

Hämophagozytische Syndrome beim Erwachsenen

Haemophagocytic Syndromes in Adults

Autoren

Thomas Schenk¹, Sebastian Birndt¹, Paul La Rosée²

Institute

- 1 Hämatologie/Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena
- 2 Hämatologie/Onkologie/Infektiologie/Immunologie/Palliativmedizin, Schwarzwald Baar Klinikum, Klinik für Innere Medizin II, Villingen-Schwenningen

Schlüsselwörter

Adulte HLH, Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Makrophagenaktivierungssyndrom

Key words

adult HLH, macrophage activation syndrome, haemophagocytic lymphohistocytosis

online publiziert 16.11.2020

Bibliografie

Akt Rheumatol 2020; 45: 550–558

DOI 10.1055/a-1252-2287

ISSN 0341-051X

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Schenk
Hämatologie/Onkologie
Klinik für Innere Medizin II
Am Klinikum 1
Universitätsklinikum Jena
07747 Jena
Deutschland
Tel.: 03641/9324506, Fax: 03641/9399968
thomas.schenk@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein Zytokinsturm-Syndrom, das bei Erwachsenen in der Regel durch Malignome, Infektionen oder autoinflammatorische/autoimmunologische Erkrankungen ausgelöst wird. In der Rheumatologie ist das Erkrankungsbild besser als Makrophagenaktivierungssyndrom bekannt (MAS-HLH). Die HLH entsteht auf dem Boden eines genetisch bedingten und/oder erworbenen dysfunktionalen Immunsystems. Im Unterschied zur hereditären primären HLH (pHLH) bei Kindern findet sich bei der adulten, zumeist

sekundären HLH (sHLH) nur sehr selten eine monogenetische Ursache. In Einzelfällen kann sich aber eine „late onset“-genetische HLH auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Die Diagnose von HLH und MAS wird verzögert durch die unspezifische Symptomatik (Fieber, Zytopenie, Ferritinanstieg, Splenomegalie, Multiorganversagen), die sich mit der Grunderkrankung oder einem SIRS überlagern kann. Die namensgebende Hämophagozytose lässt sich nur bei einem Teil der Patienten nachweisen. sHLH und MAS-HLH weisen unbehandelt eine hohe Mortalität auf. Diagnosekriterien für pHLH und MAS sowie das standardisierte HLH-2004-Therapieprotokoll wurden in der Pädiatrie kontinuierlich in klinischen Studien entwickelt. In angepasster Form werden Kriterien und Substanzen des pädiatrischen HLH-Protokolls auch bei Erwachsenen angewendet. Zunehmend kommen neue Therapien zum Einsatz, welche die Hyperzytokinämie und deren Auswirkungen bei HLH und MAS bremsen (z. B. Ruxolitinib oder Anakinra). Der folgende Artikel soll eine Übersicht zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von HLH und MAS bei Erwachsenen geben.

ABSTRACT

Adult haemophagocytic lymphohistocytosis (HLH) is a cytokine storm syndrome that is usually triggered by malignancies, infection or autoinflammatory/autoimmunological diseases. In rheumatology, HLH is better known as macrophage activation syndrome (MAS-HLH). HLH is the result of a genetically determined and/or acquired dysfunctional immune system. In contrast to hereditary primary HLH (pHLH) in children, HLH in adults is termed acquired or secondary HLH (sHLH). Monogenic disease in adult HLH is rare except for individual cases of a “late-onset” manifestation of genetic disease. The diagnosis of HLH and MAS is often delayed due to unspecific symptoms (fever, cytopenia, highly elevated ferritin, splenomegaly, multiorgan failure), which can overlap with the underlying disease or SIRS. The name-giving haemophagocytosis is only detected in a subfraction of patients. sHLH and MAS are associated with significantly increased mortality if left untreated. Diagnostic criteria for pHLH and sJIA-MAS as well as the standardised HLH-2004 therapy protocol have been continuously developed in paediatric clinical studies. In an adapted form, these criteria and individual elements of the paediatric protocol are also used for adults. Novel molecular therapies are increasingly being used to slow down hypercytokinaemia and its detrimental effects in HLH and MAS (e. g. ruxolitinib, anakinra, tocilizumab). This review article aims to provide an overview of the epidemiology, diagnostics and therapy of HLH and MAS in adults.

Was versteht man unter einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH)?

Die ersten Fallberichte von Hämophagozytischen Syndromen bei Erwachsenen wurden bereits vor einem knappen Jahrhundert publiziert. 1929 veröffentlichte die russische Ärztin Olga Bykowa die erstaunlich detaillierte Kasuistik einer 69-jährigen Patientin mit Fieber, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Ikterus und progredienter Panzytopenie, die nach 4 Wochen im Multiorganversagen verstarb. Autopsisch fanden sich bei der Patientin im Knochenmark massenhaft Makrophagen, „ihr Leib vollständig mit Erythrozyten und pyknotischen Kernen beladen“, heute als Hämophagozytose bezeichnet. Bykowa bezeichnete das Krankheitsbild als Systemretikulose [1]. 10 Jahre später erfolgte die erste englischsprachige Publikation von erwachsenen Patienten mit einem ähnlichen Krankheitsbild (Histiozytische Medulläre Retikulose) [2]. 1952 wurde das bei 2 Geschwisterkindern im Säuglingsalter fulminant und fatal verlaufende Syndrom von Farquhar und Claireaux beobachtet (familiäre Hämophagozytische Retikulose, Morbus Farquhar) und erstmals ein genetischer Zusammenhang vermutet [3]. Risdall beschrieb das Krankheitsbild bei mehreren, vorwiegend erwachsenen Patienten im Zusammenhang mit Virusinfektionen und prägte 1979 den Begriff Virus-assoziiertes Hämophagozytisches Syndrom [4]. Seit 1983 wird der Terminus Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) von den meisten Autoren akzeptiert. Ende der 80er Jahre erkannte man eine ausgeprägte Hyperferritinämie als laborchemisches Charakteristikum der HLH. 1993 wurde die Bezeichnung Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) für eine HLH im Kontext einer Autoimmunerkrankung eingeführt [5]. Das MAS ist eine schwerwiegende Komplikation der systemischen juvenilen Arthritis (sJIA) und ihrem adulten Äquivalent, dem Morbus Still (adult onset Still's disease, AOSD), des systemischen Lupus erythematoses (SLE) sowie weiterer rheumatologischer Erkrankungen. Mittlerweile gelten HLH und MAS-HLH in Vollaussprägung als gemeinsame Endstrecke pathophysiologisch heterogener hyperferritinämischer Inflammationserkrankungen, was für die Einordnung der differentiellen Therapie von entscheidender Bedeutung ist [6]. Die HLH ist ein hyperinflammatorisches Zytokinsturm-Syndrom mit hoher Mortalität mit Fieber, Splenomegalie, Panzytopenie, Hämophagozytose und massivem Ferritinanstieg. In der zuletzt 2016 von der Histiocyte Society festgelegten Nomenklatur werden „Hämophagozytische Syndrome“ als Histiozytosen der H-Gruppe bezeichnet und in die 3 Hauptgruppen primäre HLH (pHLH) mit monogenetischer Vererbung, sekundäre HLH (sHLH, keine monogenetische Vererbung) und HLH mit unbekannter Ursache unterteilt. Die größte Gruppe stellt die sHLH dar, die wiederum in infektionsassoziierte HLH (IAHLH), malignomassoziierte HLH (MAHLH) und MAS-HLH (im Folgenden vereinfacht als MAS bezeichnet) unterschieden wird [7]. Bei einer Subgruppe von Sepsis-Patienten wird die Existenz eines MAS-ähnlichen Syndroms (macrophage activation-like syndrome, MALS) mit hepatobiliärer Dysfunktion und disseminierter intravasaler Koagulopathie postuliert. Patienten mit einem MALS könnten von einer immunmodulierenden Therapie profitieren [8]. MALS wird auch bei Patienten mit hyperinflammatorischer Covid-19 Pneumonie beobachtet [9].

