HLH: Eten of gegeten worden

Adriaan van Gammeren

5217316

Casus presentatie

- Vrouw, 38 jaar, pas terug uit Marokko, daar buikgriep gehad
- Inmiddels 3-4 weken ziek met koude rillingen: Verkoudheid, griep en buikgriep achter elkaar.
- Constant duizelig, zwak, spierpijn, weinig intake, braken. Zakt door benen.
- Niet bloederige diarree, ging over met diarreeremmers.
- Afgelopen 3 weken frequent bloedneuzen gehad met het snuiten van de neus.
- Nu 9 dagen gebloed (gemenstrueerd)
- Partner geeft aan mevrouw soms wat gelig te vinden.
- Heeft deze klachten een keer eerder gehad na terugkeer uit Marokko maar minder erg.
- Lichamelijk onderzoek: geen duidelijke afwijkende bevindingen. Geen vergrote lever/milt, of vergrote klieren

Laboratoriumuitslagen

CHEMIE ALGEMEEN	
Glucose volbloed	5,7
CRP	19 ↑
Natrium	
Natrium volbloed	131 ↓
Kalium	
Kalium volbloed	4,5
Chloride veneus	99
Calcium	1,99 ↓↓
Calcium gecorr.	2,18
Ureum	5,3
Kreatinine	83 ↑
eGFR	77
Magnesium	0,7
Anion gap	7 ↓
Totaal eiwit	68
Albumine	24 ↓
Bilirubine totaal	10
ASAT	266 ↑↑
ALAT	96 ↑
LD	939 ↑↑
Alkalisch fosfatase	69
gamma-GT	168 ↑
Lipase	182 ↑↑
CK	151 ↑
Triglyceriden	2,44 ↑
Lactaat veneus	0,9
Haptoglobine	<0.10 ↓↓
Ferritine	14.663 ↑↑

HEMATOLOGIE ALGE...	
Hemoglobine	5,7 ↓
Hematocriet	0,30 ↓
Leukocyten	1,0 ↓↓
Trombocyten	156
MCV	86
MCHC	
Erytrocyten	3,4 ↓
Erytroblasten	
RDW	
Reticulocyten	
Opmerkingen differentiatie	Zie Opm.
Neutrofiele reeks	0,31 ↓
Lymfocyten	0,58 ↓
Monocyten	<0.1
Eosinofielen	<0.1
Basofielen	<0.1
Segmentkernigen	0,31 ↓
Lichaampjes van Dohle	
Poikilocytose	
Grote trombocyten	aanwezig

Laboratoriumuitslagen

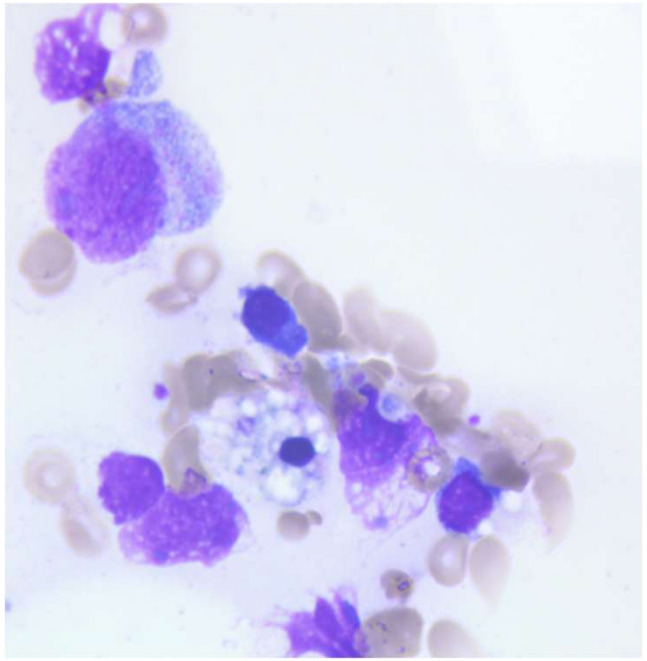
CHEMIE ALGEMEEN	
Glucose volbloed	5,7
CRP	19 ↑
Natrium	
Natrium volbloed	131 ↓
Kalium	
Kalium volbloed	4,5
Chloride veneus	99
Calcium	1,99 ↓↓
Calcium gecorr.	2,18
Ureum	5,3
Kreatinine	83 ↑
eGFR	77
Magnesium	0,7
Anion gap	7 ↓
Totaal eiwit	68
Albumine	24 ↓
Bilirubine totaal	10
ASAT	266 ↑↑
ALAT	96 ↑
LD	939 ↑↑
Alkalisch fosfatase	69
gamma-GT	168 ↑
Lipase	182 ↑↑
CK	151 ↑
Triglyceriden	2,44 ↑
Lactaat veneus	0,9
Haptoglobine	<0.10 ↓↓
Ferritine	14.663 ↑↑

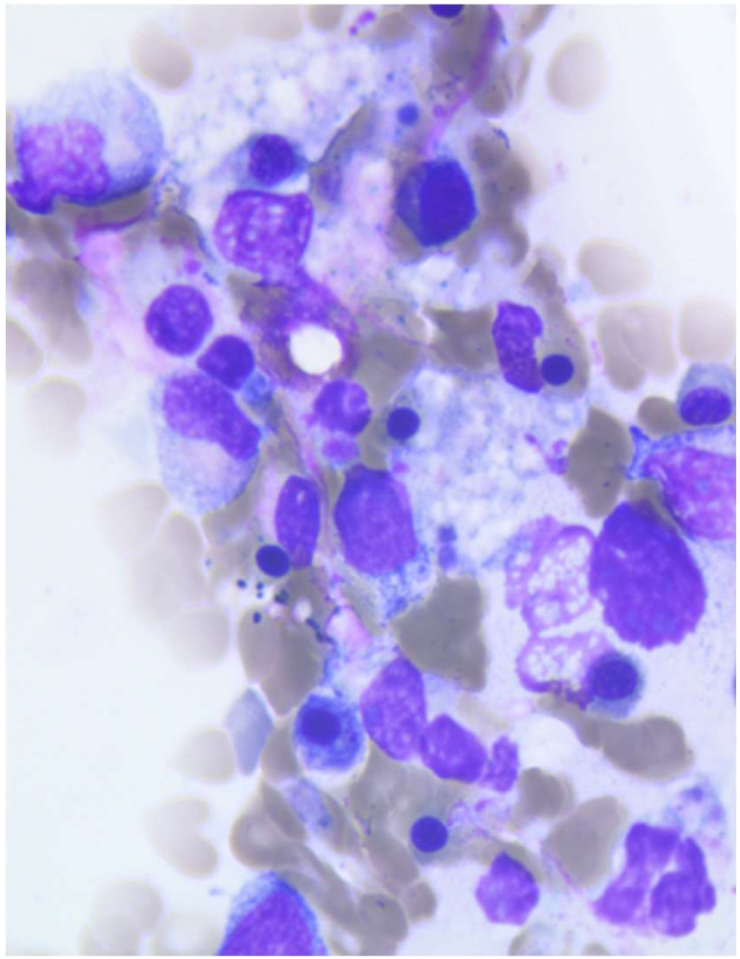
HEMATOLOGIE ALGE...	
Hemoglobine	5,7 ↓
Hematocriet	0,30 ↓
Leukocyten	1,0 ↓↓
Trombocyten	156
MCV	86
MCHC	
Erytrocyten	3,4 ↓
Erytroblasten	
RDW	
Reticulocyten	
Opmerkingen differentiatie	Zie Opm.
Neutrofiele reeks	0,31 ↓
Lymfocyten	0,58 ↓
Monocyten	<0.1
Eosinofielen	<0.1
Basofielen	<0.1
Segmentkernigen	0,31 ↓
Lichaampjes van Dohle	
Poikilocytose	
Grote trombocyten	aanwezig

