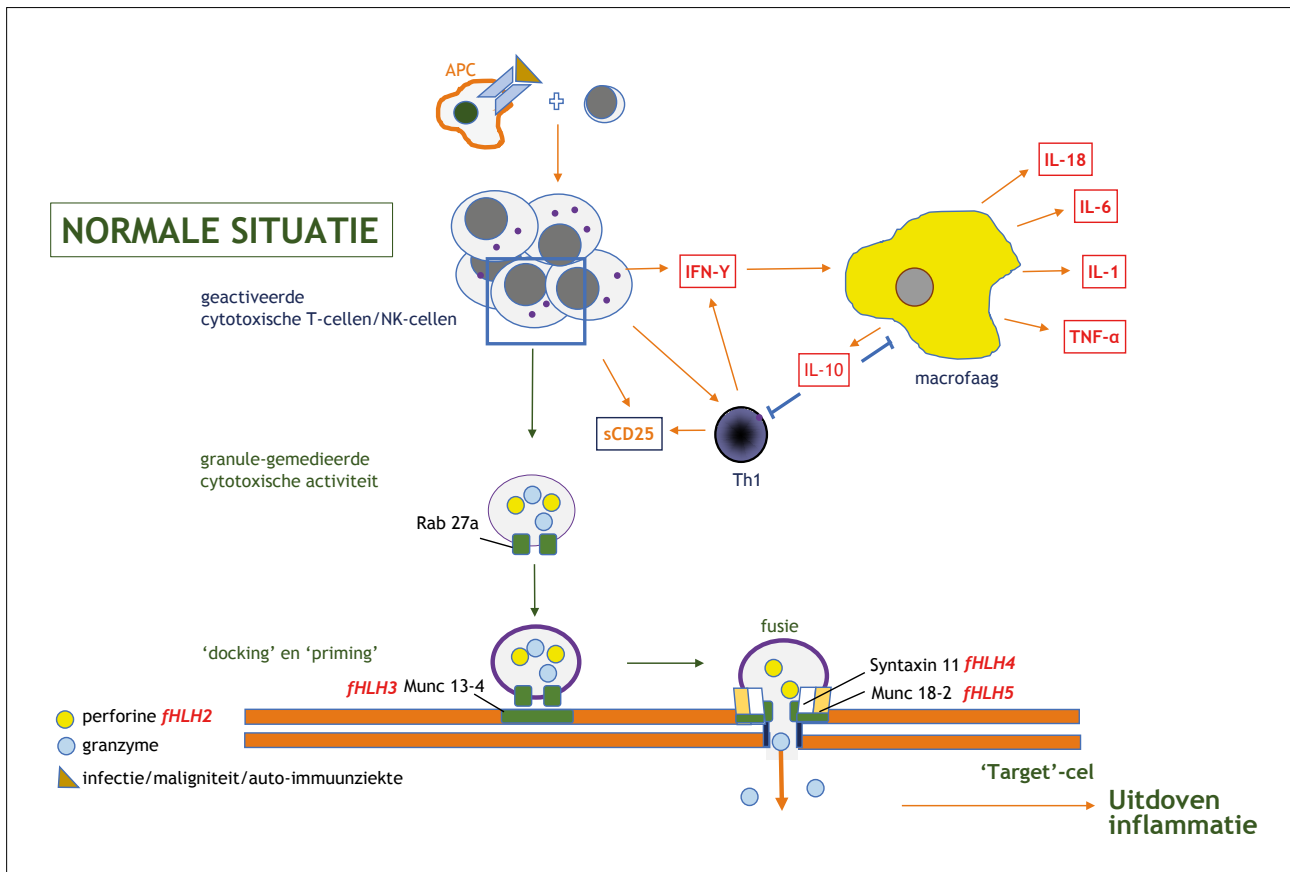
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M.T. Kuipers, fellow hematologie, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 20 96, e-mailadres: ilse.kuipers@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH), hemofagocytose, lymfoom

Keywords: diagnostics, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), hemophagocytosis, lymphoma, treatment

ONTVANGEN 19 NOVEMBER 2019, GEACCEPTEERD 13 JANUARI 2020.



