

Diagnostiek en behandeling van hemofagocyttaire lymfohistiocytose

Auteurs A.C. Abrahams, P.L.M. Thunnissen, J.F.M. Pruijt en J.J. Boelens

Trefwoorden behandeling, diagnostische criteria, hemofagocyttaire lymfohistiocytose, HLH 2004-protocol, onderverdeling, pathogenese

Samenvatting

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) is een potentieel levensbedreigende aandoening die met name op de kinderleeftijd wordt gezien. Het wordt klinisch gekenmerkt door langdurige koorts, hepatosplenomegalie, cytopeniën en hemofagocytose. Het klinisch beeld is echter zeer heterogeen, waardoor de diagnose vaak pas laat wordt gesteld. Daarom zijn er diagnostische criteria opgesteld. Er wordt onderscheid gemaakt tussen hereditaire en secundaire HLH. Secundaire HLH is geassocieerd met infecties,

auto-immuunaandoeningen en maligniteiten. Pathogenetisch kenmerkt HLH zich door een ongecontroleerde proliferatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen door een stoornis in de granulogemedieerde cytotoxische route. Behandeling geschiedt volgens het HLH 2004-protocol en bestaat uit immunochemotherapie, en in geval van hereditaire HLH wordt deze gevolgd door allogene stamceltransplantatie. Vroege herkenning verbetert de prognose.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:305-13)

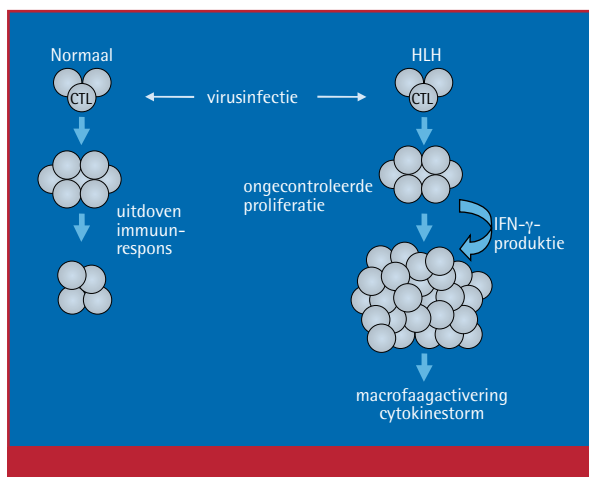
Inleiding

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) is een zeldzame, doch potentieel levensbedreigende aandoening. Deze wordt klinisch gekenmerkt door langdurige koorts, hepatosplenomegalie, cytopeniën en hemofagocytose in beenmerg of andere organen. Het klinisch beeld is echter zeer heterogeen, waardoor de diagnose vaak pas laat wordt gesteld. De laatste jaren zijn er nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek en behandeling en nieuwe inzichten in de pathogenese. In dit overzichtsartikel worden achtereenvolgens pathogenese, onderverdeling, klinisch beeld, diagnostiek en behandelmogelijkheden besproken.

Pathogenese

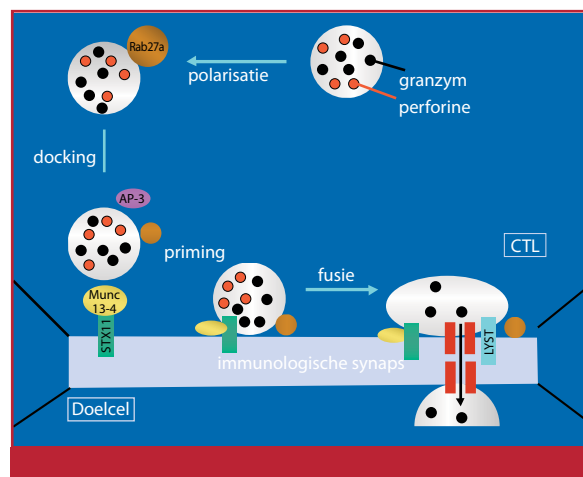
In de pathogenese spelen 2 factoren een rol. Allereerst is er een disbalans tussen activering en apoptose door een verminderde cytotoxische T-cel- en 'natural killer' (NK)-celfunctie. Daarnaast is er een stoornis in de granulogemedieerde cytotoxische route.¹⁻³

