

Leserbrief

Sind die diagnostischen Kriterien erfüllt?

Leserbrief zu: Straume B, Hoess C, Forster A, Krause M, Benz R. Hämophagozytose-Syndrom als Erstmanifestation eines Lupus erythematoses [1]

Mit grossem Interesse habe ich den Kasus eines Patienten mit Hämophagozytose-Syndrom als Erstmanifestation eines Lupus erythematoses gelesen [1]. Die Autoren beschreiben darin einen Patienten, der sich mit einem unklaren Entzündungsbild mit Lymphadenopathie, Serositis (Pleura- und Perikarderguss), einer hyporegenerativen hypochromen mikrozytären Anämie und einem deutlich erhöhten Serumferritin präsentiert. Das Knochenmarksaspirat zeigt das Bild einer Hämophagozytose. Aufgrund des erhöhten Ferritins, der Anämie und der im Knochenmark nachgewiesenen Hämophagozytose wird die Diagnose eines Hämophagozytose-Syndroms gestellt. In der Literatur sind verschiedene Diagnosekriterien des Hämophagozytose-Syndroms publiziert [2–5]. Der Patient im besagten Artikel erfüllt jedoch, soweit dies aufgrund der vorliegenden klinischen Angaben beurteilbar ist, die Diagnosekriterien dieses Syndroms nicht.

Bei den häufig verwendeten, durch ein Expertengremium aufgestellten Richtlinien zur Diagnose des Hämophagozytose-Syndroms [2] müssen minimal 5 von 8 der folgenden Kriterien erfüllt sein: 1) Fieber, 2) Splenomegalie, 3) Periphere Zytopenie in minimal 2 Zelllinien, 4) Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride nüchtern $\geq 3,0$ mmol/l) und/oder Hypofibrinogenämie (Fibrinogen $\geq 1,5$ g/l), 5) Zeichen der Hämophagozytose im Knochenmark, in der Milz oder in Lymphknoten, 6) verminderte oder fehlende NK-Zell-Aktivität, 7) Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/l}$ und 8) lösliche CD25 ≥ 2400 U/ml. Zur Diagnose einer familiären Form reicht der molekulargenetische Nachweis einer pathognomonischen Mutation (z.B. Mutationen im Perforin-, Munc-, Syntaxin- oder SLAM-associated protein Gen), ohne dass die klinischen Diagnosekriterien erfüllt sein müssen.

Ich unterstütze die Aussage der Autoren, dass bei einem unklaren entzündlichen Zustandsbild ein Hämophagozytose-Syndrom immer in die Differentialdiagnose aufgenommen werden muss. Zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose sollten dabei jedoch die weiterführenden diagnostischen Untersuchungen vollständig, gemäss den publizierten Richtlinien und mit den zur Verfügung stehenden Mitteln, erfolgen. 6 der 8 geforderten Kriterien zur Diagnose des Hämophagozytose-Syndroms können problemlos in einem kleineren Spital bestimmt werden (ausgenommen lösliche CD25 und verminderte oder fehlende NK-Zell-Aktivität).

Bei seltenen und schwierig zu diagnostizierenden Entitäten ist die Verwendung von durch Experten aufgestellten diagnostischen Richtlinien erforderlich. Nur so gelingt es, systematisch klinische Informationen zusammenzutragen und ein Krankheitsbild mit all seinen Facetten zu erfassen. Schliesslich bildet das Verständnis der Pathophysiologie die Basis zur Entwicklung einer gerichteten und effizienten Therapie dieser seltenen Krankheiten.

Sacha Zeerleder

Korrespondenz:

Sacha Zeerleder, MD PhD
Department of Immunopathology
Sanquin Research at CLB
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
s.zeerleder@sanquin.nl

Literatur

- Schweiz Med Forum. 2010;10(5):94–5.
- Henter JL, 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(2):124–31.
- Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol*. 1997;66(2):135–51.
- Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2004;14(3):205–15.
- Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol*. 1997;65(3):215–26.