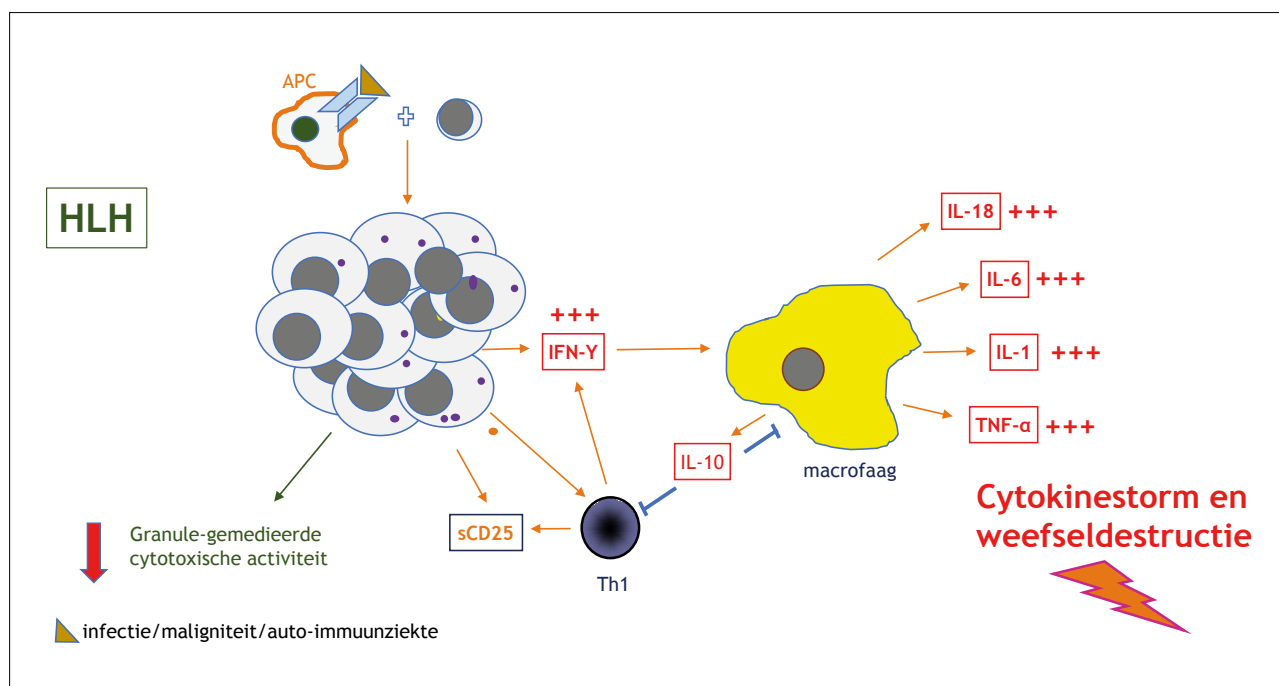
FIGUUR 1A. Schematische weergave normale immuunrespons.³ In de normale situatie leidt een virus of maligniteit onder andere tot activatie en proliferatie van T- en 'natural killer' (NK)-cellen, macrofagen en productie van cytokines. Cytotoxische T- en NK-cellen bevatten granules met perforine en granzyme. Via een gecoördineerd proces van transport, 'priming' en binding wordt de inhoud van deze granules in contact gebracht met de membraan van de 'target'-cel. Perforine veroorzaakt een porie waardoor granzyme de cel binnendringt en leidt tot celdood. Op deze manier wordt de geïnfecteerde (of kwaadaardige) cel opgeruimd, neemt de antigeenstimulatie af en dooft de immuunrespons uit. In het figuur zijn de eiwitten belangrijk in het cytotoxische proces beschreven die als gevolg van een homozygote mutatie bij familiale HLH (fHLH) ontbreken en dus disfunctie van dit proces veroorzaken.

APC=antigeenpresenterende cel, fHLH=familiaire hemofagocytair lymfohistiocytose, IFN=interferon, IL=interleukine, NK-cel='natural killer'-cel, TH1=T-helpercel, TNF=tumornecrosefactor.

cytotoxische T- en 'natural killer' (NK)-cellen en wordt vooral op kinderleeftijd gezien. De geschatte incidentie van dit ziektebeeld bij kinderen is 0,1-1 per 100.000 per jaar.¹ Secundaire HLH heeft hetzelfde fenotype en wordt meestal uitgelokt door een infectie, maligniteit, behandeling of auto-immuunziekte. Soms wordt geen uitlokkende factor gevonden. De jaarlijkse incidentie wordt geschat op 1 per 800.000 volwassenen.¹ De werkelijke incidentie is echter niet bekend en ligt mogelijk hoger gezien de toename van het aantal beschreven casus in de laatste jaren.² De mortaliteit van HLH bij volwassenen is hoog. In 'case series' wordt een mortaliteit beschreven van 50-75%, waarbij met name de 30-dagenmortaliteit groot is.² Vooral patiënten met HLH uitgelokt door een maligniteit hebben een slechte prognose.

PATHOGENESE

In de normale situatie dooft een immuunrespons uit wanneer een geïnfecteerde cel wordt opgeruimd via granule-gemedieerde cytotoxische activiteit van T- en NK-cellen (zie Figuur 1A).³ Granules met perforine en granzyme in deze cytotoxische cellen fuseren via een gecoördineerd proces met de celmembraan van de 'target'-cel, wat leidt tot celdood. Disfunctie van dit systeem veroorzaakt persistente stimulatie resulterend in accumulatie van geactiveerde T-lymfocyten en NK-cellen in weefsels (zie Figuur 1B).³ Dit veroorzaakt ongecontroleerde productie van interferon (IFN)- γ wat via activatie van macrofagen leidt tot een forse productie van cytokines, ook wel de cytokinestorm genoemd.³ De geactiveerde T-cellen, macrofagen en cytokinestorm leiden tot



FIGUUR 1B. Schematische weergave pathogenese HLH.³ Bij HLH is er een afname van de granule-gemedieerde cytotoxische activiteit waardoor negatieve feedback ontbreekt en accumulatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen in weefsels ontstaat. Een belangrijk onderdeel in de pathogenese is de ongecontroleerde productie van interferon-γ. Via stimulatie van de macrofagen veroorzaakt dit een cytokine storm.

APC=antigeenpresenterende cel, IFN=interferon, IL=interleukine, NK-cel='natural killer'-cel, TH1=T-helpercel, TNF=tumor-necrosefactor.

hemofagocytose, weefsel schade en veroorzaken het klinisch beeld van extreme inflammatie met orgaanfalen.