Im letzten Jahrzehnt nahm die Anzahl publizierter HLH-Kasuistiken in den Fachgebieten der Inneren Medizin und Intensivmedizin und damit die „awareness“ für HLH und MAS in der Erwachsenenmedizin deutlich zu [10].

Pathogenese

HLH und MAS-HLH sind hyperferritinämische Inflammationserkrankungen mit klinisch gemeinsamer Endstrecke, pathophysiologisch jedoch heterogener Kausalität. Dabei kann grundsätzlich zwischen monogenetisch verorteten Immundefekten und erworbener Immundefizienz vor dem Hintergrund maligner oder rheumatologischer Erkrankungen unterschieden werden. In Anbetracht des Zusammenspiels von genetischen Suszeptibilitätsfaktoren (zytotoxische Kompetenz) und Umwelt- sowie Erregerfaktoren (Inflammationspotenzial) besteht ein fließender Übergang zwischen genetisch determiniert und erworben, sodass eine scharfe Trennung zwischen pHLH und sHLH nicht sinnvoll ist. Neben mittlerweile zahlreich charakterisierten sehr seltenen Gendefekten sind Störungen der Immunsynapse mit Perforindefekt oder vesikulärem Exozytosedefekt der Gruppe der familiären HLH (fHLH) zugeordnet und als biallelische Mutationen überwiegend in der Pädiatrie von Bedeutung. Entscheidend war die Aufdeckung der homozygoten, autosomal rezessiv vererbten Mutationen im Perforin-Gen als häufigste molekulargenetische Ursache der fHLH im Jahre 1999. In den zurückliegenden beiden Jahrzehnten wurden mehr als 10 funktionell relevante Mutationen in Proteinen der Immunsynapse beschrieben, die zu einer gestörten Interaktion von zytotoxischer T-Zelle und Antigenpräsentierender Zelle führen und als klinischen Phänotyp eine HLH verursachen können [6]. Immundefektsyndrome mit klinischer Hypopigmentierung (Albinismus) verursachen ebenfalls Degranulationsdefekte der Immunsynapse und gelten als pHLH-Syndrome (Griscelli-Syndrom Typ 2, Chediak-Higashi-Syndrom). Einige Viren wie EBV und Influenza können die Zytolyse infizierter Zellen zusätzlich noch spezifisch hemmen und so eine HLH begünstigen [11, 12]. Aufgrund der bei defekter Immunsynapse fehlenden Eliminierung virusinfizierter oder maligner Zellen resultiert ein Circulus vitiosus mit massiver Zytokinproduktion („Zytokinsturm“) durch dauerhaft aktivierte Immunzellen und eine überschießende T-Zell-Proliferation und Makrophagenaktivierung. Im Endstadium droht ein Multiorganversagen. Einige Zytokine haben eine zentrale Bedeutung für die Vermittlung der pathogenetischen Prozesse und klinischen sowie laborchemischen Charakteristika der HLH (Fieber, Hepatosplenomegalie, Hepatitis, neurologische Symptomatik, Zytopenie, Ferritinanstieg und Hämophagozytose). Das zentrale Zytokin hierbei ist IFN γ , das bei der HLH exzessiv von CD8+ T-Zellen produziert und durch eine T-Zell-gerichtete Therapie blockiert wird. IFN γ und der von ihm aktivierte JAK/STAT-Signalweg sind wichtige Ansatzpunkte für eine molekulare, Zytokin-gerichtete HLH-Therapie. Auch bei MAS-HLH gibt es eine Korrelation zwischen eingeschränkter Zytotoxizität und abnormer T- / NK-Zell-Aktivierung, jedoch sind bei Patienten mit MAS eher Therapieansätze wirksam, die sich gegen Zytokine des angeborenen Immunsystems (IL-18, IL-1, IL-6) richten [6]. Es ist jedoch zu beachten, dass für den Einsatz zytokingerichteter Therapien speziell beim SLE-assoziierten MAS nur eine geringe Evidenz vorliegt. IL-1 wird bei der HLH überexprimiert und bewirkt eine Expressionssteige-

zung von inflammatorischen Genen, die wiederum eine verminderte zelluläre Apoptose vermitteln [13]. Die dysfunktionale Rolle von massiv erhöhtem IL-1 für das angeborene Immunsystem zeigt sich durch das sehr gute klinische Ansprechen des MAS auf den IL1-Rezeptor Antagonist Anakinra [14]. IL-6 ist ein weiteres Zytokin, das bei sJIA- und AOSD-MAS stark erhöht ist. Es hemmt die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen über eine reduzierte Perforinexpression [15]. Dies könnte mit zur Entwicklung eines sJIA/AOSD-MAS beitragen. Mausmodelle mit IL-6-Überexpression lassen vermuten, dass chronisch erhöhte IL-6-Spiegel wie bei sJIA und AOSD in Kombination mit einer hinzukommenden Inflammation (Infektion) ein MAS-ähnliches Krankheitsbild verursachen können [16].