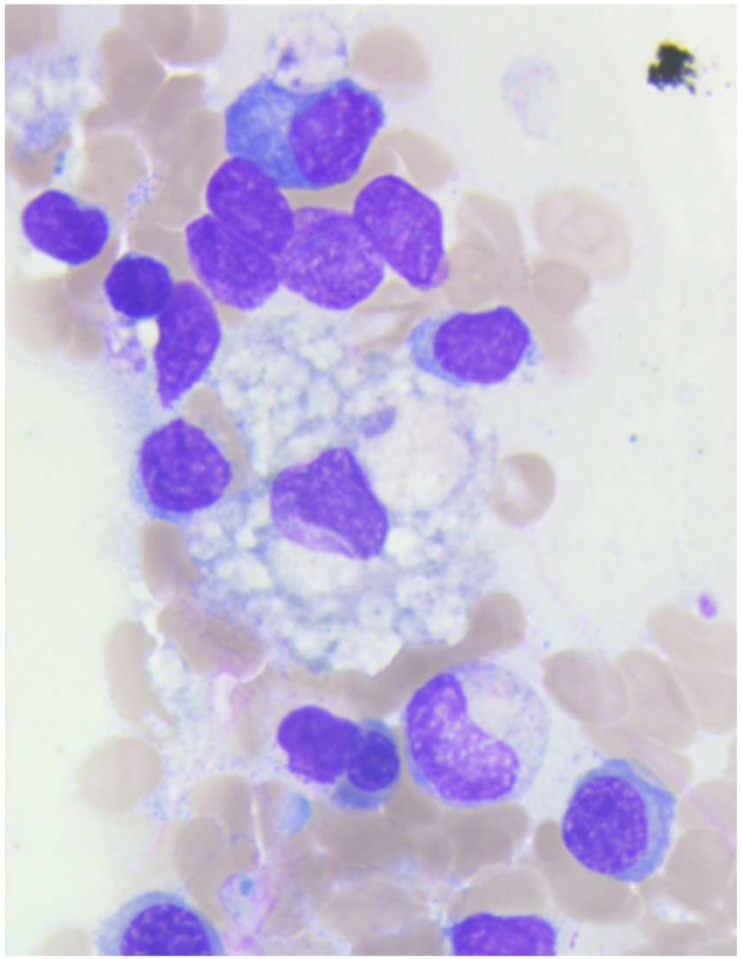
TRANSFUSIE	
Bloedgroep	O
Rhesus Factor	POS
Irregulaire a.s.	Negatief
Bloedproducten	
Directe antiglobulinetest	POS ↑↑
Anti-IgG	POS ↑↑
Anti-C3d	NEG

	27-1-26 19:27
URINE SEDIMENT	
Erytrocyten	150 ↑
% Ery Dysmorf	30
Leukocyten	30 ↑
Korrelcilinders	
Plaveiselepitheel	26 - 65
Overgangsepitheel	1 - 10
Bacterien	veel
Gist	
URINE CHEMIE ALGE...	
Verzameltijd	19.27
Urine, eiwit/kreat ratio	2,69 ↑
Urine, kreatinine	5,1
Urine, totaal eiwit	1,37