Primaire HLH wordt veroorzaakt door homozygote mutaties in genen die betrekking hebben op het proces van de granule-gemedieerde cytotoxiciteit. Er zijn verschillende subtypen (familiaire HLH type 2 tot en met 5) met mutaties in respectievelijk het *PRF1*-, *UNC13*- (*MUNC13-4*), *STX11*- en *STXBP2* (*MUNC18-2*)-gen (zie Figuur 1A).³ Het gen voor familiale HLH type 1 is nog niet gevonden, maar is gelokaliseerd op chromosoom 9q21. Primaire HLH wordt met name op zeer jonge leeftijd gediagnosticeerd, maar hypomorphe mutaties met nog residuele NK- en T-celfunctie in bijvoorbeeld *PRF1*, *UNC13D* en *STXBP2* kunnen leiden tot een eerste HLH-presentatie op volwassen leeftijd.⁴ Erfelijke immuundeficiëntiesyndromen geassocieerd met HLH zijn onder andere het Griscelli-type 2-syndroom, Chediak-Higashi-syndroom, Harmansky-Pudlak-syndroom type 2 en het X-linked-lymfoproliferatief (XLP) syndroom type 1 en 2.³ Hierbij zijn respectievelijk de volgende genen betrokken: *RAB27A*, *LYST*, *AP3B1*, *SHSD1A*, *BIRC4*. Er zijn echter nog meer zeer zeldzame immuundeficiënties beschreven die geassocieerd zijn met HLH.⁵ Het Griscelli-, Chediak-Higashi- en Harmansky-Pudlak-syndroom worden klinisch gekenmerkt door onder

andere hypopigmentatie/albinisme. Bij Harmansky-Pudlak wordt ook longfibrose en een verhoogde bloedingsneiging beschreven, patiënten met het Chediak-Higashi- of Griscelli-syndroom hebben vaak neurologische symptomen. Patiënten met XLP1 en XLP2 hebben een extreme gevoeligheid voor Epstein-Barr-virus (EBV)-infecties leidend tot maligne lymfoproliferatie en HLH.³

Patiënten met secundaire HLH hebben het HLH-fenotype zonder onderliggend HLH-geassocieerd homozygoot genetisch defect. Bij 15% van de patiënten met secundaire HLH (n=500) werd echter wel een mono-allelische mutatie gevonden in een HLH-geassocieerd gen.⁶ Dit maakt de klassieke scheidingslijn tussen primaire en secundaire HLH dun. Of deze heterozygote mutaties het risico op HLH vergroten is echter niet duidelijk. Virale infecties zijn de meest voorkomende uitlokkende factor voor HLH, waarbij het in 62% van de gevallen om een herpesvirus gaat.¹ Hematologische maligniteiten zijn een andere belangrijke oorzaak. Een Zweeds retrospectief onderzoek diagnosticeerde in de periode 1996-2009 bij 0,9% van hun patiënten met een hematologische maligniteit HLH.⁷ Meestal betrof het een lymfoom. De prevalentie is vooral hoog bij diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) zonder lymfadenopathie, intravasculair DLBCL,

TABEL 1. Lijst van beschreven triggers/geassocieerde ziekten bij 2.197 volwassen patiënten met HLH.¹

Infecties n=1.108	Viraal (762): o.a. EBV, HIV, herpesvirussen, CMV, virale hepatitis, influenza, humaan parvovirus B19 Bacteriën (206): o.a. beschreven bij TBC, rickettsia, stafylokokken, E. coli Parasieten (53): o.a. beschreven bij leishmaniasis, plasmodium, toxoplasma Schimmels (37): o.a. beschreven bij histoplasmose Ander(e) virus/bacterie/parasiet of schimmel (50)
Maligniteiten n=1.047	Hematologische maligniteiten (981): T-cel of NK-cellymfoom, B-cel-non-hodgkinlymfoom, hodgkinlymfoom, 'Castleman's disease', leukemie, MDS Solide maligniteiten (32) Ander niet-gespecificeerd neoplasma (34)
Auto-immuunziekten n=276	SLE, 'Adult onset Still's disease', RA, vasculitis, IBD
Anders n=184	Transplantatie (95): niertransplantatie, stamceltransplantatie Anders (76): medicatie (vaak immuunsuppressie), chirurgie/biopsie, vaccinatie, trauma, diabetes/chronische leverziekte, zwangerschap, hemodialyse Onbekend (13)

Tussen haakjes het aantal aangedane patiënten.

CMV=cytomegalovirus, EBV=Epstein-Barr-virus, HIV=humane immuundeficiëntievirus, IBD='inflammatory bowel disease', MDS=myelodysplastisch syndroom, NK='natural killer', RA=reumatoïde artritis, SLE=systemische lupus erythematoses, TBC=tuberculose.

T-cellymfoom, subcutaan/panniculitis-'like' T-cellymfoom en NK/T-cellymfoom.¹ De term 'macrophage activation syndrome' (MAS-HLH) wordt gebruikt voor een subset van patiënten met als onderliggende oorzaak een auto-immuun-aandoening ('Still's disease', lupus, vasculitis).⁸ Ook kan HLH worden uitgelokt door therapie zoals chemotherapie, een (stamcel)transplantatie, een behandeling met 'checkpoint'-remmers, CART-cel of BiTE.⁵ Ramos-Casals et al. analyseerden retrospectief de onderliggende oorzaak van 2.197 gepubliceerde secundaire HLH-casus die staan beschreven in Tabel 1.¹ Ook het artikel van Rosado et al. geeft een overzicht van HLH-geassocieerde ziekten.⁹

DIAGNOSESTELLING

HLH is een hematologisch spoedgeval. Bij verdenking op dit ziektebeeld is het belangrijk om zo snel mogelijk (streven binnen 48 uur) aanvullende diagnostiek in te zetten (zie Tabel 2). Omdat er geen klinische of laboratoriumparameter is waarmee de diagnose met zekerheid kan worden gesteld, zijn er diagnostische criteria. De diagnose wordt gesteld bij een bewezen moleculaire diagnose of als aan minimaal vijf van de acht diagnostische criteria wordt voldaan (zie Tabel 3, pagina 90).⁵ Deze diagnostische criteria zijn echter gevalideerd bij kinderen en niet in de volwassen populatie. Een ferritinewaarde van $>10.000 \mu\text{g/l}$ heeft bijvoorbeeld een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit bij kinderen, maar

is minder specifiek bij volwassenen.^{10,11} Een retrospectieve analyse bij volwassenen toonde dat een ferritine van $>50.000 \mu\text{g/l}$ frequenter samenhangt met nierfalen, lever schade, maligniteit en auto-immuunziekten dan met HLH.¹¹ Het 'soluble' CD25 (sCD25) heeft bij volwassenen, hoewel niet altijd meteen beschikbaar, een hogere sensitiviteit dan ferritine.¹² Bij een waarde van $>10.000 \mu\text{g/ml}$ is de specificiteit 93%.¹² Gezien de hoge mortaliteit wordt geadviseerd om bij een sterke verdenking op HLH therapie te starten, ook als niet aan vijf van de acht criteria wordt voldaan.⁵ De HLH-'probability calculator', ontwikkeld op basis van retrospectieve gegevens van volwassenen, kan hierbij behulpzaam zijn (<http://saintantoine.aphp.fr/score>).