Mit zunehmender Verfügbarkeit von Sequenzierungsmethoden werden auch bei Erwachsenen Mutationen in HLH-Genen beschrieben [17]. Es wird postuliert, dass sich das Spektrum der HLH-auslösenden Mutationen von Punktmutationen (HLH im frühen Kindesalter, kompletter Funktionsverlust des betroffenen Proteins) mit höherem Lebensalter hin zu Mutationen mit nur partiellem Verlust der Genfunktion bei adulter HLH verschiebt. Die Mutationen scheinen nur dann eine Rolle zu spielen, wenn das Immunsystem durch sehr starke äußere Mechanismen stimuliert wird [18]. Die große Variabilität der HLH-Verläufe bei Erwachsenen würde sich dadurch erklären. Das Risiko für die Entwicklung einer sHLH und deren Klinik (mild – schwer) wird letztlich bestimmt vom genetischen Hintergrund, den vorliegenden Begleiterkrankungen, dem Immunstatus und dem HLH-Auslöser.

Epidemiologie und Prognose der adulten HLH (aHLH)

Exakte epidemiologische Angaben zur aHLH existieren bislang nicht. Die in der Literatur verfügbaren Angaben sind meist retrospektiv und schwanken aufgrund heterogener Populationen. In einer multizentrischen retrospektiven japanischen Studie wurde die jährliche HLH-Inzidenz mit 1/800 000 angegeben (keine Unterscheidung in pädiatrische und aHLH) [19]. Die Prognose der aHLH ist abhängig vom Auslöser. 2020 wurden erstmals die im deutschen aHLH-Register registrierten multizentrischen Patientendaten ausgewertet (Zeitraum 2009–2017). Die Patienten (n = 137) wiesen ein medianes Alter von 50 Jahren (Bereich 17–87 Jahre; 63,5 % männlich) auf. Die häufigsten HLH-Trigger waren Infektionen (44,5 %) und Malignome (35 %). Ein MAS fand sich bei 9,5 % (n = 13) der Patienten: AOSD n = 8; Rheumatoide Arthritis (RA) n = 2; systemischer Lupus erythematodes (SLE) n = 1; M. Crohn n = 1; ANCA-negative Vaskulitis n = 1. Patienten mit MAHLH wiesen - konsistent mit früheren Daten - die schlechteste Prognose auf [20]. Die in früheren Studien anhand retrospektiver Analysen angegebenen Prävalenzen für das MAS wurden vermutlich eher unterschätzt und sind abhängig von den angewendeten Diagnosekriterien. In der Literatur wurde die Prävalenz eines SLE-assoziierten Hämophagozytose-Syndroms vor Verwendung der (sJIA-)MAS-Kriterien (PRINTO-Kriterien, siehe unten) mit etwa 1,5 % angegeben [21]. In einer jüngeren retrospektiven Untersuchung von 157 stationär behandelten SLE-Patienten mit Fieber wurden die PRINTO-Kriterien für das Vorliegen eines MAS, die allerdings nicht für adulte SLE-Patienten validiert sind, von 34 % der Patienten erfüllt. Patienten mit SLE-MAS wiesen eine erhöhte Mortalität auf [22]. Bei AOSD-MAS liegt die Prävalenz in aktuellen Studien mit bis zu 45 % ebenfalls deutlich

höher als in früheren Untersuchungen [23]. Das Gesamtüberleben hospitalisierter Patienten mit AOSD und begleitendem MAS war in einer retrospektiven Studie signifikant geringer als bei AOSD ohne MAS (67 vs. 100 %) [24].

HLH-Trigger

Bei Vorliegen einer HLH ist es von großer Bedeutung, den Auslöser zu identifizieren, da dessen adäquate Therapie essentiell zur Kontrolle der HLH ist. 2014 zeigte ein Review global publizierter aHLH-Kasuistiken anhand 2197 analysierter erwachsener Patienten folgende Verteilung der häufigsten HLH-Trigger: Infektionen 50,4 % (Viren: 34,7 %; Bakterien einschließlich Tuberkulose: 9,4 %; Parasiten 2,4 %; Pilzinfektionen 1,7 %); Malignome 47,7 %; Autoimmunerkrankungen (MAS) 12,6 %; andere oder idiopathische Ursachen 12,1 % (transplantationsbedingte HLH 4,3 %) [10].

Infektionsassoziierte HLH (IAHLH)

Virusinfektionen, v. a. EBV, sind die häufigste infektiöse Ursache für eine sHLH. Andere Herpesviren wie CMV, HSV und Varizella-Zoster-Virus (VZV) stellen ebenso wie Influenza und HIV bedeutsame Auslöser einer IAHLH dar [10]. EBV und VZV sind die wichtigsten Infektionen, die bei sJIA-Patienten auf dem Boden der rheumatologischen Grunderkrankung ein MAS auslösen [25]. Unter Bakterien- und Pilz-Infektionen sind besonders intrazelluläre Erreger wie Mykobakterien sowie Aspergillus- und Histoplasma-Infektionen relevant. Bei HLH-Patienten sollte selbst ohne eindeutige Reiseanamnese nach einer Leishmaniose gefahndet und gegebenenfalls eine Leishmanien-PCR aus dem Knochenmark durchgeführt werden, da mit liposomalem Amphotericin eine wirksame kausale Therapie zur Verfügung steht. Infektionen können sich auch mit anderen möglichen HLH-Trigger überlagern – z. B. eine EBV-HLH bei noch unerkanntem Hodgkin-Lymphom.

Malignomassoziierte HLH (MAHLH)

Hämatologische Neoplasien, insbesondere Lymphomerkkrankungen (T-Zell-, NK-Zell-, B-Zell- und Hodgkin-Lymphome) und Leukämien sind mit etwa 44 % häufig, solide Tumoren mit 1,5 % hingegen nur selten Ursache einer sHLH [10]. Die Diagnose eines Lymphoms kann bei Patienten, die sich mit einer Lymphom-assoziierten HLH präsentieren, wegen der Gewebsinflammation schwierig sein. Hier sollten neben der Durchführung einer PET-CT, Knochenmarkbiopsie und Lymphknotenexstirpation großzügig eine erweiterte invasive Diagnostik wie Haut- und Leberbiopsie oder Splenektomie (isoliertes Milzlymphom?) erwogen werden.

Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS)

Die beiden häufigsten rheumatologischen Erkrankungen bei Erwachsenen, die einem MAS zugrunde liegen, sind AOSD und SLE. Ein SLE-MAS manifestiert sich meist bei Erstdiagnose des SLE, weniger häufig sind rezidivierende SLE-bedingte MAS-Episoden [26]. In Einzelfällen wurde ein MAS im Zusammenhang mit Schwangerschaften und Geburten bei SLE-Patienten beschrieben [26, 27]. Neben SLE und AOSD finden sich in der Literatur Kasuistiken von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen wie Dermatomyositis, rheumatoider Arthritis oder Vaskulitiden als dem MAS zugrundeliegende Autoimmunopathien [10, 28].

Therapie-assoziierte HLH

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer HLH sind eine intensive Chemotherapie (Induktionstherapie bei Leukämien), eine vorangegangene Stammzell- oder Organ-Transplantation sowie immunsuppressive Therapien [7]. Eine iatrogen bedingte Immunkompromittierung wie der Einsatz von CAR-T-Zellen (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen) bei hämatologischen Neoplasien kann ein HLH-ähnliches Zytokinsturm-Syndrom induzieren, das jedoch meist durch die Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden gut kontrollierbar ist [29].

Diagnose der HLH

An das Vorliegen einer HLH sollte bei jedem Patienten mit der Trias prolongiertes Fieber, Zytopenie und Ferritin-Erhöhung gedacht werden. Ferritin eignet sich bei Patienten mit HLH-Risiko als sensibler aber unspezifischer Screening-Parameter. Insbesondere ein starker Serumferritin-Anstieg ist verdächtig für eine HLH. Wichtig ist, dass vom Labor exakte Ferritinwerte angegeben werden, vor allem bei extrem hohen Werten (evtl. Verdünnungsreihe notwendig), um Ferritin als Verlaufsp Parameter für das Therapiemonitoring nutzen zu können. Die korrekte und frühzeitige Diagnose von sHLH und MAS bei Erwachsenen stellt eine Herausforderung dar, da die unspezifischen klinischen Symptome und Laborparameter für sich genommen oft nur schwer von der Grunderkrankung oder einem septischen Multiorganversagen zu unterscheiden sind. Zudem existieren validierte Diagnosekriterien für die HLH formal nur für pädiatrische Patienten oder im Falle des Makrophagenaktivierungssyndroms ausschließlich für das sJIA-MAS. Dennoch sollten diese Kriterien unter Einbeziehung des klinischen Gesamtbildes zur Diagnosestellung bei Erwachsenen herangezogen werden [30]. Für unklare Fälle existiert eine Konsilhotline (www.hlh-registry.org).

HLH-2004-Diagnosekriterien

1991 wurden von der HLH-Studiengruppe der Histiocyte Society erstmals diagnostische Kriterien für die pHLH bei Kindern festgelegt und später aktualisiert (HLH-2004-Kriterien) [31]. Die HLH-Diagnose kann gestellt werden, wenn 5 der 8 klinischen und laborchemischen Parameter erfüllt sind oder eine pHLH-typische Mutation vorliegt (► **Tab. 1**). Bei unkritischer Anwendung der Kriterien bei Erwachsenen drohen sowohl Fehldiagnosen als auch das Übersehen einer HLH. Bei einigen Patienten können vor allem im Initialstadium der HLH weniger als 5 Kriterien erfüllt sein. Die Spezifität der Diagnosekriterien verbessert sich, je rascher der Anstieg (Ferritin) oder Abfall (Zytopenie) der Parameter erfolgt. Die für die HLH namensgebende Hämophagozytose (HLH-2004-Diagnosekriterium) bezeichnet den mikroskopischen Nachweis von Makrophagen mit Einschlüssen phagozytierter kernhaltiger hämatopoetischer Zellen vornehmlich im Knochenmark, seltener in Lymphknoten oder Liquor. Die Hämophagozytose ist nicht zwingend für die Diagnosestellung und ließ sich bei der deutschen aHLH-Registerkohorte bei 63 % der Patienten nachweisen [20]. Nur der eindeutige Nachweis von Hämophagozyten sollte als Hämophagozytose gewertet werden, nicht jedoch unspezifisch aktivierte oder vermehrte Makrophagen mit intrazellulären Zelltrümmern [32]. Diagnostische Unsicherheiten bei adulten Patienten ergeben sich unter anderem aufgrund des niedrigen Schwellenwertes für Ferritin

(> 500 µg/l). Meist liegt das Ferritin bei aHLH zwischen 7000–10000 µg/l, gelegentlich steigen die Werte extrem an (> 100000 µg/l) [30]. Allerdings ist eine extreme Hyperferritinämie unspezifisch und findet sich bei der HLH ebenso wie bei Leber- und Nierenversagen, Hämochromatose und hämato-onkologischen Erkrankungen [33]. Der lösliche IL2-Rezeptor (sCD25; sIL-2R) fand bislang als einziger „Zytokinsturm-Biomarker“ Eingang in die HLH-Kriterien und erwies sich in einer monozentrischen retrospektiven Studie bei 78 adulten Patienten als exzellenter Diagnoseparameter: Der optimale cut-off-Wert betrug 2515 U/ml (Sensitivität 100 %; Spezifität 72.5 %), sIL-2R ≤ 2400 U/ml konnte eine HLH sicher ausschließen (Sensitivität 100 %), ein sIL-2R > 10000 U/ml zeigte eine Spezifität von 93 % für die Diagnose einer aHLH [34]. Ein hoher Quotient ($\geq 2,0$) sIL-2R (U/ml)/Ferritin (ng/ml) deutet auf eine Lymphom-bedingte HLH hin [35]. Die Diagnose HLH wird unterstützt, wenn eine Hepatomegalie, Transaminitis, Hyperbilirubinämie, LDH- oder D-Dimer-Erhöhung, eine im Liquor nachweisbare mittelgradig vermehrte Zellzahl oder ein erhöhtes Liquoreiweiß auftreten.

HScore

2014 wurde der HScore, ein für Erwachsene validierter Web-basierter Online-Kalkulator (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) entwickelt, der auf Basis von 9 Parametern (kein Speziallabor) die HLH-Wahrscheinlichkeit errechnet [36]. Der HScore ist eine wertvolle Ergänzung der HLH-Kriterien für die Diagnosefindung der sHLH, da in ihm Dynamik und Stärke der Abweichung der Diagnoseparameter von der Norm berücksichtigt und gewichtet werden. Da die Validierungskohorte vorwiegend Patienten mit malignomassoziierten HLH enthielt, ist die Verwendung des HScore für rheumatologische Patienten mit MAS-HLH eingeschränkt.