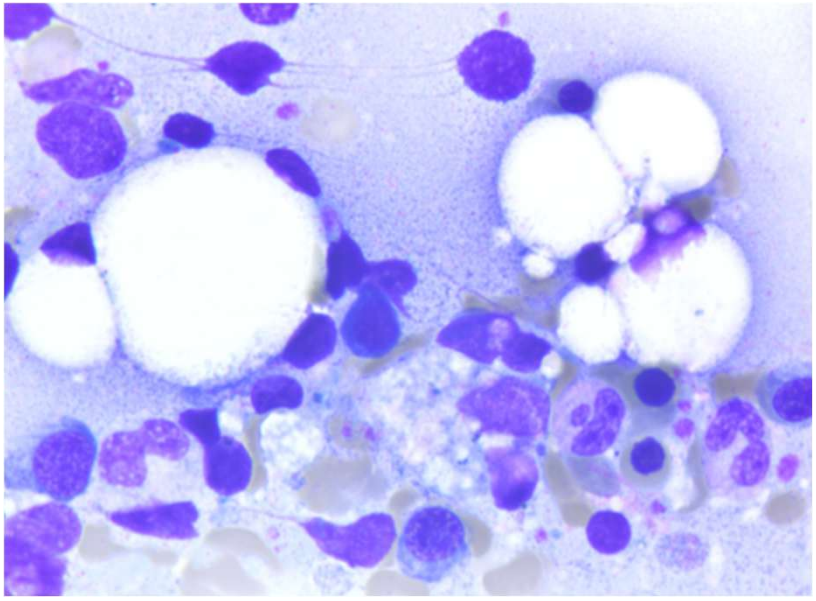
Beenmergdiagnostiek

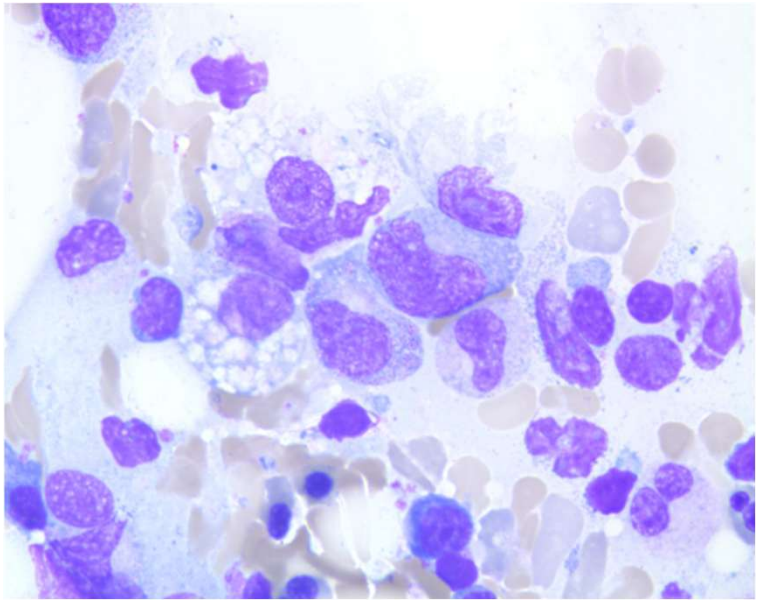


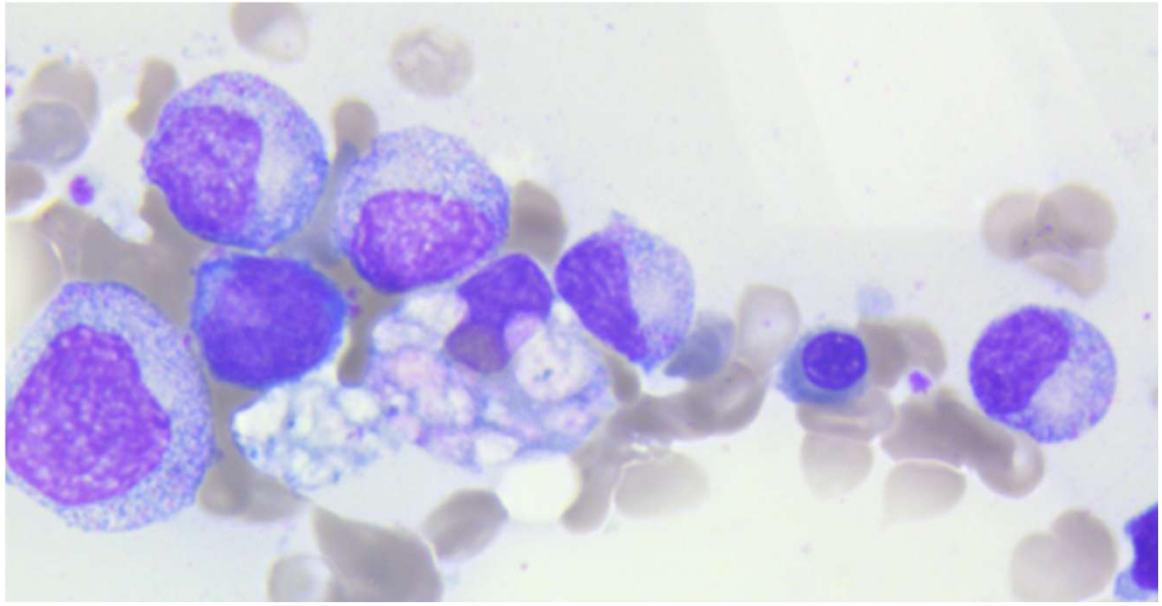




Beenmergdiagnostiek







Beenmergdiagnostiek

- Normaal celrijk beenmerg waarin een toegenomen aantal macrofagen en tekenen van hemofagocytose wordt gezien.
- Ca. 15% plasmacellen
- Toename van megakaryocyten
- Geen toename van blasten, lymfocyten of monocyten
- Immuunfenotypering: geen afwijkingen, geen aanwijzingen voor NHL en Polyklonale plasmacellen.

Microbiologisch onderzoek

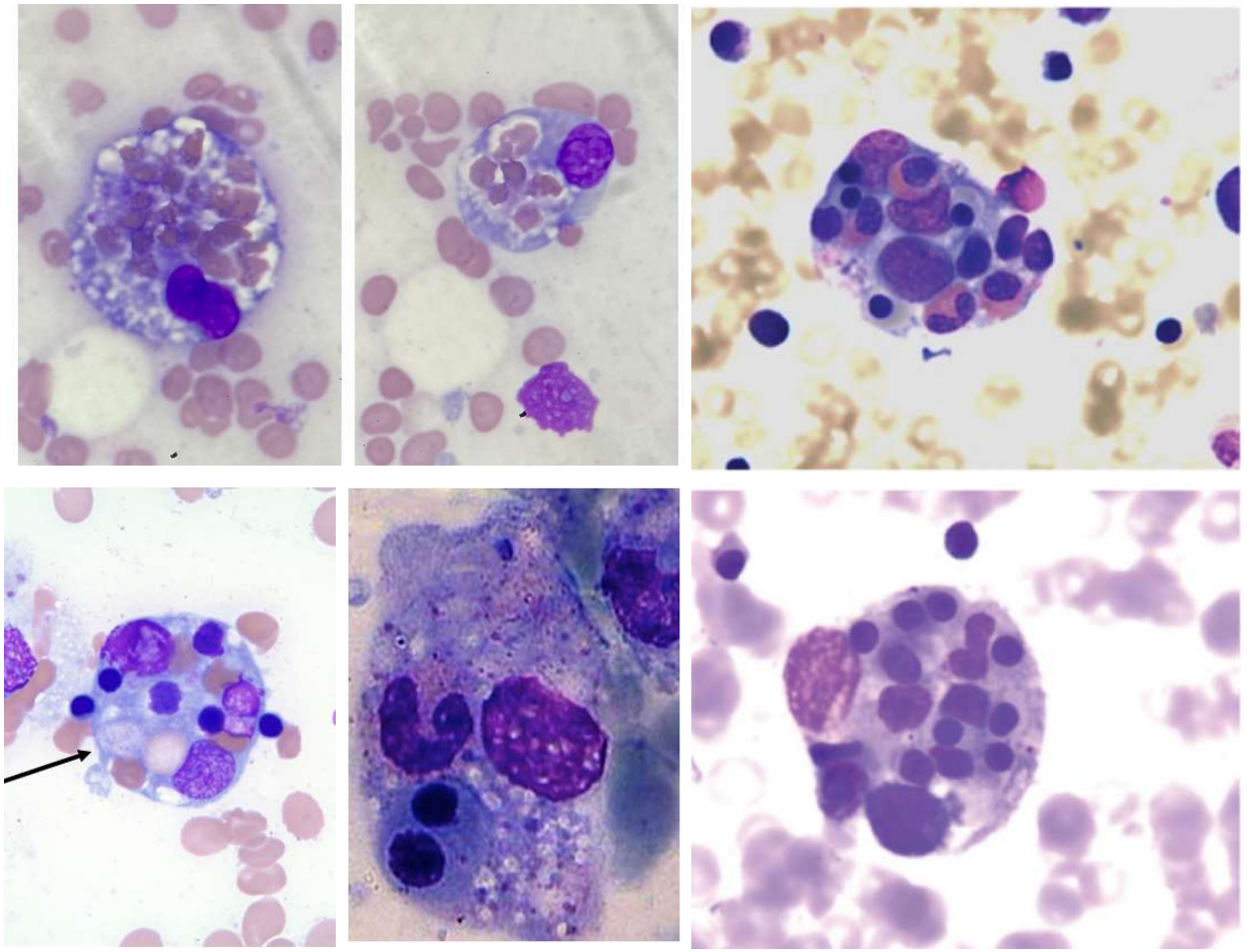
	21-1-26 03:00	20-1-26 13:34	17-1-26 03:00	16-1-26 16:10	16-1-26 15:27
INFECTIESEROLOGIE					
anti-HBc			negatief		
anti-HBs			<3.1 mIU/ml...		
Brucella IgG				negatief	
Brucella IgM				negatief	
CMV IgG			positief		
CMV IgM			negatief		
Coronavirus PCR		nietaangeto...			
EBV viral-load (kopie/ml)					127 IU/ml
EBV-EBNA IgG			positief		positief
EBV-VCA IgM			positief		negatief
HBs-antigeen			negatief		
Hepatitis C			negatief		
HIV			negatief		
HSV (1) PCR				niet aangeto...	
HSV (2) PCR				niet aangeto...	
IGRA TBC conclusie	negatief 0.002 IU/ml 0.016 IU/ml 3.011 IU/ml 0.539 IU/ml				
Leishmania PCR				niet aangeto...	
Parvovirus (B19) IgG				negatief	
Parvovirus (B19) IgM				negatief	
Spijtserum			Wordt 1 jaar...	Wordt 1 jaar...	Wordt 1 jaar...
Toxoplasmose IgG	negatief				
Toxoplasmose IgM	negatief				
VZV PCR				niet aangeto...	