CASUSBESCHRIJVING

Een 56-jarige patiënte met in de voorgeschiedenis diabetes en hypertensie werd opgenomen via de Spoedeisende Hulp met malaise, afvallen, koorts, dyspneu en fors oedeem. Het laboratoriumonderzoek toonde, behoudens normocytair anemie (Hb 5,0 mmol/l), geen afwijkingen. Aanvullende analyse naar het perifere oedeem toonde geen aanwijzingen voor een nefrotisch syndroom of een cardiale oorzaak. Beenmerg-onderzoek liet geen aanwijzingen zien voor een (hematologische) maligniteit. PET-CT toonde diffuus geactiveerd beenmerg en milt en tevens splenomegalie. Het laboratoriumonderzoek toonde naast de bekende anemie (Hb 5,2 mmol/l)

nu ook trombopenie ($88 \times 10^9/l$) en een afwijkende lever-integraal. Op dat moment werd aan HLH gedacht en bij aanvullende analyse bleek zij inderdaad te voldoen aan zes van de acht HLH-criteria (koorts, splenomegalie, cytopenie in twee lijnen, hypertriglyceridemie $3,14 \text{ mmol/l}$, verhoogd ferritine $4.700 \mu\text{g/l}$ en verhoogd sCD25 $40.600 \mu\text{g/ml}$). Er werd uitgebreid aanvullend onderzoek ingezet om een onderliggende oorzaak te vinden (conform het advies van Tabel 2). Infectieuze diagnostiek van bloed en beenmerg toonde geen verwekker. Herhaald beenmergonderzoek liet nu wel hemo-

fagocytose zien, maar opnieuw geen aanwijzingen voor een hematologische maligniteit. Auto-immuunserologie was zonder afwijkingen. Genetisch onderzoek toonde geen mutaties passend bij HLH. Vanwege beginnend orgaanfalen (oplopende leverwaarden) werd gestart met behandeling volgens het HLH-94-protocol.¹³ Patiënte knapte na enkele weken op. Het ferritine ($914 \mu\text{g/l}$) en sCD25 ($1.837 \mu\text{g/ml}$) waren gedaald, het oedeem nam af en werd geduid als 'capillary leakage' bij HLH. Twee maanden later ontwikkelde ze droge ogen en fotofobie. De oogarts duidde dit als een gevolg

TABEL 2. Diagnostiek bij verdenking HLH.¹⁵ Het streven is om dit binnen 48 uur te hebben ingezet. Het bepalen van 'soluble' CD25 en NK-celactiviteit kost vaak meer tijd.

Diagnostiek

Laboratoriumonderzoek

Volledig bloedbeeld, leukocyten inclusief differentiatie, reticulocyten, Na, K, kreatinine, ureum, bilirubine, ASAT, ALAT, yGT, AF, LDH, ferritine, lipidspectrum, fibrinogeen, APTT, PT, D-dimeer, immuunglobulines, 'soluble' CD25, NK-celactiviteit, ANA, ANCA, RF, aCCP.

Overleg met Klinische Immunologie over het tijdstip van diagnostiek van 'soluble' CD25 en NK-celactiviteit. Het streven is om dit binnen enkele dagen te doen.

Onderzoek naar een infectieus focus

Bloedkweeken, urinekweeken, eventueel wondkweek/sputumkweek.

Serologie en (indien mogelijk) PCR: EBV, CMV, HSV, VZV, HHV6, HHV8, HIV, parvovirus, influenza, virale hepatitis, adenovirus, parechovirus, enterovirus, mycoplasma, chlamydia, syfilis.

Bij verdachte (reis)anamnese/klinisch beeld: overweeg analyse naar TBC, brucellose, rubella, rubeola, leishmaniasis, rickettsia, histoplasmose, HTLV, malaria, babesia, borrelia, hantavirus, dengue en toxoplasmose.

Overleg met infectioloog/medisch microbioloog over de in te zetten diagnostiek.

Overweeg een beenmergaspiraats voor diagnostiek naar infectie.

Onderzoek naar een maligniteit

CT hals, thorax, abdomen (zo nodig PET-CT) ter analyse van solide maligniteiten/lymfomen + eventueel biopsie/punctie afwijkende massa.

Beenmergaspiraats en -biopsie.

Onderzoek naar betrokkenheid centraal zenuwstelsel

Liquoronderzoek (celaat, eiwit, glucose, lactaat, LDH) (cave stollingsstoornissen), MRI hersenen.

Onderzoek naar een erfelijke vorm van HLH

Genetische analyse bij alle HLH-patiënten*

*[https://www.umcutrecht.nl/getmedia/f0236981-6978-43d3-b1ea-0a68d0ce0764/Aanvraagformulier-DNA-diagnostiek-\(sept-2018\).pdf.aspx?ext=.pdf](https://www.umcutrecht.nl/getmedia/f0236981-6978-43d3-b1ea-0a68d0ce0764/Aanvraagformulier-DNA-diagnostiek-(sept-2018).pdf.aspx?ext=.pdf)

Risicogroepen primaire HLH: familieanamnese met consanguiniteit, partieel albinisme, jonge mannen met EBV/lymfoproliferatie.