Replik

Wir danken Herrn Zeerleder für das Interesse an unserem Artikel und die anregende Kritik. Leider konnten wir im Artikel nicht auf die Diagnosekriterien eingehen, sondern beschränkten uns primär auf die seltene Kombination der zwei Entitäten sekundäres Hämophagozytose-Syndrom (sHS) und systemischer Lupus erythematoses (SLE). Diagnosekriterien sind von zentraler Bedeutung, wenn Krankheiten in Protokollen behandelt werden, damit eine homogene Population untersucht und eine Aussage bezüglich Ansprechen oder Versagen einer Therapie gemacht werden kann. Die von Herrn Zeerleder angegebenen Kriterien wurden denn auch für die Untersuchung eines pädiatrischen Kollektivs aufgestellt und gründen auf den 5 Kriterien der HLH-94-Studie, ergänzt durch 3 weitere Parameter (NK-Zell-Aktivität, sIL2R und Ferritin) [1]. Eine Validation dieser Diagnosekriterien

in einer adulten Population, geschweige denn ein Goldstandard, welcher für die Evaluation der aufgestellten Kriterien dienen könnte, besteht nicht. Die zwei grössten Nachteile dieser Diagnosekriterien sind aber die gleiche Wertigkeit der 8 Kriterien (z.B. eine Hypertriglyzeridämie ist gleich wichtig wie mikroskopisch nachgewiesene Hämophagozytose) und die Verfügbarkeit der Resultate, die eine rasche Diagnosestellung in der klinischen Realität nur aufgrund von 6 Werten ermöglicht und daher von fraglichem Nutzen ist (sIL2R-Resultate sind oft nicht rasch verfügbar und die NK-Funktion ist nur in Speziallaboratorien bestimmbar). Einheitlich wird aber von allen Autoren darauf hingewiesen, dass die Diagnose eines sHS rasch gestellt werden sollte, da wegen der erheblichen Morbidität und Mortalität eine Behandlung unverzüglich erfolgen muss. Es sollten also Parameter verwendet werden, die diesem Umstand Rechnung tragen. Hier ist unbestritten, dass die morphologisch nachgewiesene Hämophagozytose ein zentrales Element darstellt, wenn sie auch initial zum Teil noch fehlen kann [2]. Das Ferritin hat zudem als einzelner Parameter eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 96%, wenn es über 10000 µg/l liegt [3] und ist daher in der Wertigkeit höher einzuschätzen als Triglyzeride, Fibrinogen oder sIL2R, die auch bei starken Veränderungen als Einzelwert nie für die Diagnose ausreichen.

In Anbetracht der hohen Mortalität und Morbidität sollte bei klinisch dringendem Verdacht auf ein sHS auch in einem frühen Stadium eine Therapie begonnen werden, wenn die Veränderungen noch nicht so ausgeprägt vorliegen und reversibel sind. Gerade bei den sekundären Formen, die rheumatologische Krankheiten begleiten, ist eine Abgrenzung zur Grundkrankheit oft nur ungenügend möglich, da gleiche Parameter durch das sHS und den SLE beeinflusst werden. So wurde auch in der Arbeit mit dem grössten Kollektiv einer Makrophagenaktivierung bei SLE nur Fieber, eine Zytopenie und

Hämophagozytose im Knochenmark, in einem Lymphknoten oder in der Milz zur Diagnosestellung gefordert [4]. Diesem Umstand wurde in der Publikation von Emmenegger et al. zum sHS im Erwachsenenalter ebenfalls Rechnung getragen und in ein Flussdiagramm integriert, welches die Diagnose einfacher zu stellen erlaubt [5].

Zusammenfassend gilt es im klinischen Alltag bei Patienten im Erwachsenenalter mit Fieber, (Hepato-) Splenomegalie, hohem Ferritin und Zytopenie (wie bei unserem Patienten), frühzeitig an die Möglichkeit einer Makrophagenaktivierung zu denken, eine Knochenmarkspunktion durchzuführen und bei entsprechenden Befunden eine Therapie einzuleiten. Abzuwarten, bis Kriterien erfüllt sind, die nicht einheitlich definiert sind, in anderen Kollektiven gewonnen und ungenügend im Erwachsenenalter validiert wurden, ist gefährlich und kann die Morbidität oder gar Mortalität erhöhen.

*Rudolf Benz
Bodil Straume
Martin Krause*

Literatur

- 1 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(2):124–31.
- 2 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*. 2008;51(3):402–4.
- 3 Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1227–35.
- 4 Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(3):169–82.
- 5 Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(21–22):299–314.