



Vivantes

Klinikum Neukölln
Geburtsmedizin

Fallvorstellung: familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Dr. Ulrike Dauscha

GLIEDERUNG

- Kasuistik
- Familiäre hämophagozytische
Lymphohistiozytose
- Literaturrecherche FHL und Schwangerschaft
- Kasustik - Verlauf

Fallvorstellung

Frau H., 18j IG0P 6+4 SSW

- Überweisung vom FA mit Bitte um Mitbetreuung
- intakte intrauterine Gravidität

Anamnese:

- familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II, (2014)
- 12/2014 chronischer inflammatorische Erkrankung auch außerhalb der Schübe
- Therapie: Immunsuppression
- mangelnde Compliance

Fallvorstellung

- Betreuung der Patientin bis zum 18. Lj in der Kinderklinik Vivantes Neukölln und Friedrichshain
- seit dem 18. Lj. in der rheumatologischen Sprechstunde CCM

- Adipositas

- keine Verwandtschaft zum Kindsvater
- Familie der Patientin kommt aus dem Libanon

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

- hyperinflammatorisches Syndrom, verursacht durch eine massiv überschießende, unkontrollierte, entzündliche Reaktion des Immunsystems
- lebensbedrohliche Erkrankung

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Hereditäre Form

- Inzidenz 1,2 Individuen pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr
- typischer Erkrankungsbeginn innerhalb des ersten Lebensjahres
- autosomal rezessiv vererbt
- mittlere Überlebenszeit bei unbehandelter hereditärer HLH beträgt zwei Monate!

Tabelle 1 Genetische Ursachen für die Familiäre HLH (FHL).

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheiten des Krankheitsbildes
FHL-1	nicht bekannt	nicht bekannt	
FHL-2	<i>PRF1</i>	Perforin	Medianes Erkrankungsalter <3 Monate; spezifische Mutationen assoziiert mit türkisch, afroamerikanisch oder japanisch ethnischen Hintergrund [7]
FHL-3	<i>UNC13D</i>	Munc 13,4	Häufigere ZNS Beteiligung [8]
FHL-4	<i>STX11</i>	Syntaxin 11	Häufiger bei kurdisch ethnischen Hintergrund; medianes Erkrankungsalter nach dem 1. Lebensjahr [9]
FHL-5	<i>STXBP2 (UNC18B)</i>	Munc 18,2	Hörstörungen, Blutungsneigung, Diarrhoe [10]

Tabelle 2 Andere angeborene Immundefekte mit Prädisposition für HLH.

Bezeichnung	Gen	Protein	Besonderheiten des Krankheitsbildes
Chédiak-Higashi Syndrom	<i>LYST</i>	Lyst	Verminderte Pigmentierung (Albinismus), Funktionsdefekt der neutrophilen Granulozyten (Riesengranula) und der Lymphozyten [11]
Griscelli-Syndrom Typ 2	<i>RAB27A</i>	Rab27a	Verminderte Pigmentierung, Defekte der Granulozytenfunktion, Hypogammaglobulinämie [12]
Hermansky-Pudlak Typ 2	<i>AP3B1</i>	AB3B1	Verminderte Pigmentierung, Thrombozytendefekt, Neutropenie [13]
XLP-1	<i>SH2D1A</i>	SAP	HLH, assoziiert mit schwer und häufig tödlich verlaufenden EBV-Infektionen, Hypogammaglobulinämie [14]
XLP-2	<i>XIAP/BIRC4</i>	XIAP	HLH, Hypogammaglobulinämie, chronische hämorrhagische Kolitis [14]
Interleukin-2 inducible T-Cell Kinase Schwere angeborene Immundefekte	<i>ITK</i>	ITK	HLH, assoziiert mit EBV-Infektionen [15]

XLP, X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Erworbene Form

- häufiger als genetische Formen
- genaue Zahlen liegen jedoch nicht vor
- Ursachen multifaktoriell
- u.a. EBV/CMV Infektionen, M.Still, SLE, maligne Lymphome, Immunsuppression

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) klinisches Bild

Symptomentrias:

- prolongiertes Fieber
- Hepatosplenomegalie
- Bi- oder Panzytopenie

weitere Krankheitszeichen:

neurologische Symptome, Lymphadenopathie, Hepatitis, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss , Aszitis, Hautveränderungen