Functionele testen: NK-celcytotoxiciteit en CD107-'up'-regulatie bij hoge verdenking erfelijke vorm.

aCCP=anti-cyclische citrullinepeptide-antistof, AF=alkalisch fosfatase, ALAT=alanineaminotransferase, ANA='anti nucleair antibodies', ANCA=antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen, APTT=geactiveerde partiële tromboplastinetijd, ASAT=aspartaataminotransferase, CMV=cytomegalovirus, EBV=Epstein-Barr-virus, HHV=humane herpesvirus, HIV=humane immuundeficiëntievirus, HSV=herpes-simplexvirus, HTLV=humane T-lymfotroop virus, LDH=lactaatdehydrogenase, NK='natural killer', PCR=polymerase chain reaction, PT=protrombinetijd, RF=reumafactor, TBC=tuberculose, VZV=varicella-zostervirus, yGT=gamma-glutamyltransferase.

TABEL 3. Diagnostische criteria voor HLH. De diagnose mag worden gesteld bij een moleculaire diagnose of als patiënten aan vijf van de beschreven acht criteria voldoen.

Diagnostische criteria	Mechanisme
Koorts $T > 38,5^{\circ}$	Interleukines, TNF-alfa
Splenomegalie	Infiltratie lymfocyten en histiocyten/macrofagen
Cytopenie (ten minste twee cellijnen): Hb $< 5,6$ mmol/l Neutrofielen $< 1 \times 10^9/l$, Trombocyten $< 100 \times 10^9/l$	Suppressie door cytokines, hemofagocytose en downregulatie CD47-stamcellen
Hypertriglyceridemie (nuchter $> 3,0$ mmol/l) en/of hypofibrinogenemie ($< 1,5$ g/l)	Plasminogeen-activatorproductie, macrofagen, lipoproteïne lipasesuppressie door cytokines
Hypertriglyceridemie (nuchter $> 3,0$ mmol/l) en/of hypofibrinogenemie ($< 1,5$ g/l)	Macrofaagactivatie
Verlaagde of afwezige NK-celactiviteit	Genetisch defect, tijdelijke disfunctie door cytokinestorm
Ferritine > 500 $\mu\text{g/l}$	'Release' uit geactiveerde macrofagen en hepatocyten
'Soluble' CD25-concentratie (> 2.400 U/ml)	T-celactivatie

van de chemotherapie. Enkele weken daarna ontstond er een tweede episode van dagelijks koorts met malaise, dyspneu met hoestklachten en een nieuwe stijging van het ferritine (2.952 $\mu\text{g/l}$) en sCD25 (28.000 $\mu\text{g/ml}$). Ditmaal was er ook sprake van passagère gewrichtsklachten. Het HLH-94-protocol werd herstart nadat nieuwe beeldvorming (PET-CT) en beenmergonderzoek geen nieuwe aanknopingspunten opleverden, behoudens kleine axillaire klieren. Histologisch onderzoek hiervan toonde geen lymfoom, granulomateuze ontsteking of een andere verklaring. Vanwege de artralgieën en de eerdere oogproblematiek werd overlegd met een reumatoloog. De piekende koorts, het verhoogde ferritine, splenomegalie, lymfadenopathie, leverenzymstoornissen en een negatieve auto-immuunserologie zouden kunnen passen bij ('adult onset') 'Still's disease'. Het ontbreken van leukocytose en huidklachten maakte dit echter minder waarschijnlijk. Desondanks werd bij onvoldoende respons op het HLH-94-protocol een proefbehandeling met anakinra (IL-1-receptorantagonist) gestart. Na twee weken behandeling werd de anakinra gestaakt in verband met verdere progressie van de HLH en klinische achteruitgang. Patiënte werd overgeplaatst naar een tertiair centrum voor behandeling met antithymocytenoglobuline (ATG) 5-10 mg/kg/dag en methylprednisolon 280 mg/dag gedurende vijf dagen als inductiebehandeling voor allogene stamceltransplantatie.¹⁴ Na ATG had patiënte geen koorts meer,

maar het ferritine bleef hoog en haar klinische toestand verslechterde verder. Er werd nogmaals analyse naar een mogelijke onderliggende oorzaak ingezet. Het beenmergonderzoek toonde nu een DLBCL. Er werd gerichte therapie gestart aangevuld met etoposide (R-CHOEP). Patiënte knapte op onder dit beleid en kon haar behandeling poliklinisch continueren. Na drie kuren was sprake van complete remissie van het lymfoom en de HLH.

KLINISCH BEELD

Het klinisch beeld van HLH wordt, zoals ook in bovenstaande casus, gekenmerkt door aspecifieke hyperinflammatie. In een retrospectieve analyse van 2.197 HLH-casus worden hoge koorts (96% van de patiënten) en hepatosplenomegalie (67-69% van de patiënten) als meest kenmerkende klinische bevindingen gevonden.¹ Ook werd vaak gezien: pulmonale klachten zoals hoest en respiratoir falen (42%), lymfadenopathie (33%), neurologische problematiek zoals coma, epilepsie, meningitis, hersenbloeding of sinus-cavernosusyndroom (25%), huidafwijkingen zoals oedeem, huiduitslag en panniculitis-achtige noduli (25%), gastro-intestinale klachten zoals diarree, braken en buikpijn, bloedingen, ulceraties (18%), nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom (16%) en encefalopathie (9%). De geactiveerde T-lymfocyten/macrofagen en cytokinestorm spelen een belangrijke rol in het klinisch beeld en de bevindingen bij laboratoriumonderzoek. De hoge