Figuur 1 op pagina 306 toont de disbalans tussen activering en apoptose. Normaal gesproken leidt een virusinfectie tot activering van CD8⁺ cytotoxische T-cellen, NK-cellen en macrofagen die het virus via celgemedieerde lysis uitschakelen. Wanneer de geïnfecteerde cellen zijn opgeruimd, dooft de immunerespons uit (zie *Figuur 1* op pagina 306, links). Bij HLH is er een disbalans tussen activering en apoptose door een verminderde granule-afhankelijke cytotoxische activiteit van T- en NK-cellen. Doordat geen apoptose plaatsvindt en er steeds meer cellen geïnfecteerd raken, ontstaat er een ongecontroleerde proliferatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen wat leidt tot verdere en overmatige secretie van cytokines, zoals interferon- γ , 'tumor necrosis factor- α ' (TNF- α), interleukine (IL)-6, IL-10, IL-12 en oplosbare IL-2-receptor. Deze cytokinestorm in combinatie met de accumulatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen in organen, leiden tot hemofagocytose, weefselschade en de HLH-geassocieerde verschijnselen, zoals koorts, splenomegalie en cytopeniën (zie *Figuur 1* op pagina 306, rechts).¹



Figuur 1. Disbalans activering en apoptose. Normaal gesproken leidt een virusinfectie tot activering van CD8+ cytotoxische T-cellen (CTL), natural-killercellen en macrofagen die het virus via celgedemedieerde lysis uitschakelen (links). Wanneer de geïnfecteerde cellen zijn opgeruimd, dooft de immunerespons uit. Bij hemofagocytair lymfocytose (HLH) is er een ongecontroleerde proliferatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen wat leidt tot een cytokinestorm met interferon- γ (IFN- γ), 'tumor necrosis factor- α ' (TNF- α), interleukine (IL)-6, IL-10, IL-12 en oplosbare IL-2-receptor (rechts). Deze cytokinestorm, in combinatie met de accumulatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen in organen, leidt tot hemofagocytose, weefselschade en de HLH-geassocieerde verschijnselen.¹

Bij het proces van lysis van geïnfecteerde cellen door cytotoxische T- en NK-cellen speelt perforine een centrale rol.² Perforine is een cytolytisch eiwit dat in granula zit en geproduceerd wordt door cytotoxische T- en NK-cellen. Naast perforine bevatten deze granula ook granzymen. Perforine is in staat poriën te vormen in de celmembraan van geïnfecteerde cellen. Via deze poriën kunnen granzymen vervolgens de cel binnendringen, wat leidt tot proteolyse en celdood (zie *Figuur 2*). HLH kan veroorzaakt worden door een perforinedeficiëntie of door een intracellulair transport- of degranulatieprobleem van de perforinehoudende granula. Bij deze processen spelen verschillende moleculen een rol, zoals Rab27a, Munc13-4, Syntaxin-11, lysosomale transport regulator (LYST) en adaptor proteïne-3 (AP-3). *Tabel 1* laat de functie zien van deze moleculen en waar het gen defect zit. Mutaties in deze genen leiden dus tot een verminderde granule-afhankelijke cytotoxische activiteit.² *Figuur 2* laat de veronderstelde plaats in het intracellulaire granulatransport en de degranulatie zien van deze moleculen.



Figuur 2. Granulegedemedieerde cytotoxische route. Cytotoxische T-cellen (CTL) en natural-killercellen produceren granula. Deze granula bevatten perforine en granzymen. Perforine vormt poriën in de celmembraan van geïnfecteerde cellen. Via deze poriën kunnen perforine en granzymen de doelcel binnendringen wat leidt tot celdood. Bij deze processen spelen verschillende moleculen een rol. Adaptor proteïne-3 (AP-3) is nodig voor het transport van eiwitten naar granula. Rab27a speelt een rol bij docking van granula aan de celmembraan. Munc13-4 is een priming-factor voor fusie van granula. Syntaxin-11 (STX11) is nodig voor degranulatie van granula in de immunologische synaps. Lysosomale transport regulator (LYST) speelt een rol bij de secretie van de inhoud van granula.²

Onderverdeling HLH

Er wordt onderscheid gemaakt tussen hereditaire en secundaire HLH (zie *Tabel 2* op pagina 308). Hereditaire HLH kan worden onderverdeeld in familiale HLH (FHLH) en in HLH in het kader van erfelijke immuundeficiëntiesyndromen. Bij de secundaire vorm van HLH is er een associatie met infecties, auto-immuunaandoeningen en maligniteiten, welke een trigger kunnen zijn. Mogelijk speelt een genetische gevoeligheid in het ontstaan van secundaire HLH wel een rol.

