

HÄMOPHAGOZYTISCHE LYMPHOHISTIOZYTULOSE UND / ODER LANGERHANSZELL- HISTIOZYTULOSE?

Ronceray L.^{1,2}, Hutter C.^{1,2}, Fahrner B.^{1,2}, Pichler H. ^{1,2}, Holter W.^{1,2}, Minkov M.^{1,2,3}, Mann G.^{1,2}

¹ St. Anna Kinderspital, UKKJ, MUW, Wien

² St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI), Wien

³ Krankenanstalt Rudolfstiftung, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

Histiozytäre Erkrankungen

Unterteilung in 3 Gruppen (nach Histiocyte Society):

1. Dendritische Zellen (**LCH**, JXG, ECD)

- * CD1a-Antigen pos., CD207 pos., Birbeck Granula
- * „Single System“ vs. „Multisystem“
- * Klinik: abh. von Organbeteiligung (Knochen, Haut, Lunge, Leber, Milz, ZNS, GIT, Schleimhäute,..)

2. Makrophagen (**HLH**, RD)

- * Funktionsdefekt von NK- Zellen und zytotoxischen T-Zellen
- * primäre (familiär vererbt) vs. sekundäre Form
- * Klinik: persistierendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Haut- und ZNS-Veränderungen

3. Maligne Histiocytosen (Malignome)

Fallpräsentation:

- 2 $\frac{3}{4}$ jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber**, **Hepatosplenomegalie**, **Lymphadenopathie**, **Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**.
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**

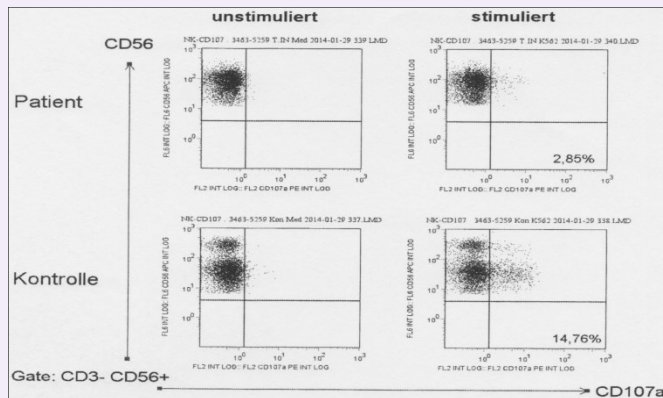
Fallpräsentation:

- 2 ¾ jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**.
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**
- Blutbild
Hb 5,2 g/dl, Thr. 92 G/l , CRP 7 g/dl, BSG erhöht, Ferritin 1075yg/l, TG 194 mg/dl, Bili total 1,7 mg/dl, GGT 92 U/l, LDH 415 U/l

Fallpräsentation:

- 2 ¾ jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**.
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**
- Blutbild
Hb 5,2 g/dl, Thr. 92 G/l, CRP 7 g/dl, BSG erhöht, Ferritin 1075yg/l, TG 194 mg/dl, Bili total 1,7 mg/dl, GGT 92 U/l, LDH 415 U/l

- Immunologie
 - **lös. IL-2 Rezeptor:** **11.495 U/ml**
(Normbereich: 158-623 U/ml)
 - **NK- Zell- Aktivität:** **fehlend**
 - **Degranulationstest:** **pathologisch**
 - Perforin Expression: **normal**
- **HLH- Genetik neg.**
- KM: Dyserythropoese, geringe Hämophagozytose
- Laborchemisch kein Hinweis auf eine Immundefizienz



Fallpräsentation:

- 2 ¾ jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**.
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**
- **Blutbild**
Hb 5,2 g/dl, Thr. 92 G/l, CRP 7 g/dl, BSG erhöht, Ferritin 1075yg/l, TG 194 mg/dl, Bili total 1,7 mg/dl, GGT 92 U/l, LDH 415 U/l

- **Immunologie**
 - **lösl. IL-2 Rezeptor:** **11.495 U/ml**
(Normbereich: 158-623 U/ml)
 - **NK- Zell- Aktivität:** **fehlend**
 - **Degranulationstest** **pathologisch**
 - Perforin Expression **normal**
- **HLH- Genetik neg.**
- **KM: Dyserythropoese, geringe Hämophagozytose**
- **Laborchemisch kein Hinweis auf eine Immundefizienz**