koorts ontstaat mede door interleukines en tumornecrosis-factor (TNF)-alfa.³ De pancytopenie wordt veroorzaakt door hemofagocytose, maar ook wordt de hematopoëse geremd door cytokines.³ Daarnaast zorgen deze cytokines voor downregulatie van CD47 op stamcellen in het beenmerg waardoor fagocytose hiervan toeneemt.¹⁵ Hoewel hemofagocytose behoort tot de acht diagnostische HLH-criteria is de prevalentie bij beenmergonderzoek erg wisselend (25-100%).² Het heeft een lage sensitiviteit en specificiteit.² Ferritine komt vrij uit geactiveerde macrofagen en aangedane hepatocyten.¹ Er wordt frequent transaminitis gezien en stollingsproblemen.¹ Hypofibrogenemie ontstaat door plasminogeenactivatorproductie door macrofagen.⁹ De hypertriglyceridemie wordt veroorzaakt door lipoproteïne-lipaseremming door een overmaat aan TNF-alfa.¹ Er wordt vaak hyponatriëmie vastgesteld, mogelijk in het kader van SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon).¹

BEHANDELING

Gezien de heterogeniteit van het ziektebeeld is het meest recente advies van de 'Histiocyte Society' om de behandeling aan te passen aan de kliniek en de onderliggende uitlokkende factor.⁵ Bij een mild ziektebeloop zonder hemodynamische problemen of orgaanfalen en een duidelijk uitlokkende factor kan behandeling van het onderliggende ziektebeeld voldoende zijn. HLH geïnduceerd door een infectie, zoals leishmaniasis, tuberculose of rickettsia, reageert goed op gerichte therapie met antibiotica.⁵ Bij MAS-HLH is een stootkuur met methylprednisolon de eerstelijnsbehandeling. Bij onvoldoende respons zijn anakinra en ciclosporine tweedelijnsbehandelingsmogelijkheden. Etoposide wordt zelden gebruikt om MAS-HLH onder controle te krijgen.^{5,8} Een EBV-infectie kan mild verlopen, maar is de belangrijkste oorzaak voor infectie-geïnduceerde HLH.¹ EBV-patiënten met HLH hebben vaak (93%) een EBV-'load' van $>10^3$ kopieën/ml.¹⁶ Bij zeer milde kliniek en snelle verbetering van ferritine, sCD25 en EBV-'load' kan behandeling met enkel corticosteroiden en immuunglobulines worden overwogen.⁵ Bij ziekere patiënten of geen verbetering van labwaarden is tijdig starten van etoposide zeer belangrijk, waarbij rituximab (375 mg/m^2 2-4 keer) wordt toegevoegd aan de behandeling.^{5,17} EBV-replicatie kan echter ook in T- of NK-cellen plaatsvinden; een behandeling met alleen rituximab wordt daarom niet aanbevolen.¹⁸

Bij patiënten met snelle klinische achteruitgang en/of orgaanfalen is het advies om altijd behandeling te starten volgens het HLH-94-protocol.^{5,13} Deze pediatrische HLH-behandelrichtlijn bestaat uit een acht weken durend schema met dexamethason 10 mg/m^2 en etoposide 150 mg/m^2 (twee weken inductie waarna een afbouwschema van zes weken).

Bij progressieve neurologische symptomen of geen verbetering van afwijkend liquoronderzoek (vergeleken met de afname bij start) wordt na twee weken HLH-94-therapie, intrathecale behandeling met methotrexaat (12 mg) toegevoegd. Bij refractaire, recidiverende of familiale HLH wordt na acht weken behandeling een onderhoudsschema gecontinueerd tot aan allogene stamceltransplantatie. Het HLH-94-schema resulteerde in een 3-jaarsoverleving van 55% bij kinderen.¹³ In het HLH-2004-protocol werd ciclosporine gegeven bij start van de behandeling (in plaats van start in week 9 in de onderhoudsfase in het HLH-94-schema) en dexamethason toegevoegd aan de intrathecale behandeling.¹² Dit bood echter geen significant overlevingsvoordeel. Ook bij volwassenen is het HLH-94-protocol nog steeds de hoeksteen van de behandeling. Het toevoegen van immuunglobulines kan worden overwogen, maar over het effect is geen consensus in de literatuur.⁵ Om toxiciteit van het HLH-94-schema te voorkomen, wordt geadviseerd om wekelijks de duur en de dosering van de behandeling te herbeoordelen en aan te passen aan de individuele patiënt. Belangrijk hierbij is om frequent kliniek, bloedbeeld, nierfunctie, leverwaarden en stolling te vervolgen, totdat het klinisch beeld duidelijk is hersteld. Ferritine kan drie keer per week worden bepaald en wekelijks sCD25 als aanvullende maat voor ziekteactiviteit. Etoposide wordt vanwege de pro-apoptotische werking op de geactiveerde cytotoxische T- en NK-cellen gezien als een essentieel onderdeel van de HLH-behandeling. Het wordt renaal geklaard. Bij nierinsufficiëntie (met of zonder hyperbilirubinemie) wordt daarom een dosis-aanpassing geadviseerd.¹⁹ Bij leverenzymstoornissen is er in principe geen dosisreductie geïndiceerd, mits HLH als de voornaamste oorzaak van de leverenzymafwijkingen wordt gezien.¹⁹ Bij kwetsbare ouderen of bij patiënten met veel comorbiditeit kan echter worden overwogen de etoposidefrequentie te verlagen naar eenmaal per week (met eventueel een dosisreductie naar $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$).⁵ Bij betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel wordt geadviseerd om wekelijks intrathecally methotrexaat (12 mg) en hydrocortison (15 mg) te starten tot één week na normalisatie van de liquor. Het effect van intrathecale behandeling bij betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel is twijfelachtig. Betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel wordt vooral bij kinderen beschreven.² Bij start van het HLH-94-behandelprotocol is het belangrijk om antischimmel-, antivirale en PCP-profylaxe voor te schrijven en amenorroe te induceren bij menstruerende vrouwen gezien de verhoogde kans op bloedingen. Denk aan fertilitetspreservatie. Ook moet HLA-typering worden ingezet om geen vertraging op te lopen wanneer er een indicatie voor allogene stamceltransplantatie ontstaat. Bij hypogammaglobulinemie of recidiverende infecties kan een behandeling

TABEL 4. Behandel mogelijkheden bij refractaire patiënten. Het betreffen met name 'case series' waarbij de behandeling is gegeven aan kinderen. De definitie van refractair is wisselend en ook de definitie van complete dan wel partiële respons wisselen.