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien der HLH gemäß der pädiatrischen HLH-Study Group der Histiocyte Society

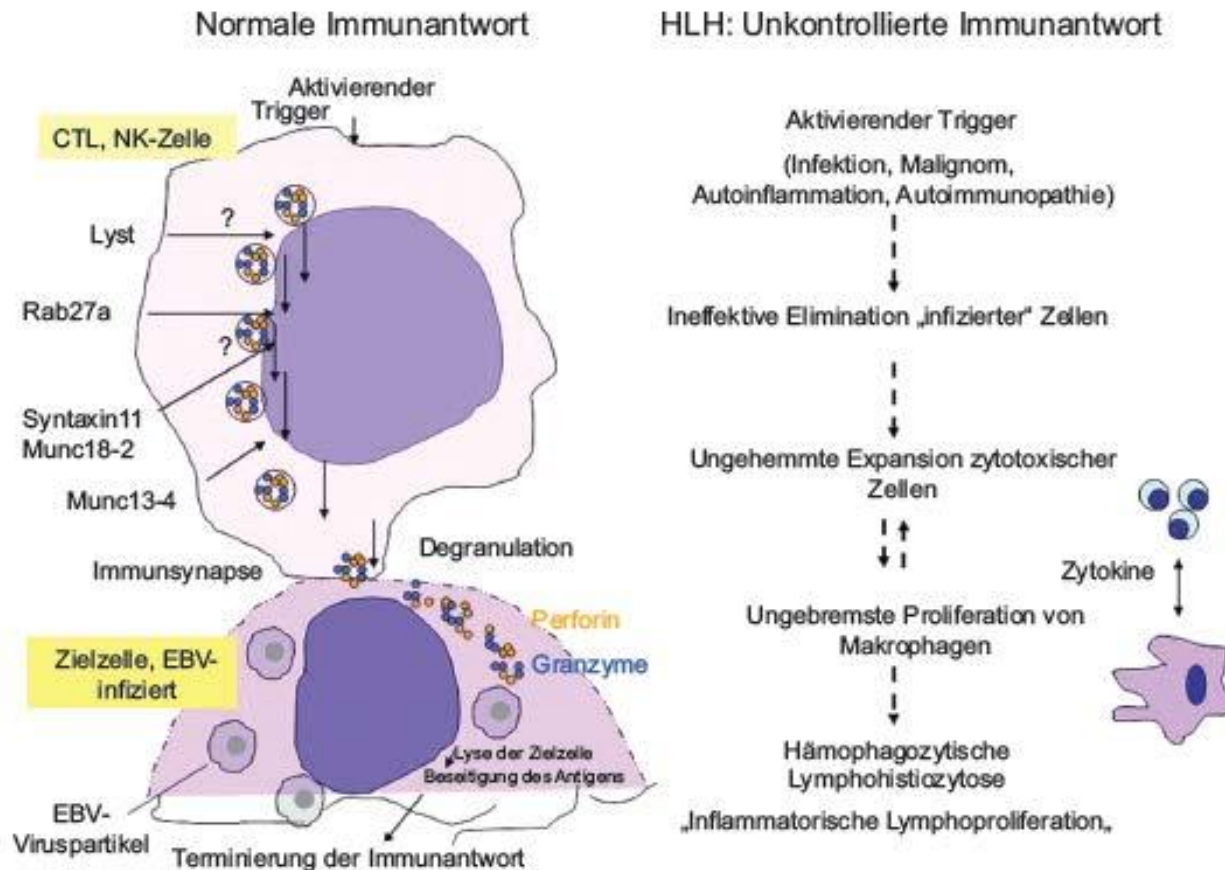
Kategorie	Kriterium	Anmerkung
Klinische Symptome / Laborveränderungen** (5/8 Kriterien sollen erfüllt sein)	<ul style="list-style-type: none"> Fieber Splenomegalie 	
	<ul style="list-style-type: none"> Zytopenie ≥ 2 Zellreihen 	<ul style="list-style-type: none"> Hämoglobin $< 90\text{g/l}$ ($<120\text{g/l}$ bei Neugeborenen unter 4 Wochen) Thrombozyten $<100 \times 10^9/\text{l}$ Neutrophile Granulozyten $< 1 \times 10^9/\text{l}$
	<ul style="list-style-type: none"> Hypertriglyceridämie und / oder Hypofibrinogenämie 	<ul style="list-style-type: none"> Triglyceride (nüchtern) $\geq 3\text{mmol/l}$ Fibrinogen $< 1,5\text{g/l}$
	<ul style="list-style-type: none"> Ferritin erhöht* 	<ul style="list-style-type: none"> Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/l}$
	<ul style="list-style-type: none"> Löslicher CD25^s erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> sCD25 $\geq 2.400 \text{ U/ml}$
	<ul style="list-style-type: none"> NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar Hämophagozytose*** in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten 	