Serologie past bij het in het verleden opgelopen EBV infectie.

Laboratoriumuitslagen

AFWEER						
IgA		bp	2,33			
IgG			3,6 ↓			
IgM		bp	1,26			
Complement C3			0,33 ↓			
Complement C4			0,03 ↓			
sIL-2R (soluble interleukin-2 recep...					Volgt IB	
Interleukine 6			38 ↑			
AUTO-IMMUNITEIT						
Antinucleaire antistoffen (ANA)						POS
ANA patroon						Zie Opm.
Cytopl. patroon						Zie Opm.
ENA screening						negatief
as. Jo-1						1
as. Natief DNA (IFT)						Volgt IB
as. dsDNA	Zie opm.					113 ↑ V
as. Cardiolipine IgG				5		
as. cardiolipine IgM				<3		
as. beta2-Glycoproteine I IgG				5		
as. beta2-Glycoproteine I IgM				11 ↑ V		

HLH Hemofagocytic Lymphohistiocysotis



HLH Hemofagocytic Lymphohistiocytotis

bloed

etende

Gerelateerd aan het lymfatisch systeem

Infiltratie van macrofagen

Klinische verschijnselen

Koorts
Gewichtsverlies
Cytopenie
Hepatosplenomegalie

HLH Hemofagocytic Lymphohistiocytosis (hemofagocytose)

- Kan leiden tot orgaanfalen, hoge mortaliteit
- Onvoldoende downregulatie van immunologische reactie(s)
- Primair: Genetisch (familiair (vooral kinderen)
- Secundair: Verworven HLH (vooral volwassenen)
- Triggers voor verworven HLH: infecties (viraal?), hematologische maligniteit en AI-ziekte (AI gemedieerd)
- Autoimmuun-gemedieerd: macrophage activation syndrome (MAS-HLH)
- Familiair: genetisch →verschillende defecten in het perforine-granzyme cell-death pathway. Consanquiniteit → Downregulering van het immuunsysteem (ontregelde cytotoxische T-cellen en NK cellen).

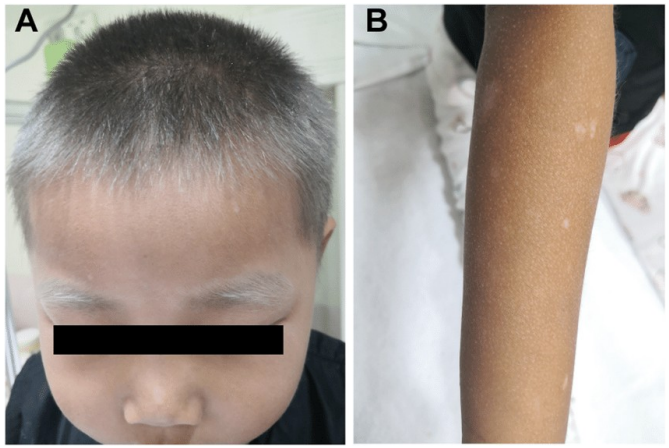
Primaire HLH (hemofagocytose)

Primary (mendelian) HLH	
HLH associated with lymphocyte cytotoxic defects (meestal early onset en ernstig ziek)	Familial HLH type 2 (*PRF1*) Familial HLH type 3 (*UNC13D*) Familial HLH type 4 (*STX11*) Familial HLH type 5 (*STXBP2*) X-linked lymphoproliferative disease type 1 (*SH2D1A*) Griscelli's syndrome type 2 (*RAB27A*) Chédiak–Higashi syndrome (*LYST*)
HLH associated with abnormalities of inflammasome activation	X-linked lymphoproliferative disease type 2 (*BIRC4*) Defective NLRC4 (*NLRC4*)
HLH associated with other defined mendelian disorders	Lysinuric protein intolerance (*SLC7A7*) Wolman's disease (*LIPA*) Various inborn errors of immunity
Familial (apparently mendelian) HLH of unknown origin	

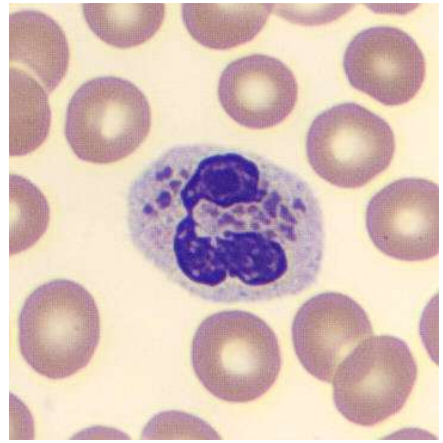
N Engl J Med 2025;392:584-98. DOI: 10.1056/NEJMra2314005

Griscelli syndroom type 2 en Chediak Higasi.