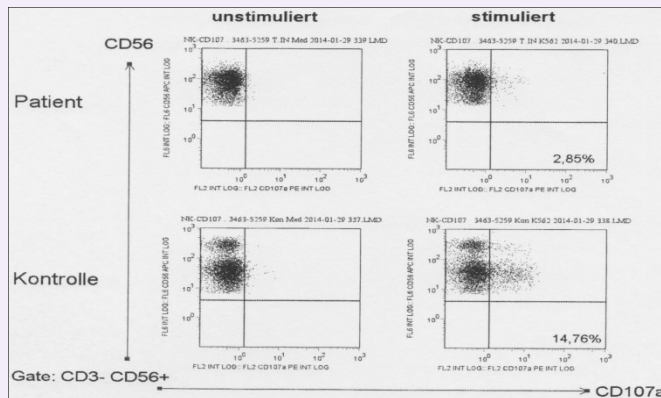


Table 1. Diagnostic criteria for HLH used in the HLH-2004 trial*

The diagnosis of HLH† may be established:

A. Molecular diagnosis consistent with HLH: pathologic mutations of *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, or *BIRC4*

or

B. Five of the 8 criteria listed below are fulfilled:

1. Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Splenomegaly
3. Cytopenias (affecting at least 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
Hemoglobin $< 9 \text{ g/dL}$ (in infants < 4 weeks: hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$)
Platelets $< 100 \times 10^9/\text{mL}$
Neutrophils $< 1 \times 10^9/\text{mL}$
4. Hypertriglyceridemia (fasting, $> 265 \text{ mg/dL}$) and/or hypofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg/dL}$)
5. Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes, or liver
6. Low or absent NK-cell activity
7. Ferritin $> 500 \text{ ng/mL} \ddagger$
8. Elevated sCD25 (α -chain of sIL-2 receptor)§

*Adapted from Henter et al.⁷

†In addition, in the case of familial HLH, no evidence of malignancy should be apparent.

‡Although the HLH-2004 protocol uses ferritin $> 500 \text{ ng/mL}$, we generally view ferritin $> 3000 \text{ ng/mL}$ as concerning for HLH and ferritin $> 10\,000$ as highly suspicious.⁸

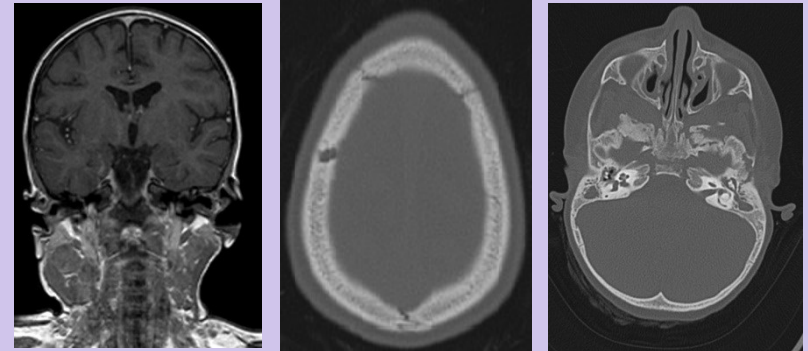
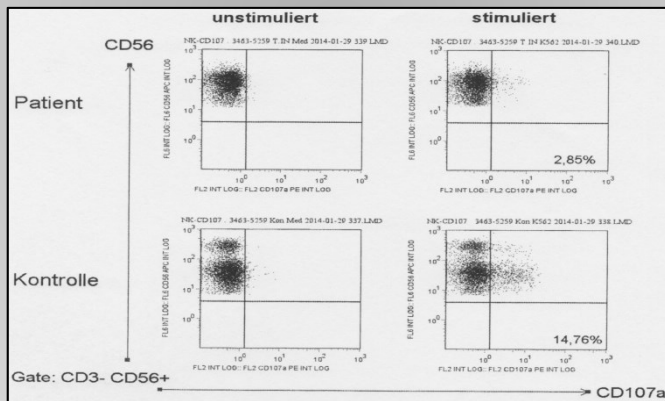
§Elevations above age-adjusted, laboratory-specific normal levels (defined as $> 2 \text{ SD}$ from the mean) appear more meaningful than the original designation of $> 2400 \text{ U/mL}$ because of variations between laboratories.¹⁷

Fallpräsentation:

- 2 $\frac{3}{4}$ jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber**, **Hepatosplenomegalie**, **Lymphadenopathie**, **Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**
- Blutbild
Hb 5,2 g/dl, Thr. 92 G/l, CRP 7 g/dl, BSG erhöht, Ferritin 1075yg/l, TG 194 mg/dl, Bili total 1,7 mg/dl, GGT 92 U/l, LDH 415 U/l
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**

- Immunologie
 - **lösli. IL-2 Rezeptor:** 11.495 U/ml (Normbereich: 158-623 U/ml)
 - **NK- Zell- Aktivität:** **fehlend**
 - **Degranulationstest** **pathologisch**
 - **Perforin Expression** **normal**

- HLH- Genetik neg.
- KM: Dyserythropoese, geringe Hämophagozytose
- Laborchemisch kein Hinweis auf eine Immundefizienz