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) Pathophysiologie

- ineffektive Pathogenelimination
- namensgebend:
 - gesteigerte Hämophagozytose-Aktivität der Makrophagen
 - sowie die deregulierte Lymphoproliferation des T-zellulären Systems

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Pathophysiologie



Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Therapie bei hereditärer HLH

- intensive immunsuppressive Therapie mit hochdosiertem Dexamethason und intravenösem Etoposid
- Erhaltungstherapie mit Cyclosporin A
- Stammzelltransplantation
- bei neurologischen Symptomen zusätzlich Methotrexat und Prednisolon intrathekal

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und Schwangerschaft

Literaturrecherche

Pubmed:

„familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and pregnancy“

Search results items: 38

[**Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: a case report and review of treatment options.**](#)

Dunn T, Cho M, Medeiros B, Logan A, Ungewickell A, Liedtke M.

Hematology. 2012 Nov;17(6):325-8. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000007. Review

[**Idiopathic Hemophagocytic Lymphohistiocytosis During Pregnancy Treated with Steroids.**](#)

Samra B, Yasmin M, Arnaout S, Azzi J.

Hematol Rep. 2015 Sep 23;7(3):6100. doi: 10.4081/hr.2015.6100. eCollection 2015 Sep 23

[**Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis during pregnancy.**](#)

Ikeda M, Oba R, Yoshiki Y, Shingaki S, Takei T, Miyazaki K, Abe Y, Tsukada N, Ishida T, Suzuki K.

Rinsho Ketsueki. 2017;58(3):216-221. doi: 10.11406/rinketsu.58.216.

[**Acute Liver Failure Secondary to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis during Pregnancy.**](#)

Giard JM, Decker KA, Lai JC, Gill RM, Logan AC, Fix OK.

ACG Case Rep J. 2016 Nov 23;3(4):e162. eCollection 2016 Aug

WAS TUN?

- großer Kinderwunsch der Patientin
- Wunsch nach Betreuung und Entbindung in der Geburtsmedizin im Klinikum Neukölln
- Aufklärung der Patientin über die Risiken einer Schwangerschaft und der FHLH bei geringerer Datenlage
- Rücksprache/Absprache mit der rheumatologischen Ambulanz der Charite Mitte

WICHTIG:

Interdisziplinäre Zusammenarbeit!

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft Fallvorstellung-Verlauf

6+4 SSW subjektives Wohlbefinden

Labor: Hb 11,5 g/dl; Leukos 7,27/nl; Thrombos 310/nl;
CRP 15 mg/l, Ferritin 64 µg/l



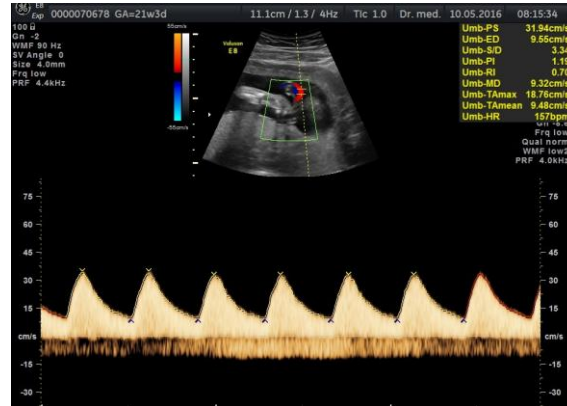
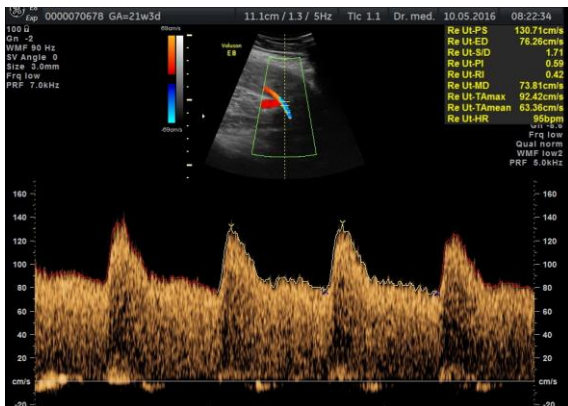
Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