Familiaire HLH

FHLH kent een autosomaal recessief overervingspatroon. Hierdoor is de familieanamnese vaak negatief. De incidentie wordt in Zweden geschat op 1 per 50.000 levend geboren kinderen met een gelijke man/vrouw-verdeling.⁴ Mogelijk dat de werkelijke incidentie hoger ligt doordat de aandoening onvolledig herkend wordt. Hoewel FHLH met name op de kinderleeftijd wordt gezien, kan het ook bij volwassen voorkomen.⁵⁻⁷

Tabel 1. Hereditaire hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH); genedefect, chromosoomlokalisatie, eiwitproduct en -functie.

Aandoening	Genedefect in	Chromosoom- lokalisatie	Eiwitproduct	Functie van eiwit
FHLH1	?	9q21.3-22	?	?
FHLH2	PRF1	10q21-22	perforine	porievorming in celmembraan leidend tot lysis
FHLH3	UNC13D	17q25	Munc13-4	primingfactor voor fusie van granula
FHLH4	STX11	6q24	syntaxin-11	degranulatie van granula in immunologische synaps
GS-2	RAB27A	15q21	Rab27a	docking van granula aan celmembraan door complexvorming met Munc13-4
CHS	LYST	1q42.1-q42.2	LYST	rol bij granulasecretie
XLPS	SAP/SH2D1A/ DSHP (bij 60%)	Xq25	SAP	controle van signaaltransductie cascades
	XIAP		XIAP	
HP-2	ADTB3A	5q14.1	AP-3	transport van eiwitten naar granula
ALPS	TNFRSF6	10q24.1 2q33-q34	Fas	

FHLH1-4=familiaire HLH type 1-4, GS-2=Griscelli type 2-syndroom, CHS=chédiak-higashisyndroom, XLPS=X-gebonden lymfoproliferatief syndroom, HP-2=Hermansky-Pudlak type 2-syndroom, ALPS=auto-immuun lymfoproliferatief syndroom.

Thans zijn er 4 verschillende genen bekend die met FHLH samenhangen (zie *Tabel 1*). Bij 15-50% wordt een mutatie gevonden in het *PRF1*-gen.⁸ Een mutatie in dit gen leidt tot een perforinedeficiëntie (FHLH-type 2).^{9,10} Thans zijn er 63 mutaties in het *PRF1*-gen beschreven, waarbij sommige heterozygote mutaties ook kunnen leiden tot FHLH.¹¹ Dit hangt af van het feit of er nog perforinerestactiviteit is. Het geheel ontbreken van perforine-activiteit leidt namelijk tot een ernstig beeld dat op vroege leeftijd begint.² Patiënten met nog perforinerestactiviteit presenteren zich vaker op oudere leeftijd met mildere symptomen. Op chromosoom 9 bevindt zich een tot nu toe onbekend gen dat geassocieerd is met FHLH type 1 (bij 10%).¹² Deze mutatie wordt echter uitsluitend onder Pakistaanse patiënten gezien. Mutaties in het *UNC13D*-gen leiden tot FHLH type 3 en mutaties in het *STX11*-gen tot FHLH type 4.^{13,14} Het klinisch beeld van FHLH type 4 is over het algemeen wat milder dan de andere typen FHLH. Hier spelen bypassfenomenen voor degranulatie een rol.¹⁵ Recentelijk werd een patiënt van 21 jaar met FHLH type 4 beschreven, bij wie een nieuwe mutatie in het *STX11*-gen werd gevonden (74A>G, resulterend in glycine in plaats van glutamine op positie 25).⁷

Hereditaire immuundeficiëntiesyndromen geassocieerd met hemofagocytose

Naast FHLH bestaan er enkele zeldzame hereditaire immuundeficiëntiesyndromen die geassocieerd zijn met HLH (zie *Tabel 2* op pagina 308). Deze syndromen gaan gepaard met genedefecten die leiden tot stoornissen in de granule-afhankelijke cytotoxiciteit (zie *Tabel 1*).