Beschreven behandel mogelijkheden bij refractaire HLH-ziekte

Medicijn	Dosering	N	CR	PR	NR
Alentuzumab (anti-CD52) ¹⁴	1 mg/kg verdeeld over 4 dagen	22		64%	36%
DEP (liposomaal doxorubicine, etoposide en steroïden) ²⁹	Liposomaal doxorubicine 25 mg/m ² dag 1, etoposide 100 mg/m ² dag 1, 8, 15, 22 Methylprednisolon 15 mg/kg dag 1-3, 2 mg/kg dag 4-6, 1 mg/kg dag 7-10 0,75 mg/kg dag 11-14, 0,5 mg/kg dag 15-21 en 0,4 mg/kg dag 22-28	34	35%	41%	24%
ATG (konijn) + methylprednisolon ¹⁴	25 of 50 mg/kg (afhankelijke van ernst ziekte) verdeeld over 5 dagen + methylprednisolon 4 mg/kg 5 dagen waarna afbouw	10 [#]	50%	40%	10%
Emapalumab (anti-interferon- γ) + dexamethason ³⁰	Emapalumab 1 mg/kg elke 3-4 dagen (eventueel opgehoogd tot 10 mg/kg) + dexamethason 5-10 mg/m ² /dag in afbouwschema	27		63% [^]	
Ruxolitinib (janus-kinase 1/2-remmer) ³¹	15 mg 2 dd oraal	5	5 ^{&}		
Anakinra (interleukine-1-antagonist) + immuunglobulines + corticosteroïden ³²	Anakinra: 100-200 mg 3 dd, prednisolon 250-500 mg 'pulse' waarna afbouw, immuunglobulines 0,5-1 g/kg/dag voor 3-6 dagen	8	4		

Patiënten waren niet allen volgens het HLH-94-protocol voorbehandeld.

[^] Betreft 'overall response rate'.

& CR van labwaarden, symptomen waren PR of CR, cave patiënten met secundaire HLH met een behandel mogelijkheid (zoals lymfomen) werden geëxcludeerd in deze studie.

CR=complete respons, N=aantal patiënten, NR=geen respons, PR=partiële respons.

met immuunglobulines worden gestart. Bij de behandeling van HLH bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van een posterior reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Wanneer hoofdpijn, visusklachten, epilepsie, retinabloedingen of opticusoedeem ontstaan, wordt een MRI hersenen geadviseerd. Belangrijk is om hypertensie en overvulling te behandelen, eventueel gestarte ciclosporine en/of intrathecale therapie te staken en bij ernstige PRES, dosisreductie van het HLH-schema te overwegen.¹⁹

In onze casus werd het lymfoom pas ontdekt na herhaaldelijk onderzoek. Mogelijk heeft het wegvallen van de T-cel-immuniteit na behandeling met ATG hierbij een rol gespeeld.

Dat het lymfoom als onderliggende trigger soms zeer moeilijk aan te tonen is, is eerder beschreven.²⁰ B-symptomen worden soms ten onrechte aan HLH toegeschreven, influx van reactieve lymfocyten kunnen een onderliggend lymfoom maskeren en ook de hoge dosis corticosteroïden (en etoposide) in het HLH-behandelprotocol maken het moeilijk om de diagnose te stellen. Bij HLH zonder duidelijke onderliggende oorzaak is het advies om beeldvorming en histologisch onderzoek te herhalen. Een verhoogde sCD25/ferritine-ratio kan een aanwijzing zijn voor lymfoom-geassocieerd HLH (ratio 8,56 bij lymfoom-geassocieerd HLH vs. 0,66 bij niet-lymfoom-geassocieerd HLH).²¹ Bij een hoge verdenking op

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) is een hematologisch spoedgeval. Bij een hoge verdenking dient te worden gestart met behandeling, ook als nog niet aan vijf van de acht HLH-criteria wordt voldaan.**
- 2 Bij een HLH-verdenking dient diagnostiek bij voorkeur binnen 48 uur te worden ingezet.**
- 3 De behandeling van secundaire HLH dient toegespitst te zijn op de onderliggende oorzaak en ernst van het ziektebeeld.**
- 4 Etoposide is bij een instabiele HLH-patiënt bij de meeste onderliggende oorzaken een essentieel onderdeel van de behandeling.**
- 5 Een lymfoom kan een moeilijk te vinden oorzaak zijn van HLH; herhaalde beeldvorming en histologisch onderzoek worden geadviseerd.**

lymfoom en splenomegalie kan worden overwogen om een splenectomie te verrichten; bij 37% van de patiënten met onbegrepen HLH werd hierbij alsnog een lymfoom als onderliggende trigger gevonden.²²

Een consensus-‘review’ stelt een stapsgewijze aanpak voor bij maligniteit-geassocieerde HLH.²³ Stap 1 is gericht op het remmen van de cytotoxische storm en proliferatie van T-cellen met etoposide, corticosteroïden en eventueel immuunglobulines. Pas wanneer orgaanfalen (voldoende) is hersteld, wordt gestart met stap 2, de maligniteit-gerichte therapie. Een meer recent behandeladvies is minder uitgesproken over een tweestapsbeleid. Er wordt geadviseerd om etoposide toe te voegen aan de maligniteitbehandeling (resultierend in bijvoorbeeld CHOEP of DA-EPOCH) en alleen bij zeer actieve HLH eerst te behandelen met het HLH-94-protocol.⁵ Onze patiënte reageerde onvoldoende op enkel HLH-gerichte therapie. Klinische verbetering ontstond na start van lymfoom-gerichte therapie. Het toevoegen van chemotherapie gericht op de onderliggende maligniteit aan het HLH-schema is ook een mogelijkheid.