Diagnose des MAS

Die HLH-2004-Kriterien und der HScore sind zur Diagnose eines MAS im Frühstadium ungeeignet, da rheumatologische Erkrankungen bereits per se mit erhöhten Ferritin-, Leukozyten-, Thrombozyten- und Fibrinogenwerten einhergehen und so die klassischen HLH-Kriterien überlagern. Beispielsweise entwickelt sich die für die HLH typische (Pan-)Zytopenie bei Patienten mit MAS meist erst nach längerem Krankheitsverlauf. Oft wird die Diagnose verzögert, weil das klinische Hauptsymptom Fieber initial nicht als MAS erkannt, sondern als Infektion oder akuter Schub der Grunderkrankung interpretiert wird. In der Pädiatrie werden seit 15 Jahren MAS-Kriterien für die systemische juvenile Arthritis definiert und weiterentwickelt. Da analog zur HLH noch keine eigenständigen Kriterien für das MAS bei Erwachsenen existieren, muss mit gewissen Einschränkungen auf die pädiatrischen Studien zurückgegriffen werden. 2016 wurden auf einer Konsensuskonferenz, basierend auf einem umfassenden Datensatz von Patienten aus 33 Ländern, die in ► **Tab. 1** aufgeführten European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation-Kriterien für ein sJIA-MAS festgelegt (EULAR/ACR/PRINTO-Kriterien, Sensitivität 73 %, Spezifität 99 %) [37]. Diese beinhalten bis auf das klinische Hauptsymptom Fieber ausschließlich Laborparameter. Obwohl in der Validierungskohorte keine ausreichenden Daten zum Fiebertypus verfügbar waren, ist es weitgehender Konsens, dass es sich bei Entwicklung eines

► **Tab. 1** Übersicht über die derzeit verwendeten HLH- und MAS-Kriterien (adaptiert nach [25]).

	HLH-2004-Kriterien [31]	HScore [36]	PRINTO sjIA-MAS-Kriterien [37]
Zielpopulation	pHLH	Erwachsene	sjIA
Klinische Kriterien			
Fieber	+	<38,4 (0); 38,4–39,4 (33); >39,4 (49)	+
Hepatomegalie		Keine (0); Hepatomegalie oder Splenomegalie (23), Hepatosplenomegalie (38)	
Splenomegalie	+		
Immunsuppression		Nein (0); Ja (18)	
Laborkriterien			
Zytopenie	≥ 2 Zellreihen: Hämoglobin <90 g/l; Thrombozyten <100 Gpt/l; Neutrophile <1 Gpt/l	1 Zellreihe (0); 2 Zellreihen (24); 3 Zellreihen (34)	
Thrombozyten			≤ 181 Gpt/l
Ferritin, ng/ml	≥ 500	<2000 (0); 2000–6000 (35); >6000 (50)	>684
Hypertriglyzeridämie, mmol/l	≥ 3	<1,5 (0); 1,5–4 (44); >4 (64)	>1,76
Hypofibrinogenämie, g/l	≤ 1,5	>2,5 (0); <2,5 (30)	≤ 3,6
ASAT, U/l		<30 (0); >30 (19)	>48
Erniedrigte/Fehlende NK- Zell-Aktivität	+		
sIL-2R, U/ml	≥ 2400		
Hämophagozytose	+	Nein (0); Ja (35)	
Kriterien erfüllt, wenn	≥ 5 Kriterien erfüllt oder Molekulargenetischer Nachweis einer pHLH-Mutation	Score > 169: 93 % Sensitivität und 86 % Spezifität für Vorliegen einer HLH	Fiebernder Patient mit diagnostizierter oder vermuteter sjIA: Ferritin > 684 ng/ml und mindestens 2 der Laborkriterien

MAS von einem intermittierenden Fiebertypus (aktive sjIA/AOSD) hin zu kontinuierlichem Fieber (sjIA-/AOSD-MAS) verschiebt. Auffällig ist, dass der geforderte Thrombozytenwert im niedrig-normalen und der Schwellenwert für Fibrinogen im hochnormalen Referenzbereich liegen. Hierbei sind jedoch die bei sjIA und AOSD typischerweise erhöhten Ausgangswerte zu berücksichtigen, sodass ein niedrig-normaler Thrombozyten- oder Fibrinogenwert bereits als relevante Erniedrigung zu interpretieren ist. Obwohl regelmäßig bei MAS vorkommend, wurde die Hämophagozytose vom Expertenpanel nicht als Diagnosekriterium aufgenommen (Gründe: Hämophagozytose initial meist fehlend, invasive Diagnostik/Beckenkamm-punktion notwendig).

Einige retrospektive Studien untersuchten die Eignung der sjIA-MAS-Kriterien bei Erwachsenen: Eine südkoreanische retrospektive Analyse von 64 AOSD-Patienten zeigte, dass die PRINTO-Kriterien prinzipiell zur Diagnose eines AOSD-MAS geeignet sind [24]. In einer japanischen Studie von 76 AOSD-Patienten wurden die pädiatrischen PRINTO-Kriterien entsprechend statistischer Analysen für AOSD-Patienten modifiziert und von den Autoren folgende Kriterien für die Diagnose eines MAS bei AOSD vorgeschlagen: a) Ferritin > 2810 ng/ml und b) 2 beliebige der folgenden Laborwerte: Thrombozyten ≤ 137 Gpt/l, ASAT > 95 U/l, Fibrinogen ≤ 365 mg/dl (Testgüte: Sensitivität 100 %, Spezifität 93 %, positiver prädiktiver Wert 80 %, negativer prädiktiver Wert 100 %). Eingeschränkt wurde die Studie durch den retrospektiven Charakter und die geringe Fall-

zahl [23]. Die 2016-PRINTO-Kriterien waren zur Klassifikation von MAS-Patienten in klinischen Studien entwickelt worden, erwiesen sich aber unter modernen Antizytokintherapien als weniger geeignet für die klinische Praxis, da hierunter die MAS-Diagnoseparameter demaskiert werden [38]. Ein möglicher Ansatz ist, statt fester Schwellenwerte die Dynamik der Parameter (relativer Abfall oder Anstieg) zu berücksichtigen. Dieser Aspekt wurde im Rahmen eines Expertenkonsensus untersucht. Im Ergebnis erwiesen sich Ferritin- und ASAT-Anstieg sowie Thrombozyten-Abfall als wichtigste dynamische Parameter für eine frühzeitige MAS-Diagnose [39]. 2019 wurde auf Basis einer multinationalen Kohorte von 766 sjIA-Patienten ein MAS-Diagnosescore (MS-Score) entwickelt, der sich wesentlich von den 2016-PRINTO-Kriterien unterscheidet und für AOSD-Patienten geeignet sein könnte [40]. Da nahezu alle Patienten der Entwicklungs- und Validierungskohorte Fieber aufwiesen, wird das klinische Symptom Fieber von den Autoren als zwingende Voraussetzung für die Diagnose MAS gefordert, der Parameter geht aber nicht direkt in die Score-Berechnung ein:

MS-Score (fiebernder Patient) = Neurologische Symptomatik * (0 oder 1) × 2,44 + Hämorrhagische Manifestation ** (0 oder 1)

* ZNS-Symptomatik: Lethargie, Krampfanfälle, Reizbarkeit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen oder Koma

** Hämorrhagische Manifestation: Petechien, Ekchymosen, Purpura, Schleimhautblutungen, Gastrointestinale Blutungen, Disseminierte intravasale Koagulopathie

$\times 1,54 + \text{Arthritis (0 oder 1)} \times (-1,30) + \text{Thrombozyten (Gpt/l)} \times (-0,003) + \text{LDH (U/l)} \times 0,001 + \text{Fibrinogen (mg/dl)} \times (-0,004) + \text{Ferritin (ng/ml)} \times 0,0001$

Für die Diagnosestellung eines sJIA-MAS wird ein MS-Score von $\geq -2,1$ gefordert (Sensitivität 85 %, Spezifität 95 % in der Validierungskohorte).

Die Arthritis ist ein typisches sJIA-/AOSD-Symptom. Paradoxerweise verbessert sich bei Entwicklung eines MAS häufig die inflammatorische Aktivität der Erkrankung [41], sodass eine fehlende Arthritis bei sJIA-/AOSD-Patienten auf ein MAS hindeutet, was sich im MS-Score abbildet (β -Koeffizient von $-1,30$, falls Aktive Arthritis vorhanden) [40]. Interessanterweise gibt es Untersuchungen der Zytokinpiegel bei sJIA-Patienten, welche auf die Existenz von 2 unterschiedlichen Zytokinprofilen hinweisen: ein MAS trat in der IL-18-dominanten Subgruppe (IL-18/IL-6 > 1000) signifikant häufiger auf, in der IL-6-dominanten Subgruppe (IL-18/IL-6 < 1000) waren signifikant mehr Gelenke von aktiver Arthritis betroffen. Patienten mit extrem erhöhten IL-18 Serumspiegeln (> 47750 pg/ml) hatten ein hohes Risiko für die Entwicklung eines MAS [42]. Die Dichotomie der Zytokinprofile ließ sich bei Patienten mit AOSD reproduzieren [43, 44]. Da sich ein MAS unter Antizytokintherapien (z. B. Tocilizumab) entwickeln kann, wäre IL-18 ein potenzieller Biomarker, um sJIA/AOSD-Patienten mit hohem Risiko für ein MAS schon vor der Therapieeinleitung zu identifizieren.

Diagnostik bei Verdacht auf familiäre HLH

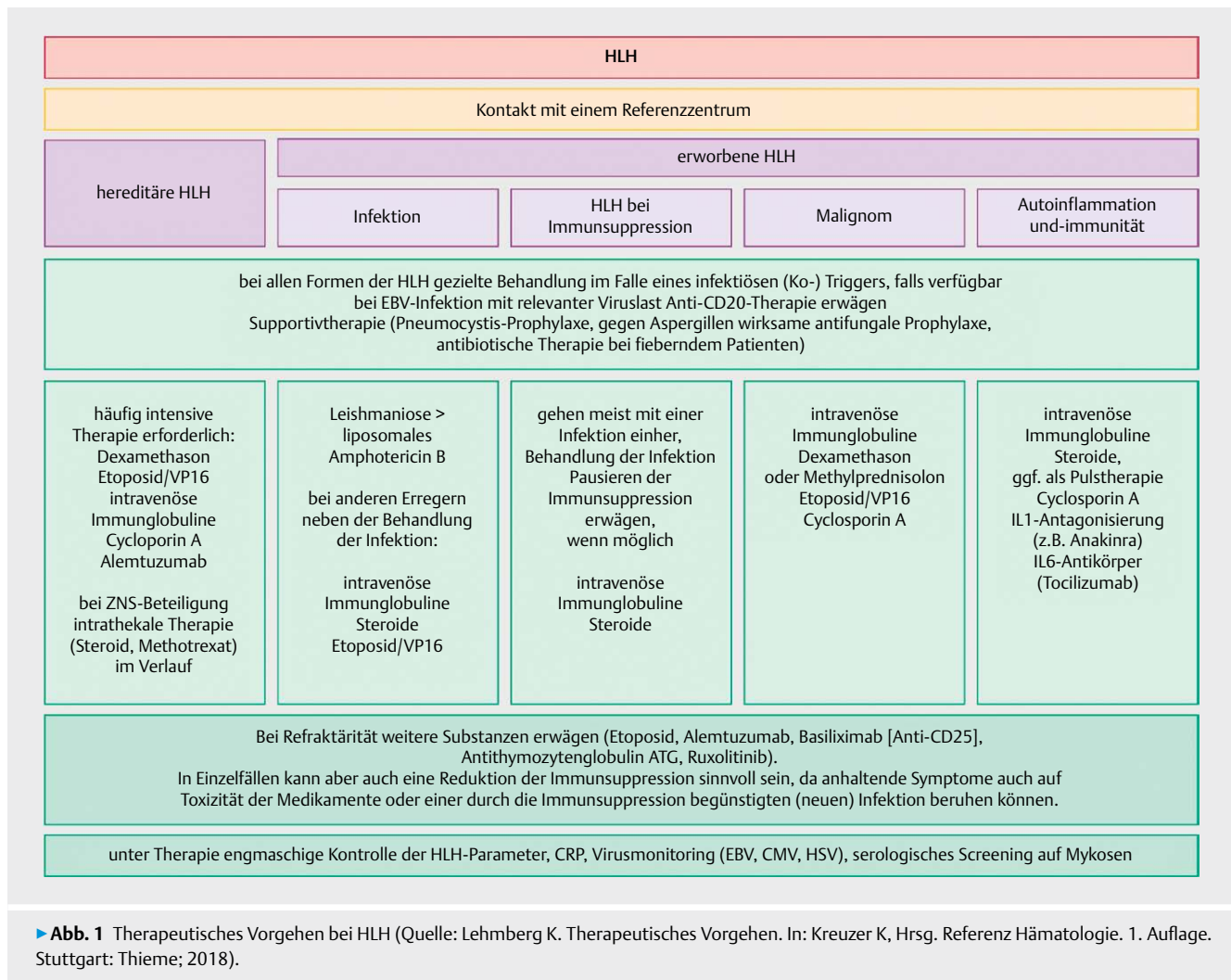
Obwohl sich die hereditär bedingte HLH meist im frühen Kindesalter manifestiert, kann eine pHLH selbst im höheren Lebensalter als „late onset“-Mutation klinisch manifest werden. 2007 wurde der Fallbericht eines 62-jährigen japanischen Patienten mit rezidivierenden HLH-Episoden publiziert, bei dem eine kombiniert-heterozygote Perforinmutation vorlag [45]. Somit sollte bei einer therapierefraktären HLH ohne eindeutige Ursache und bei Erwachsenen mit einer schweren EBV-HLH an eine hereditäre HLH gedacht werden, um gegebenenfalls frühzeitig eine kurative Therapie (HLH-2004-Protokoll) einzuleiten. Anamnese, klinische Untersuchung sowie Blutaussstrich können entscheidende Hinweise auf das Vorliegen einer hereditären HLH geben: Beispielsweise würde sich bei einem jungen Mann mit blasser Haut und silbergrau erscheinenden Haaren (partieller Albinismus), der eine therapierefraktäre EBV-HLH entwickelt, der hochgradige Verdacht auf eine hereditäre pHLH ergeben. Die Anamnese bezüglich Anhaltspunkten für weitere HLH-Fälle und Albinismus in der Familie sollte erhoben werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit läge entweder ein Griscelli- oder ein Chédiak-Higashi-Syndrom mit Mutation im RAB27A (15q21)- bzw. LYST (1q42–43)-Gen vor. Der Blutaussstrich könnte wegweisende Befunde wie eosinophile, peroxidasepositive Riesengranula in Leukozyten und grau erscheinende Thrombozyten zeigen. Das Vorliegen einer Hypo- oder Dysgammaglobulinämie (erniedrigtes Serum-IgG, erhöhtes Serum-IgM) wiederum kann auf eine X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP) hindeuten. In solchen Fällen müssen spezifische immunologische Untersuchungen (Durchflusszytometrie, Degranulationstest, Messung der NK-/T-Zell-Funktion) durchgeführt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den molekulargenetischen Nachweis einer Mutation in HLH-spezifischen Genen. Da die oben genannte Diagnostik aufwendig ist und die Interpretation der Befunde entsprechender Ex-