Het Griscelli type 2-syndroom (GS-2) en het chédiak-higashisyndroom (CHS) zijn autosomaal recessief overervende aandoeningen die gekenmerkt worden door partieel albinisme en neurologische symptomen.¹⁶⁻¹⁸ Het X-gebonden lymfoproliferatief syndroom (XLPS) wordt gekenmerkt door een abnormale gevoeligheid voor Epstein-Barr virus (EBV) door een verlaagd aantal NK-cellen leidend tot het HLH.¹⁹ Het Hermansky-Pudlak type 2-syndroom is een autosomaal recessieve aandoening die gekenmerkt wordt door idiopathische longfibrose, partieel albinisme en een verlengde bloedingstijd.^{20,21} Het auto-immuun lymfoproliferatief syndroom (ALPS) gaat gepaard met lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en auto-immuun hemolytische anemie.²²

Tabel 2. Onderverdeling van hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH).**Hereditaire HLH**

familiaire HLH (FHLH):

- FHLH type 1
- FHLH type 2
- FHLH type 3
- FHLH type 4

HLH in kader van erfelijke
immuundeficiëntiesyndromen:

- Griscelli type 2-syndroom
- chédiak-higashi-syndroom
- X-gebonden lymfoproliferatief syndroom
- Hermansky-Pudlak type 2-syndroom
- auto-immuun lymfoproliferatief syndroom

Secundaire HLH

infectiegeassocieerd

- viraal
- bacterieel
- parasitair

auto-immuungeassocieerd

- systemische lupus erythematoses
- reumatoïde artritis
- ziekte van Still
- polyarteritis nodosa
- 'mixed connective tissue disease'
- sclerodermie
- sjögrensyndroom

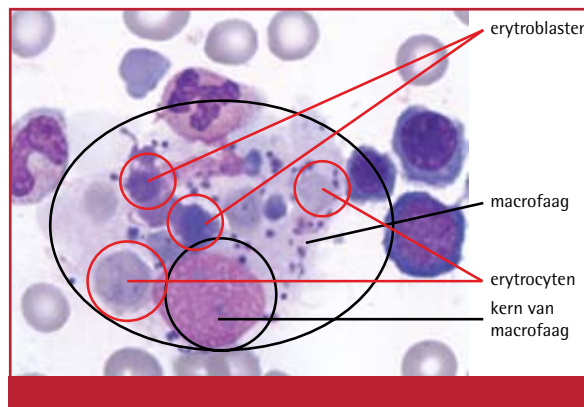
maligniteitgeassocieerd

- natural-killer-, B- en T-cellymfomen
- leukemie

Secundaire HLH

Bij secundaire HLH is er overactivering van het macrofaagsysteem, door bijvoorbeeld een infectie, een auto-immuunaandoening of een maligniteit. Vooral EBV-infecties zijn geassocieerd met HLH (EBV-HLH).²³ Waarschijnlijk gaat het bij een deel van de gevallen om hereditaire HLH die EBV-geassocieerd zijn, bijvoorbeeld in het kader van XLPS, maar er wordt ook een aparte groep beschreven waar de EBV-infectie zich met name bevindt in de NK-cellen.^{24,25} HLH is echter ook beschreven bij andere virale infecties, zoals cytomegalovirus, parvovirus, humaan immunodeficiëntievirus en humaan-herpes 6-8-virus, bij bacteriële infecties, zoals *Mycobacterium tuberculosis* en *Brucellosis*, en bij infecties met protozoa (*Leishmania*) en schimmels.²⁶⁻³³

Auto-immuunaandoeningen die geassocieerd zijn met HLH staan in *Tabel 2*.³⁴⁻³⁶ HLH bij deze patiënten kan ook uitgelokt worden door een infectie.