Lymphocyte cytotoxic defects



Griscelli syndroom type 2:
grijs haar/ wimpers, en partial albinisme. Ernstige disfunctie van het immuunsysteem → HLH,
De regulatie van pigmentproductie en het vermogen van immuuncellen (T-cellen, NK-cellen) om geïnfecteerde cellen te doden is defect.



Chediak Higasi: grijs haar/ albinisme
de afwijkingen in witte bloedcellen (leukocyten) leiden tot een verminderde afweer tegen bacteriën Ernstige disfunctie van het immuunsysteem → HLH

Primaire HLH (hemofagocytose)

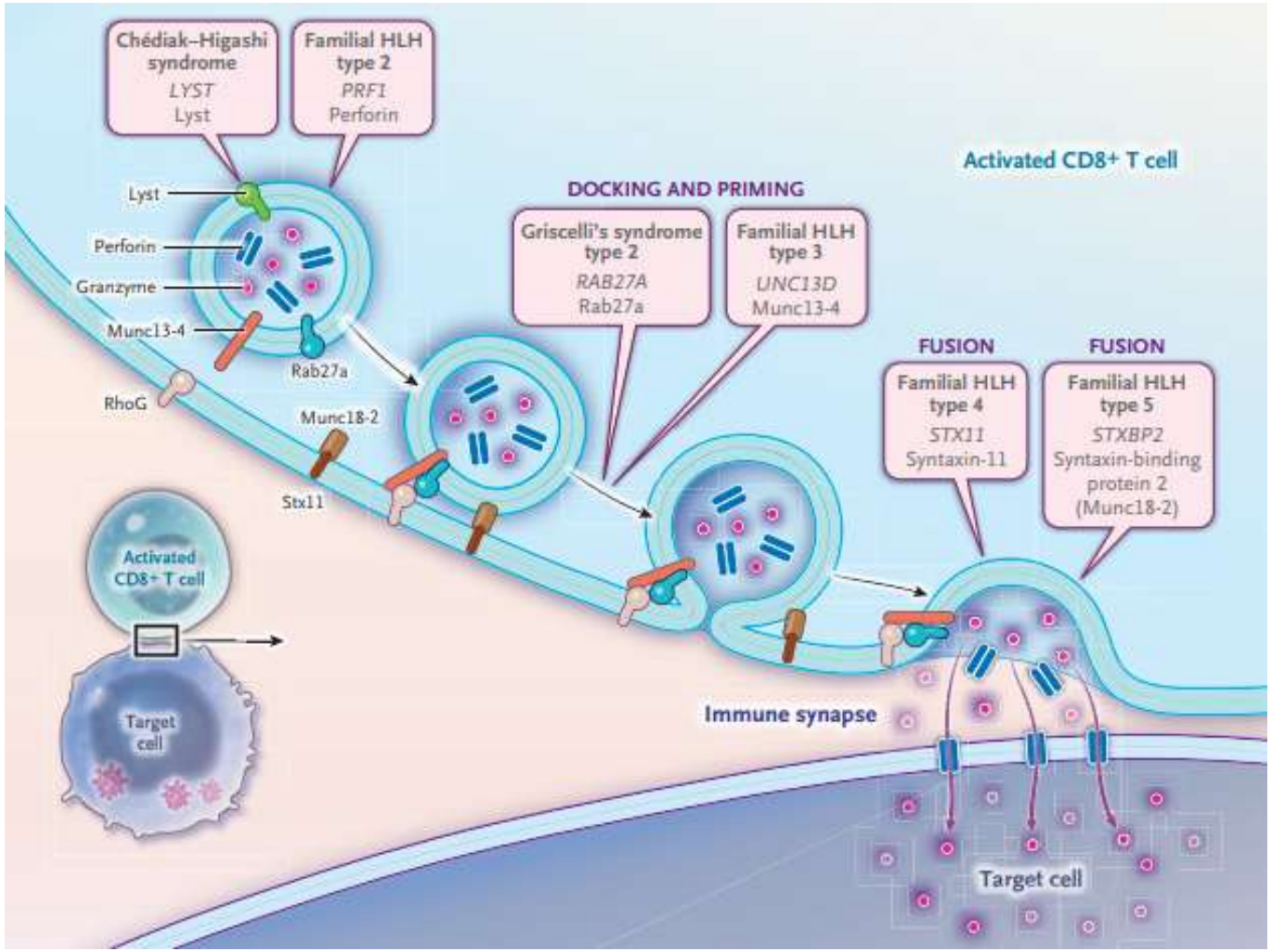
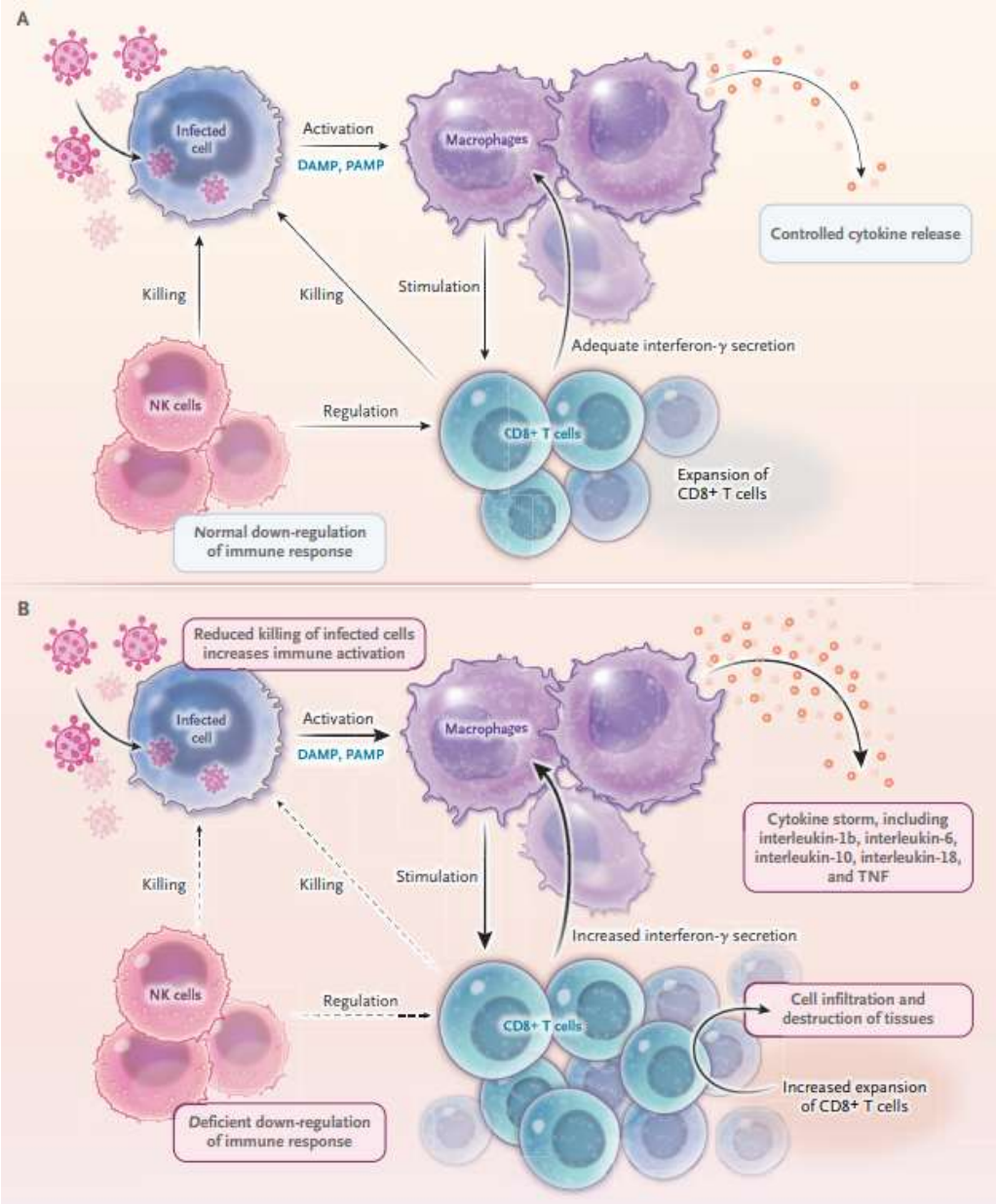