pertise bedarf, sollte frühzeitig (vor Einsendung von Blutproben) eines der diagnostischen HLH-Referenzzentren kontaktiert werden (nähere Informationen: www.hlh-registry.org).

Therapie von HLH und MAS

Durch den Einsatz einer intensiven Chemoimmuntherapie nach dem HLH-2004-Protokoll (beinhaltet unter anderem Etoposid, Dexamethason, Cyclosporin A und intrathekales MTX) mit anschließender allogener Stammzelltransplantation konnte die Prognose der pHLH in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden [46]. Ein vergleichbares einheitliches Therapieschema kann es für die adulte HLH aufgrund der ausgeprägten Heterogenität nicht geben. Vielmehr sollten bei sHLH und MAS des Erwachsenen HLH-2004-Substanzen ebenso wie experimentelle Therapieansätze individuell ausgewählt werden – abhängig von Schweregrad, HLH-Trigger und Begleiterkrankungen. Ein möglicher therapeutischer Algorithmus für die aHLH ist in **Abb. 1** dargestellt. Das Epiphänomen HLH verschwindet bei Erwachsenen meist mit der erfolgreichen Therapie der Grunderkrankung – z. B. durch Chemotherapie bei Lymphom-assoziiierter HLH. Falls überbrückend eine milde immunmodulatorische Therapie notwendig ist, wird wegen seiner Li-quorgängigkeit bevorzugt Dexamethason (initial 10 mg/m², im Verlauf ausschleichend) in Kombination mit polyvalenten Immunglobulinen (IVIg) ($1\text{--}1,6$ g/kg verteilt über 3 Tage) eingesetzt. Im Unterschied zur pHLH sollte eine immunsuppressive sHLH-Therapie so früh wie möglich wieder ausgeschlichen oder beendet werden, um die physiologische Immunreaktion nicht unnötig zu unterdrücken. Bei Patienten mit EBV-HLH und hoher Viruslast kann eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab (375 mg/m² wöchentlich; $2\text{--}4$ x) eingesetzt werden, um die EBV-Virämie zu reduzieren. Etoposid, ein in der Lymphomtherapie seit Anfang der 1970er Jahre eingesetztes Zytostatikum, ist eines der wesentlichen HLH-2004-Elemente. Etoposid ist eine wirksame Salvage-Option bei schwer verlaufender oder therapierefraktärer sHLH. Dosierung und Dauer der Etoposidgabe ($50\text{--}100$ mg/m²/Woche) sollte unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen des Patienten und möglichen Nebenwirkungen individuell festgelegt und im Verlauf angepasst werden. Bei jungen Erwachsene mit schwerer EBV-HLH zeigte ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn mit Etoposid einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Therapieverzögerung [47]. Für Patienten mit Influenza-A/H5N1-induzierter HLH wird Etoposid kombiniert mit Dexamethason (ausschleichend) empfohlen [48]. Eine chinesische Studie zeigte bei 63 adulten Patienten mit therapierefraktärer HLH (hauptsächlich EBV- und Lymphom-HLH) eine Ansprechrate von 76 % auf eine Kombinationstherapie mit liposomalem Doxorubicin, dosisesskaliertem Methylprednisolon und Etoposid (DEP-Schema) [49]. Bei intensivpflichtigen Patienten mit HLH-assoziiertem Multiorganversagen kann eine zytokinadsorbierende oder Plasmaaustausch-Therapie erfolgreich sein [50, 51].