**Figuur 3.** Beenmergbiopsie waarin hemofagocytose te zien is (may-grünwald-giemsakleuring, vergroting 1.000x).

Tenslotte is HLH beschreven bij patiënten met leukemie en lymfomen.³⁷⁻⁴¹

Secundaire HLH komt op alle leeftijden voor, afhankelijk van de onderliggende aandoening. Over de incidentie van de secundaire vorm is weinig bekend, maar waarschijnlijk komt het vaker voor dan de hereditaire vorm.⁴²

Klinische presentatie

HLH is een aandoening die met name op de kinderleeftijd wordt gezien. Volwassenen met HLH zijn echter eerder beschreven.⁵⁻⁷

HLH is moeilijk te diagnosticeren daar het kan lijken op andere ziektebeelden die geassocieerd zijn met hyperinflammatie, zoals febris e causa ignota, sepsis syndroom, inclusief multi-orgaanfalen, hepatitis en encefalitis.⁴³⁻⁴⁶ Ook kan het lijken op afwijkingen die gezien worden bij kindermishandeling.⁴⁷ Daarnaast zijn er mutaties die geassocieerd zijn met een milder beloop en derhalve met een late presentatie.²

Typische klinische bevindingen zijn (langdurige) koorts (bij 91%), hepatosplenomegalie (85%), neurologische symptomen (47%), een maculopapulaire huiduitslag (43%) en lymfadenopathie (42%).⁴ Bij laboratoriumonderzoek worden cytopenieën, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hyperferritinemie en leverenzymafwijkingen gezien. Bij histopathologisch onderzoek van beenmerg, milt, lever, lymfeklieren of liquor cerebrospinalis wordt diffuse infiltratie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen gezien met typisch hemofagocytose (zie *Figuur 3*).⁴⁸ Hemofagocytose wordt niet altijd in het eerste beenmergbiopsie gezien, maar dit sluit HLH geenszins uit. In dat geval zijn herhaalde biopsies nodig

Tabel 3. Diagnostiek bij hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH).**Laboratoriumonderzoek**

- volledig bloedbeeld, inclusief differentiatie en reticulocyten
- ferritine
- bilirubine, ASAT, ALAT, LDH
- nierfunctie en elektrolyten
- APTT, PT, fibrinogeen, D-dimeer
- lipidspectrum
- immuunglobulines
- oplosbare IL-2-receptor
- NK-celactiviteit

Serologisch onderzoek (inclusief PCR)

- in ieder geval: EBV, CMV, hiv, HSV, HHV6, HHV8, rubella, VZV, parvovirus, adenovirus
- op indicatie: leishmaniasis, brucellosis, tuberculose, mycoplasma, syfilis

Beenmergspiraat en -biopt**Liquoronderzoek**

- celaantal, eiwit, glucose, lactaat, LDH
- eventueel morfologische en immunologische analyse

Eventueel lymfeklierpunctie of leverbiopt**Radiologisch onderzoek**

- echografie (of CT) van het abdomen
- X-thorax (of CT-thorax)
- MRI-cerebrum bij neurologische symptomen

Moleculair-genetisch onderzoek

- PRF1-genmutatie
- UNC13D-genmutatie
- STX11-genmutatie

De belangrijkste diagnostische criteria voor de praktijk zijn vetgedrukt weergegeven. ASAT=aspartaat-aminotransferase, ALAT=alanineaminotransferase, LDH=lactaatdehydrogenase, APTT=geactiveerde partiële tromboplastinetijd, PT=protrombinetijd, IL=interleukine, NK='natural killer', EBV=epstein-barrvirus, CMV=cytomegalovirus, hiv=humanaan immunodeficiëntievirus, HSV=herpes simplexvirus, HHV=humanaan herpesvirus, VZV=varicellazostervirus.

om hemofagocytose aan te tonen.⁴⁹ Ongeveer 40% van de patiënten zonder neurologische verschijnselen heeft afwijkingen bij liquoronderzoek en dit gaat gepaard met een hogere mortaliteit.⁵⁰ MRI van het cerebrum toont nodulaire parenchymateuze lesies, leptomeningeale aankleuring en diffuus cerebraal oedeem.⁵¹ Het aanvullend onderzoek dat verricht dient te worden, naast een gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek, bij een verdenking op HLH staat in *Tabel 3*.