Figure 2. Genes Associated with Familial HLH Encoding Proteins Required for Lymphocyte Exocytosis and Target-Cell Killing.

Perforin (deficient in familial HLH type 2) is expressed by cytotoxic lymphocytes (i.e., NK cells and CD8+ T cells) and stored in specialized secretory lysosomes. These perforin-containing cytotoxic vesicles can be transported to activating immune synapses formed with susceptible target cells. Lyst (deficient in patients with the Chédiak–Higashi syndrome) facilitates biogenesis of secretory lysosomes. Rab27a (deficient in patients with Griscelli's syndrome type 2) facilitates trafficking of secretory lysosomes along microtubules to immune synapses. Munc13-4 (deficient in familial HLH type 3) is separately recruited to secretory lysosomes, binds Rab27a, and promotes docking of the cytotoxic vesicles at the immune synapse through RhoG, a protein that can bind Munc13-4. Syntaxin-11 (deficient in familial HLH type 4) and Munc18-2 (deficient in familial HLH type 5) are trafficked to immune synapses by recycling endosomes. Syntaxin-11 is incorporated into the plasma membrane and can facilitate fusion of secretory lysosomes releasing perforin and granzymes toward the target cell. Perforin monomers bind to the target cell and form multimeric pores in the cell membrane, allowing for the entry and passive diffusion of granzymes (proapoptotic proteases) into the target cell to promote programmed cell death. Perforin itself can also mediate cell lysis. If this perforin-mediated cytotoxic machinery is defective, the capacity to kill infected, neoplastic, and malignant cells is reduced and the ability to down-regulate immune responses is impaired. The figure is adapted from de Saint Basile et al.,[7] Pachlopnik Schmid et al.,[8] Brisse et al.,[9] and Meeths and Bryceson.[10]

N Engl J Med 2025;392:584-98. DOI: 10.1056/NEJMra2314005

Primaire HLH (hemofagocytose)



A: normaal

B: adequate immuunrespons maar een inadequate downregulatie
Toename van interferon-g
→over productie van cytokinen (cytokinestorm)
CD8+ cellen nemen toe en infiltreren de weefsels

N Engl J Med 2025;392:584-98. DOI: 10.1056/NEJMra2314005

Secundarie HLH (hemofagocytose)

Secondary (apparently nonmendelian) HLH	
Infection-associated HLH (ca 50%)	
Virus-associated HLH	Epstein–Barr virus (ca 25%) Cytomegalovirus (ca 7%) Other defined herpesviruses Human immunodeficiency virus Influenza virus Other defined viruses
Bacteria-associated HLH (ca 20%)	
Parasite-associated HLH	
Fungus-associated HLH	
Malignancy-associated HLH	
(70% lymfomen)	Hematologic cancers (T-cell lymphoblastic lymphomas or leukemias, T-cell nonlymphoblastic lymphomas, B-cell leukemias, B-cell lymphomas (non-Hodgkin's), Hodgkin's lymphomas, natural killer cell lymphomas or leukemias, myeloid neoplasias, or other hematologic cancers) Solid tumors Unclassified cancer

Triggers:

1. Infecties: ca. 50%, vooral EBV/CMV
2. Maligniteit: ca 30%, vooral lymfomen, maar ook leukemien
3. Auto-immuunziekte: ca 10%, SLE