Bij een recidief na een eerdere goede respons of recidief tijdens de afbouwfase van het HLH-94-protocol wordt het HLH-94-protocol herstart. De literatuur over salvagetherapie bij refractaire ziekte is beperkt. Behandelmogelijkheden zijn met name onderzocht in de pediatrie setting; in Tabel 4 worden deze onderzoeken beschreven. Andere HLH-behandel mogelijkheden, zoals cytokineabsorptiekolommen, CHOP-achtige schema’s en miltextirpatie, zijn ook beschreven, met name in ‘case reports’.⁵ Nieuwe behandelstrategieën zoals tocilizumab of alemtuzumab in combinatie met etoposide en dexamethason, PD1-antistoffen met lenalidomide, en L-DEP worden momenteel in klinische studies onderzocht (clinicaltrials.gov).

Bij een bewezen genetische oorzaak, refractaire ziekte of een hematologische maligniteit die niet curatief kan worden behandeld met alleen chemotherapie wordt, indien mogelijk, een allogene stamceltransplantatie geadviseerd. Ook voor patiënten met een EBV-HLH en een persisterend hoge EBV-‘load’ of een chronisch actieve EBV met refractair lymfoom kan een allogene stamceltransplantatie worden overwogen.⁵ Uitkomsten van stamceltransplantatie bij patiënten met nog actieve HLH zijn slecht vanwege een hoog risico op transplantatie-gerelateerde mortaliteit.²⁴ Bij maligniteit-geassocieerde HLH worden therapieschema’s voor de betreffende maligniteit gevolgd als conditionering.⁵ Bij patiënten met een onderliggende genetische mutatie of andere benigne trigger wordt in aanloop naar een allogene stamceltransplantatie het HLH-94-onderhoudsschema gestart; ciclosporine kan hierbij bij veel toxiciteit worden vervangen door tacrolimus.² Bij kinderen is aangetoond dat een ‘reduced-intensity’-conditionering met fludarabine, melfalan en alemtuzumab, ondanks een verhoogde kans op gemengd chimerisme, een betere uitkomst oplevert.²⁵ Bij primaire/benigne HLH wordt donorchimerisme van meer dan 20-30% nagestreefd om HLH-reactivatie te voorkomen.²⁶ Bij volwassenen werd in een retrospectieve setting een goede uitkomst gezien bij myeloablatieve conditionering.²⁷ Gezien het gebrek aan prospectieve gerandomiseerde onderzoeken adviseren wij een ‘reduced-intensity’-aankpak. Enkele weken post allogene stamceltransplantatie wordt vaak een ‘flare’ van HLH gezien. Dit kan worden behandeld met etoposide/dexamethason.²⁸

CONCLUSIE

HLH is een ernstig ziektebeeld dat in toenemende mate wordt herkend. Uitgebreide diagnostiek moet met spoed worden ingezet om een onderliggende trigger te kunnen

identificeren. Een occult agressief lymfoom is soms moeilijk te diagnosticeren. Bij klinische achteruitgang en/of orgaanfalen wordt prompt met het HLH-94-schema gestart, waarbij etoposide een essentieel onderdeel van de behandeling is. Nieuwe therapeutische strategieën, zoals ruxolitinib en emapalumab, worden momenteel onderzocht.

REFERENTIES

- Ramos-Casals M, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503-16.
- Schram AM, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015;125:2908-14.
- Brise E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders 2015;26:263-80.
- Zhang K, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118:5794-98.
- La Rosee P, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133:2465-77.
- Ceteca V, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:188-96.
- Machaczka M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:613-9.
- Carter S, et al. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology* 2019;58:5-17.
- Rosado FG, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013;139:713-27.
- Allen CE, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1227-35.
- Schram AM, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood* 2015;125:1548-52.
- Hayden A, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood* 2017;1:2529-34.
- Bergsten E, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017;130:2728-38.
- Marsh RA, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the published experience. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26308.
- Kuriyama T, et al. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2012;120:4058-67.
- Ishii E, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65.
- Chellapandian DB, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Hematol* 2013;162:376-82.
- Lai W, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents – a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center. *Hematology* 2018;23:10:810-6.
- Jordan MB, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
- Pasvolosky O, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a harbinger of aggressive lymphoma: a case serie. *Inter J Hematol* 2019;109:553-62.
- Tsuij T, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2014;93:821-6.
- Jing-Shi W, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause. *Ann Hematol* 2015;94:753-60.
- Daver N, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017;123:3229-40.
- Fu L, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cells transplantation for adults and adolescents hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis. *Int J Hematol* 2016;104:628-35.
- Marsh RA, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116:5824-31.
- Hartz B, et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016;127:3281-90.
- Machowicz R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a retrospective study of the chronic malignancies and inborn errors working parties (CMWP and IEWP) of the EBMT. *Int J Hematol* 2016;128:3490.
- Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis; recent advances and controversies. *Blood Res* 2015;50:131-9.
- Wang Y, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2015;126:2186-92.
- Locatelli F, et al. Safety and efficacy of emapalumab in pediatric patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018;132(suppl1):LBA-6.
- Ahmed A, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e630-7.
- Wohlfarth P, et al. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra, intravenous immunoglobulin and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Intensive Care Med* 2019;34:723-31.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.