Analog zur sHLH erfolgt die Therapie des MAS im Sinne einer Stufentherapie. Als Erstlinientherapie werden Kortikosteroide eingesetzt. Bewährt hat sich eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon (1 g/d i. v., $3\text{--}5$ d) kombiniert mit IVIg (1 g/kg/d, 2 d, Wiederholung IVIg nach $2\text{--}3$ Wochen). Bei unzureichendem Ansprechen kann eine Immunsuppression mit Cyclosporin A ($2\text{--}7$ mg/kg/d) oder eine



Zweitlinientherapie mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra durchgeführt werden [25, 30]. Bei Patienten mit therapierefraktärem MAS waren teilweise hohe Anakinradosen notwendig, um eine Remission zu erzielen, sodass die initiale Dosis (2–6 mg/kg/d) bei Nichtansprechen auf bis zu 10 mg/kg/d (verteilt auf mehrere Einzeldosen) eskaliert werden kann [52]. Von aktueller Relevanz sind erste Publikationen, die einen Überlebensvorteil von intensivpflichtigen Patienten mit schwer verlaufender COVID-19-Erkrankung und einem MAS-ähnlichen Syndrom durch eine hochdosierte Anakinra-Therapie belegen [53]. Bei refraktärem MAS kann ein Therapieversuch mit Etoposid (50–100 mg/m², wöchentlich) durchgeführt werden. In einer retrospektiven Studie von 89 adulten Patienten mit SLE-MAS zeigte sich Cyclophosphamid mit einer Gesamtwirksamkeit von 78 % ähnlich effizient wie Etoposid in der Therapie des refraktären SLE-assoziierten MAS, während für den Einsatz von Anakinra beim SLE-MAS keine validen Daten existieren [26].

In der Literatur wird zunehmend von Patienten mit refraktärer HLH berichtet, die effektiv mit dem Jak1/2-Inhibitor Ruxolitinib behandelt wurden [54]. Aufgrund des Wirkmechanismus (Zytokinblockade) und der vergleichsweise geringen Toxizität ist Ruxolitinib

(2 x 5 mg bis 2 x 15 mg, off-label) eine vielversprechende HLH-Therapie, nicht nur in der refraktären Situation [55].

Bei Patienten mit HLH und MAS besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, weshalb besonderes Augenmerk auf die Supportivtherapie gelegt werden muss. Neutropene HLH-Patienten sollten leitliniengerecht eine antivirale, antimykotische und Pneumocystis-wirksame Prophylaxe erhalten. Bei Patienten mit prolongierter Kortikosteroidtherapie oder relevanter Hypogammaglobulinämie ist eine regelmäßige IVIG-Substitution (4-wöchentlich) notwendig. Aktualisierte Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der HLH finden sich in der entsprechenden Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (<https://www.onkopedia.com>).

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bykova O. Zur Frage der Systemretikulose. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1929; 273: 255–265
- [2] Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic Medullary Reticulosis. *The Lancet* 1939; 2: 194–198
- [3] Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519–525
- [4] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993–1002
- [5] Stéphan JL, Zeller J, Hubert P et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 451–456
- [6] Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol* 2018; 30: 195–203
- [7] Emile J-F, Ablu O, Fraitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127: 2672–2681
- [8] Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol* 2019; 10: 55
- [9] Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102573
- [10] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet* 2014; 383: 1503–1516
- [11] Mao H, Tu W, Qin G et al. Influenza virus directly infects human natural killer cells and induces cell apoptosis. *J Virol* 2009; 83: 9215–9222
- [12] Chuang H-C, Lay J-D, Hsieh W-C 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: 3090–3096
- [13] Sumegi J, Barnes MG, Nestheide SV et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from children with active hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 117: e151–e160
- [14] Miettinen PM, Narendran A, Jayanthan A et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2011; 50: 417–419
- [15] Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015; 67: 3037–3046
- [16] Strippoli R, Carvello F, Scianaro R et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1680–1688
- [17] Miao Y, Zhu H-Y, Qiao C et al. Pathogenic Gene Mutations or Variants Identified by Targeted Gene Sequencing in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2019; 10: 395
- [18] Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 9–15
- [19] Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007; 86: 58–65
- [20] Birndt S, Schenk T, Heinevetter B et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 1065–1077
- [21] Kim J-M, Kwok S-K, Ju JH et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adult Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study and Literature Review. *J Rheumatol* 2012; 39: 86–93
- [22] Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM et al. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 216–221
- [23] Tada Y, Inokuchi S, Maruyama A et al. Are the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome applicable to patients with adult-onset Still's disease? *Rheumatol Int* 2019; 39: 97–104
- [24] Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM et al. Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome in Patients with Adult-onset Still Disease. *J Rheumatol* 2017; 44: 996–1003
- [25] Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl* 2019; 58: 5–17
- [26] Gavand P-E, Serio I, Arnaud L et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 743–749
- [27] Liu A-C, Yang Y, Li M-T et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 93–100
- [28] Kishida D, Sakaguchi N, Ueno K-I et al. Macrophage activation syndrome in adult dermatomyositis: a case-based review. *Rheumatol Int* 2020; 40: 1151–1162
- [29] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11: 524
- [30] La Rosée P, Horne A, Hines M et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133: 2465–2477
- [31] Henter J-I, Horne A, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131
- [32] Gars E, Purington N, Scott G et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2018; 103: 1635–1641
- [33] Schram AM, Campigotto F, Mullally A et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood* 2015; 125: 1548–1552
- [34] Hayden A, Lin M, Park S et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv* 2017; 1: 2529–2534
- [35] Tabata C, Tabata R. Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2012; 91: 63–71
- [36] Fardet L, Galicier L, Lambotte O et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2613–2620
- [37] Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 481–489
- [38] Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 409–419
- [39] Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2016; 2: e000161

- [40] Minoia F, Bovis F, Davi S et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1357–1362
- [41] Ravelli A, Davi S, Minoia F et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 927–941
- [42] Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2015; 160: 277–281
- [43] Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S et al. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2016; 169: 8–13
- [44] Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T et al. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting With Erosive Arthritis: Association With Low Levels of Ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 642–646
- [45] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007; 92: 978–981
- [46] Bergsten E, Horne A, Aricó M et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130: 2728–2738
- [47] Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 103–109
- [48] Henter J-I, Chow C-B, Leung C-W et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *The Lancet* 2006; 367: 870–873
- [49] Wang Y, Huang W, Hu L et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2015; 126: 2186–2192
- [50] Greil C, Roether F, La Rosée P et al. Rescue of Cytokine Storm Due to HLH by Hemoadsorption in a CTLA4-Deficient Patient. *J Clin Immunol* 2017; 37: 273–276
- [51] Nussbag C, Morath C, Zeier M et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult kidney transplant recipient successfully treated by plasmapheresis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9283
- [52] Kahn PJ, Cron RQ. Higher-dose Anakinra Is Effective in a Case of Medically Refractory Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol* 2013; 40: 743–744
- [53] Cavalli G, Luca GD, Campochiaro C et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e325–e331
- [54] Goldsmith SR, Saif Ur Rehman S, Shirai CL et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv* 2019; 3: 4131–4135
- [55] La Rosée P. Alleviating the storm: ruxolitinib in HLH. *Blood* 2016; 127: 1626–1627