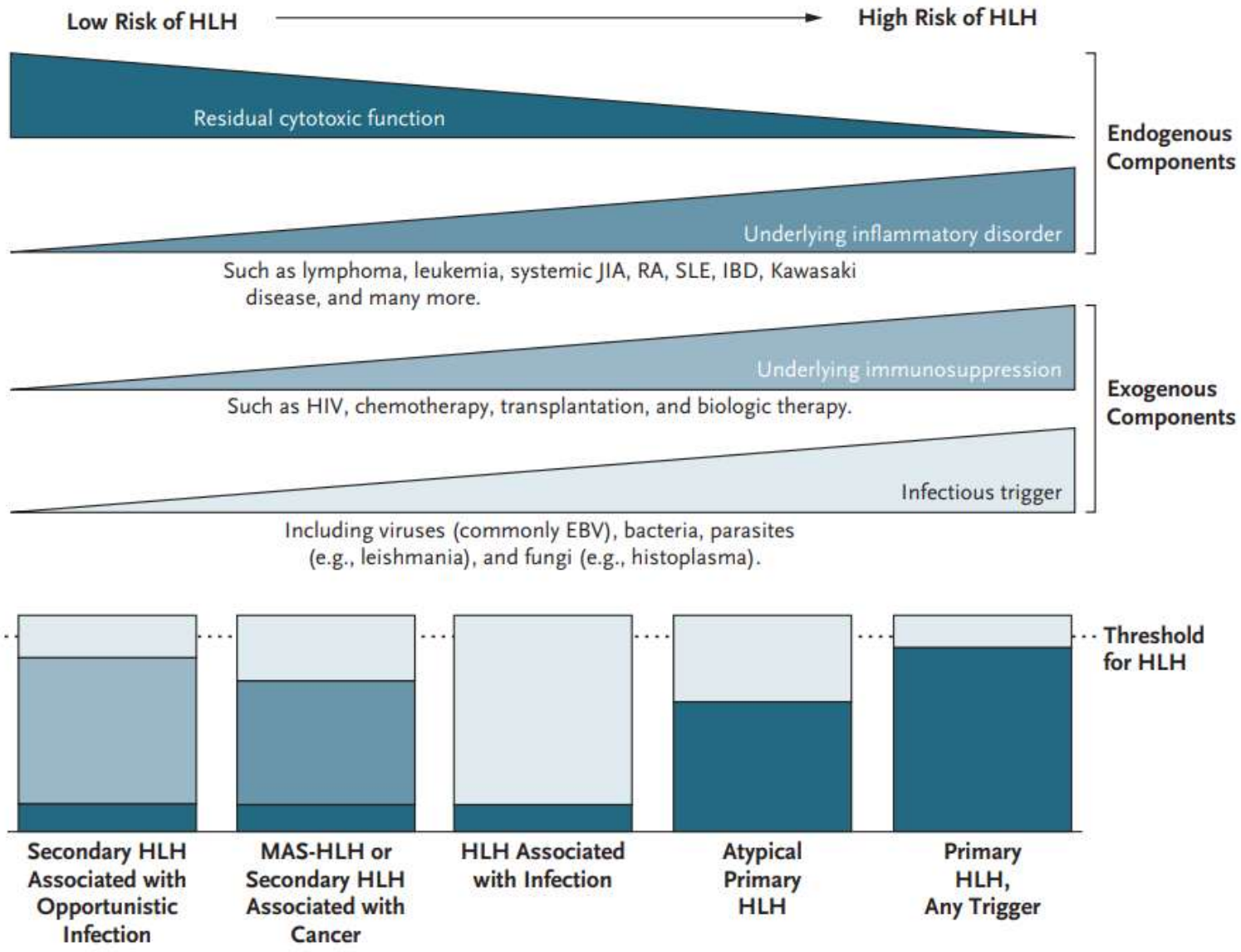
N Engl J Med 2025;392:584-98. DOI: 10.1056/NEJMra2314005

Primaire HLH (hemofagocytose)

HLH associated with an autoimmune condition (**macrophage activation syndrome–HLH, ca 12%, mn AO Still disease**)	Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (kinderen) Adult-onset Still's disease **Systemic lupus erythematosus** (kinderen) Vasculitis Other defined autoimmune conditions Undefined autoimmune condition
HLH associated with transplantation	
HLH associated with iatrogenic immune activation	
HLH associated with iatrogenic immune suppression	
HLH associated with other apparently nonmendelian conditions	
HLH of unknown or uncertain origin	

N Engl J Med 2025;392:584-98. DOI: 10.1056/NEJMra2314005

Hemofagocytic Lymphohistiocysotis



Mechanisme is niet goed bekend. Hypothese ‘threshold’ voor HLH door endo- en exogene bijdragen.

HLH diagnose (5 van de volgende)

Laboratroiumdiagnostiek:

- cytopenien (Hb <5,6; Leukocyten < 1,0; trombocyten < 100
- verhoogd ferritine (>500 ug/L, meestal veel hoger >15000->100000)
- verhoogd triglyceride (nuchter >3,0 mmol/L)
- Laag fibrinogeen (<1,5 g/L)
- sCD25 (soluble IL2R)
- Laag aantal NK cellen (flowcytometrie), cave NK-T-cel NHL
- Hemofagocytose (beenmerg)

Kliniek:

- Koorts
- splenomegalie

Academisch:

CD107a: perforine expressie op T-lymfocyen.

IL-18: MAS-HLH, Late onset of Still disease

Ratio sCD25:ferritine (≥2,0) of sCD25 > 5000 U/ml voorspellend voor HLH bij lymfomen

HLH meest voorkomend bij NK-T-cel NHL en intravasculair-LBCL

HLH behandeling

Onderliggende diagnosen behandelen.

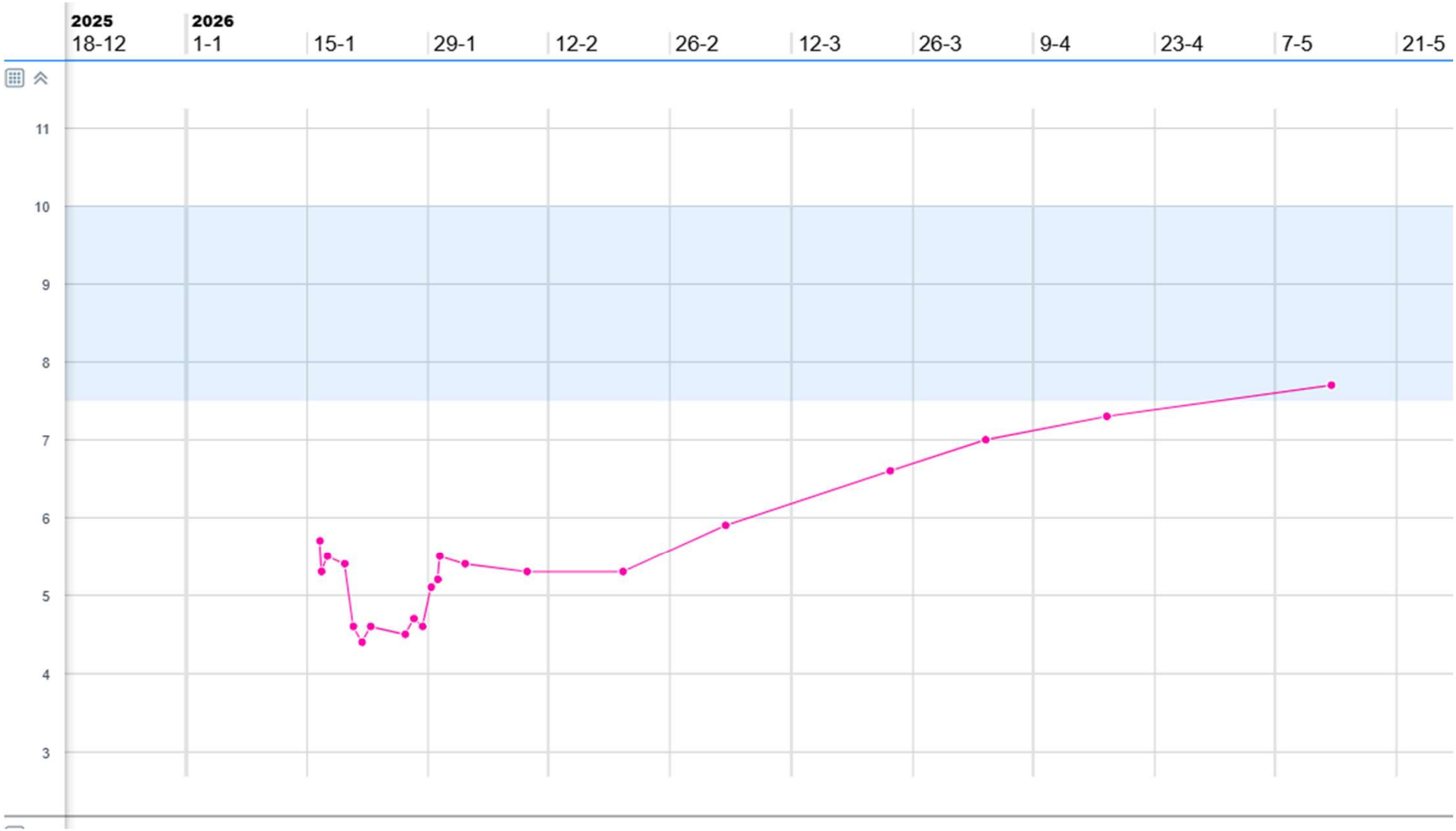
- Etoposide (gericht op selectieve depletie van T-cellen)
- Alemtuzumab (anti CD52 op lymfocyten)
- Emapalumab: interferon-gamma blokkerende therapie
- Ruxolitinib: JAK inhibitor, suppressie van cytokinen
- Glucocortoiden
- Cyclosporinen bij MAS-HLH