Feindiagnostik 21+3 SSW:

- unauffälliger zeitgerecht entwickelter Fet
- grenzwertiger uteroplazentarer Widerstand links
- Kontrolle mit 28 SSW

Labor: Hb 10,0 g/dl; Leukos 7,38/nl; Thrombos 238/nl; CRP 18 mg/l



Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

25+3 SSW -26+3 SSW

stat. Aufnahme Geburtsmedizin Neukölln

Vd. Bronchitis, DD Pneumonie

- Therapie mit Clarithromycin

Vd. Akuter Schub der HLH

- Prednisolon 100mg für 4d

Labor: Hb 6,8 g/dl; Leukos 2,48/nl; Thrombos 230/nl;
CRP 71 mg/l; Ferritin 52 µg/l

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

27+6 SSW stat. Aufnahme Rheumatologie CCM für 5d

**Vd. Aktivität der familiären hämophagozytischen
Lymphohistiozytose**

Labor:

erhöhte CRP-Werte (129 mg/l), Anämie (7,0 g/dl),
Kein Keimnachweis in Blut, Sputum, Urin

Therapie:

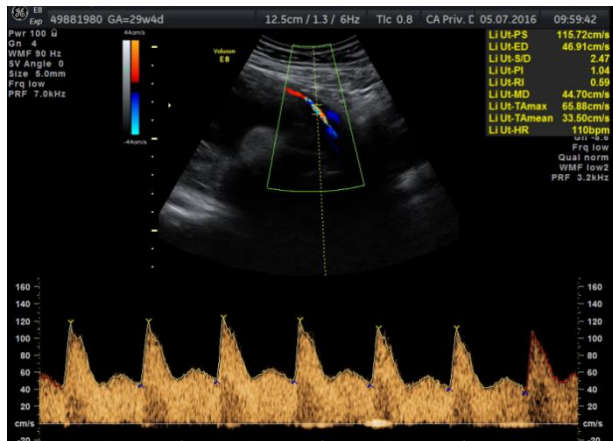
Prednisolon 25 mg oral

Schwangerschaft unauffällig

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

29+4 SSW Vorstellung in der Schwangerenambulanz



Sonographie:
SG 1384g (22. Perz.),
unauffällige
fetoplazentare Perfusion
Doppler: A. uterina bds.
mit Notching bei unauff.
Widerstandindices



Anämie mit klinischer Symptomatik

- Fe- Infusion

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

33+5 SSW Vorstellung in der Schwangerenambulanz

- subj. Wohlbefinden unter 10 mg Predisolon
- leichte Gelenkschmerzen (Knie/OSG) und Juckreiz/ Exanthem seit einem Monat

Labor:

Hb 10,1 g/dl; Leukos 12,4/nl; Thrombos 227/nl; CRP 72 mg/l,
Ferritin 74,6 µg/l (13,0 – 150,0 µg/l)

Sonographie:

I. SL, SG 2228g (33. Perz.), FW untere Norm, Plazenta HW re. ,
unauffällige uteroplazentare Perfusion, Notching A. uterina li.,
plazentafern

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose II und Schwangerschaft

Fallvorstellung-Verlauf

Entbindung:

35+2 SSW

- Spontanpartus, männlich, 2910 g, APGAR 9/9/9, NA-pH: 7,36

Labor:

Hb 10,3 g/dl; Leukos 11,05/nl; Thrombos 223/nl; CRP 73,2 mg/l

Verlegung des Neugeborenen am 3.d pp mit einer Hyperbilirubinämie zur Phototherapie über 12h in die Kinderklinik.

Zusammenfassung

- aufgrund der guten interdisziplinären Zusammenarbeit konnte die Reaktivierung der Grunderkrankung gut gemanagt werden

VIELEN DANK!