Belangrijk is dat na presentatie onderscheid tussen hereditaire en secundaire HLH op klinische gronden niet meer mogelijk is. Ten eerste doordat hereditaire HLH vaak uitgelokt wordt door een infectie.⁵² Ten tweede doordat ook secundaire HLH (en dan met name EBV-HLH) fulminant kan verlopen.²³

Diagnostische criteria

Om de diagnostiek naar HLH te optimaliseren en uniform te maken heeft de Histiocyte Society in 1991 diagnostische criteria opgesteld, welke in 2004 werden gereviseerd.⁵³ Dit is gedaan daar sommige patiënten een atypisch beloop hebben, waarbij ze niet aan alle criteria voldoen en omdat sommige patiënten bepaalde criteria pas in een later stadium ontwikkelen. Daarnaast zijn de mogelijkheden voor moleculaire diagnostiek toegenomen. De diagnostische criteria zijn weergegeven in *Tabel 4* op pagina 310. Indien voldaan wordt aan de diagnostische criteria voor HLH dient mutatieonderzoek plaats te vinden in genen die geassocieerd zijn met HLH (*PRF1*, *UNC13D* en *STX11*). Daarnaast is het mogelijk om functionele assays te doen. Een voorbeeld hiervan is de CD107-assay. CD107 is een transmem-

Tabel 4. Diagnostische criteria voor hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH).

1. moleculaire diagnose en/of;
2. diagnostische criteria (tenminste 5 van de 8):
- koorts >7 dagen
- (hepato)splenomegalie
- cytopenie van 2 of meer cellijnen
- hemoglobine <5,6 mmol/l
- trombocyten <100 x 10 ⁹ /l
- neutrofiële granulocyten <1,0 x 10 ⁹ /l
- hypertriglyceridemie (nuchter >2,0 mmol/l) en/of hypofibrinogenemie (<1,5 g/l)
- hemofagocytose in beenmerg, milt of lymfeklier, zonder aanwijzingen voor maligniteit
- verminderde of afwezige natural-killer celactiviteit
- ferritine >500 µg/l
- oplosbaar CD25 (oplosbaar interleukine 2-receptor) >2.400 U/ml

braaneiwit in cytotoxische granula dat tot expositie wordt gebracht op het celoppervlak na degranulatie. Afwezigheid van CD107 suggereert dan een degranulatiestoornis. Recentelijk is aangetoond dat Syntaxin-11 een rol speelt bij de degranulatie van granula.¹⁵

Behandeling

Hereditaire HLH

Indien niet behandeld, kan hereditaire HLH fataal verlopen met een mediane overleving van minder dan 2 maanden.⁵⁴ Snelle behandeling is gewenst in of in overleg met gespecialiseerde centra. De enige curatieve behandeling is allogene stamceltransplantatie.^{55,56} Voorafgaand wordt immunochemotherapie gegeven met dexamethason, etoposide en ciclosporine. Deze therapie is er op gericht zo snel mogelijk de cytokinestorm te onderdrukken en bestaat uit een remissie-inductiefase van 8 weken met daarna een onderhoudsfase. Dexamethason wordt in de eerste 8 weken dagelijks in afbouwschema oraal gegeven; vanaf week 9 tot en met 40 als tweewekelijkse intraveneuze pulstherapie. Etoposide wordt in de remissie-inductiefase wekelijks intraveneus gegeven; in de onderhoudsfase tweewekelijks. Ciclosporine wordt oraal op geleide van plasmaspiegels gedoseerd. Frequentie controle van de nierfunctie is hierbij van belang vanwege nefrotoxiciteit. Profylactische behandeling in de vorm van co-trimoxazol, een antimycoticum, intraveneuze immuunglobulines en een maagbeschermer is aan- gewezen. Patiënten met persisterende ziekteactiviteit van het centraal zenuwstelsel krijgen daarnaast methotrexaat en prednison intrathecaal. Indien een ge-

netisch defect wordt aangetoond of indien patiënten hiermee niet onder controle komen, is stamceltransplantatie geïndiceerd. Transplanteren tijdens de actieve fase geeft echter wel een slechtere uitkomst.⁵⁷