- Patient is behandeld met: dexamethason, tacrolimus , mycofenolaat

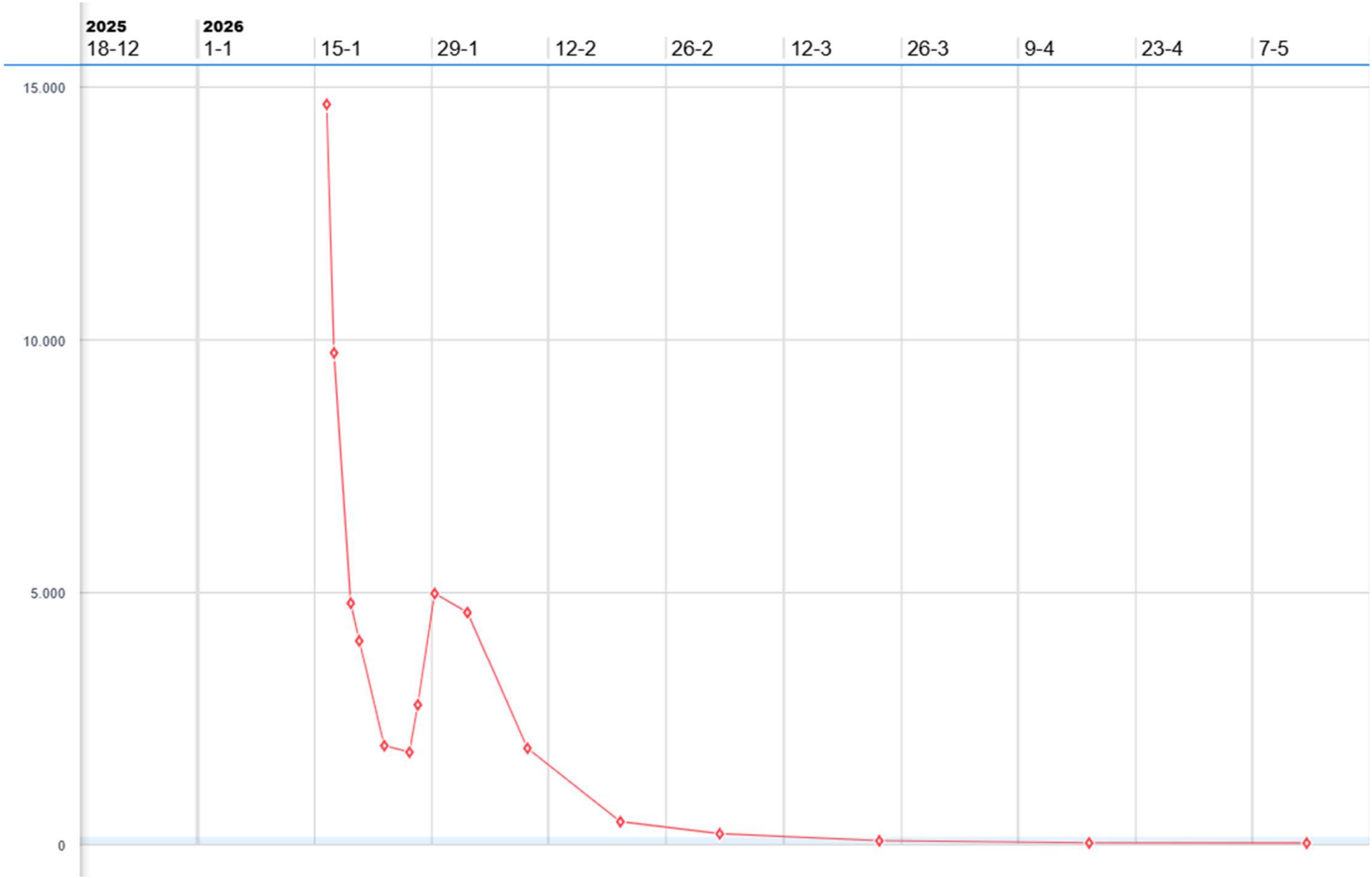
Tacrolimus remt de vorming van cytotoxische lymfocyten, die verantwoordelijk zijn voor de afstoting van transplantaat. De T-celactivering, de T-helpercel afhankelijke B-celproliferatie, de vorming van lymfokinen en de expressie van de interleukine-2-receptor worden onderdrukt.

Mycofenolaatmofetil (o.a. CellCept) is een krachtig afweeronderdrukkend medicijn (immunosuppressivum) dat ontstekingen remt. Het wordt primair gebruikt om afstoting van getransplanteerde organen (nier, lever, hart) te voorkomen en daarnaast bij ernstige auto-immuunziekten (zoals Lupus) en ernstig eczeem.

Behandeling: Hb normaliseert



Behandeling: Ferritine normaliseert.



HLH: Eten of gegeten worden, bedankt voor uw aandacht!