Tot voor kort werden patiënten behandeld volgens het HLH 94-protocol.⁵⁸ Hiermee werden door Henter et al. na een mediane follow-up duur van 3,1 jaar een 3-jaarsoverleving gezien van 55%.⁵⁹ Een recentere studie van Horne et al. liet zelfs een overleving zien van 70% bij een gematchte donor.⁶⁰ Mortaliteit is voornamelijk transplantatiegerelateerd. Om de overleving verder te verbeteren en meer inzicht te krijgen in de pathogenese, het beloop en de prognostische factoren is recent het HLH 2004-protocol verschenen.⁵³ Een belangrijke verandering ten opzichte van het oude protocol is dat ciclosporine in het HLH 2004-protocol vanaf het begin wordt gegeven in plaats van na 8 weken.

Secundaire HLH

Bij secundaire HLH is de behandeling afhankelijk van de oorzaak. Indien het beloop mild is, volstaat behandeling van het onderliggend lijden.⁶¹ Ook secundaire HLH kan echter zeer ernstig verlopen, met name EBV-HLH. Dit is een reden om ook deze patiënten te behandelen met immunochemotherapie en eventueel zelfs met stamceltransplantatie, indien de ziekte niet voldoende onder controle komt.^{62,63} Ook hiervoor kan gebruik gemaakt worden van het HLH 2004-protocol.

Het HLH 2004-protocol voorziet overigens niet in een 'salvage' protocol. Een inductieschema met antithymocytenglobuline is gesuggereerd, doch lijkt in de praktijk tegen te vallen.^{42,64}

Conclusie

HLH is moeilijk te diagnosticeren en kan andere ziektebeelden imiteren die met inflammatie gepaard gaan. Vroege herkenning is echter essentieel, aangezien de ziekte fataal kan verlopen. Bij patiënten met onbegrepen koorts, hepatosplenomegalie en cytopenieën dient aan HLH gedacht te worden. De criteria die genoemd zijn in *Tabel 4* zijn hierbij van grote hulp. Vroege herkenning en snelle behandeling met immunochemotherapie, gevolgd door allogene stamceltransplantatie, verbetert de prognose.

Dankbetuiging

Mw. H. Rijkse, stafconsulent hematologie in het Diaconessenhuis, Utrecht, beoordeelde *Figuur 3* op pagina 308.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Moleculaire diagnostiek is voor de diagnostiek van hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) van grote betekenis.
2. Het klinisch onderscheiden van hereditaire HLH en van secundaire HLH is moeilijk; ook secundaire HLH kan fulminant verlopen.
3. Familiaire HLH komt zowel bij kinderen als bij volwassenen voor.
4. Denk bij onbegrepen koorts, hepatosplenomegalie en pancytopenie aan HLH.
5. Vroege herkenning en snelle behandeling volgens het HLH 2004-protocol met immunochemotherapie, gevolgd door allogene stamceltransplantatie verbetert de prognose.

Referenties

1. Menasche G, Feldmann J, Fischer A, De Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005;203:165-79.
2. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2006;6:940-52.
3. Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nat Rev Immunol* 2003;3:361-70.
4. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
5. Clementi R, Emmi L, Maccario R, Liotta F, Moretta L, Danesino C, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* 2002;100:2266-7.
6. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, Kikushige Y, Yoshimoto G, Takenaka K, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007;92:978-81.
7. Abrahams AC, Thunnissen PL, Boelens JJ. Clinical reasoning and decision-making in practice. A patient with fever and pancytopenia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1853-4.
8. Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat* 2006;27:62-8.
9. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
10. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002;99:61-6.
11. Trizzino A, Zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, Ishii E, et al. Genotype-phenotype study of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* 2008;45:15-21.
12. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999;64:165-71.
13. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461-73.
14. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JI, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827-34.
15. Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Edner J, Ma D, Wood SM, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood* 2007;110:1906-15.
16. Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000;25:173-6.
17. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:247-80.
18. Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature* 1996;382:262-5.

19. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003;192:212-24.
20. Fontana S, Parolini S, Vermi W, Booth S, Gallo F, Donini M, et al. Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood* 2006;107:4857-64.
21. Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood* 2006;108:81-7.
22. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999;130:591-601.
23. Imashuku S. Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:563-8.
24. Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, Wang HC, Chang Y, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus LMP1 inhibits the expression of SAP gene and upregulates Th1 cytokines in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005;106:3090-6.
25. Boelens JJ, Lazo G, Gaiser JF, Wulffraat NM. Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lympho-histiocytosis after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:709-10.
26. Hoang MP, Dawson DB, Rogers ZR, Scheuermann RH, Rogers BB. Polymerase chain reaction amplification of archival material for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis. *Hum Pathol* 1998;29:1074-7.
27. Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol* 2003;78:450-2.
28. Fardet L, Blum L, Kerob D, Agbalika F, Galicier L, Dupuy A, et al. Human herpesvirus 8-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:285-91.
29. Grossman WJ, Radhi M, Schauer D, Gerday E, Grose C, Goldman FD. Development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in triplets infected with HHV-8. *Blood* 2005;106:1203-6.
30. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447-54.
31. Heydari AA, Ahmadi F, Sarvghad MR, Safari H, Bajouri A, Saeidpour M. Hemophagocytosis and pulmonary involvement in brucellosis. *Int J Infect Dis* 2007;11:89-90.
32. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis--case report and systematic review. *J Infect* 2008;56:381-8.
33. Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;37:e161-6.
34. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-9.
35. Qian J, Yang CD. Hemophagocytic syndrome as one of main manifestations in untreated systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol* 2007;26:807-10.
36. Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
37. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:381-3.
38. Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2000;38:121-30.
39. Aouba A, Lambotte O, Vasiliu V, Divine M, Valensi F, Varet B, et al. Hemophagocytic syndrome as a presenting sign of transformation of smoldering to acute adult T-cell leukemia/lymphoma: efficacy of anti-retroviral and interferon therapy. *Am J Hematol* 2004;76:187-9.
40. Okuda T, Sakamoto S, Deguchi T, Misawa S, Kashima K, Yoshihara T, et al. Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia. *Am J Hematol* 1991;38:321-3.
41. Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;75:434-444.
42. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
43. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
44. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:51-4.
45. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96:852-7.
46. Feldmann J, Menasche G, Callebaut I, Minard-Colin V, Bader-Meunier B, Le Clainche L, et al. Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood* 2005;105:2658-63.
47. Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003;111:e636-40.

48. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998;32:310-6.

49. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:402-4.

50. Horne A, Trottestam H, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35.

51. Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:1110-7.

52. Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993;82:369-72.

53. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.

54. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221-30.

55. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremard-Oury C, Leverger G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986;108:267-70.

56. Durken M, Horstmann M, Bieling P, Erttmann R, Kabisch H, Loliger C, et al. Improved outcome in haemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: a single-centre experience of 12 patients. *Br J Haematol* 1999;106:1052-8.

57. Ouachee-Chardin M, Elie C, De Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117:e743-50.

58. Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-7.

59. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.

60. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-30.

61. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14.

62. JS, Kang JH, Lee GK, Park HJ. Successful treatment of Epstein-

Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. *J Korean Med Sci* 2005;20:209-14.

63. Huku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barrvirus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:259-272.

64. Stephan JL, Donadieu J, Ledest F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood* 1993;82:2319-23.

Ontvangen 29 september 2008, geaccepteerd 7 november 2008.

Correspondentieadres

Dhr. drs. A.C. Abrahams, arts in opleiding tot internist

Universitair Medisch Centrum Utrecht - Lokatie AZU
Afdeling Interne Geneeskunde
Huispostnummer F03.226
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Dhr. drs. P.L.M. Thunnissen, internist

Diakonessenhuis Zeist
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 1002
3700 BA Zeist

Dhr. dr. J.F.M. Pruijt, internist-hematoloog

Jeroen Bosch Ziekenhuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 90153
5200 ME 's-Hertogenbosch

Dhr. dr. J.J. Boelens, kinderarts-immunoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht - Lokatie WKZ
Afdeling Immunologie / Hematologie en Stamcel-
transplantatie
Kamer KC 0.30.63.0
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
E-mailadres: j.j.boelens@umcutrecht.nl

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.