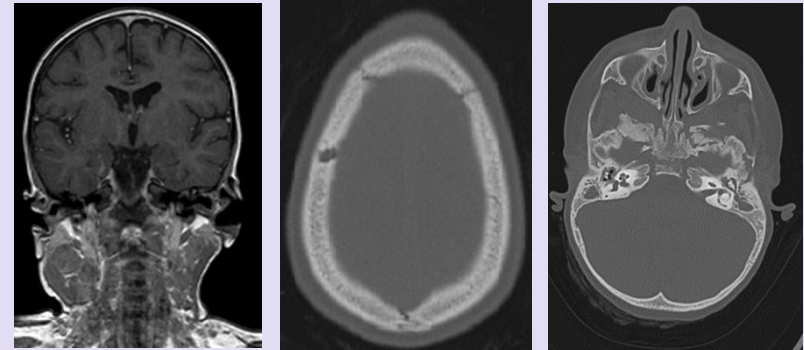
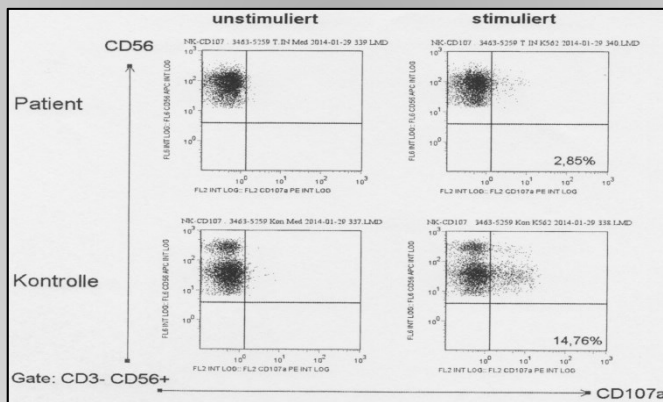


- Biopsie:
 - **Lymphknoten:** Infiltration histiomonozytärer Zellen im Rahmen einer **LCH**, Hämophagozytose; EBV- PCR pos., BRAF V600E- Mut. pos., CD1a pos., CD207+
 - **Schädelknochen:** am ehesten „ausgebrannte LCH“

Fallpräsentation:

- 2 3/4 jähriges Mädchen, red. AZ, seit 6 Monaten **anhaltendes Fieber**, **Hepatosplenomegalie**, **Lymphadenopathie**, **Bizytopenie** (Anämie, Thrombozytopenie), **erhöhte Entzündungsparameter**
- Blutbild
Hb 5,2 g/dl, Thr. 92 G/l, CRP 7 g/dl, BSG erhöht, Ferritin 1075yg/l, TG 194 mg/dl, Bili total 1,7 mg/dl, GGT 92 U/l, LDH 415 U/l
- Bei Symptombeginn: **EBV IgM pos.**, IgG neg.; **EBV- PCR pos.**

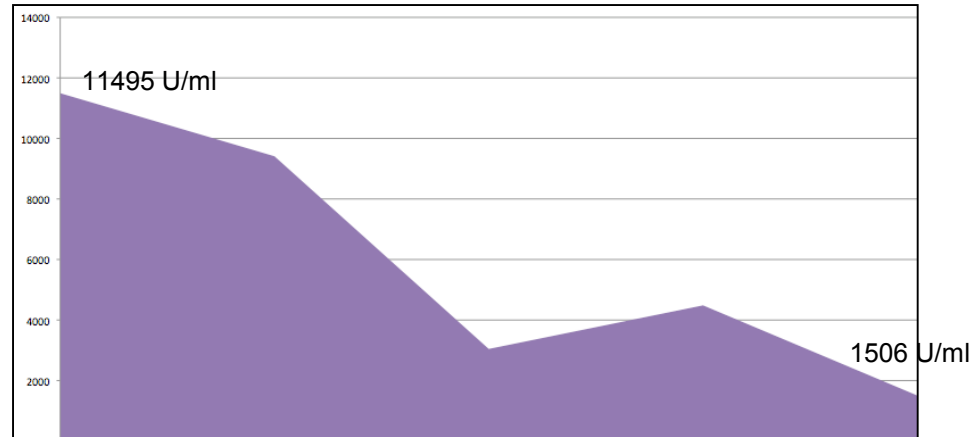
- Immunologie
 - **lös. IL-2 Rezeptor:** 11.495 U/ml (Normbereich: 158-623 U/ml)
 - **NK- Zell- Aktivität:** fehlend
 - **Degranulationstest** pathologisch
 - **Perforin Expression** normal
- HLH- Genetik neg.
- KM: Dyserythropoese, geringe Hämophagozytose
- Laborchemisch kein Hinweis auf eine Immundefizienz



- Biopsie:
 - **Lymphknoten:** Infiltration histiomonozytärer Zellen im Rahmen einer **LCH**, Hämophagozytose; EBV- PCR pos., BRAF V600E- Mut. pos., CD1a pos., CD207+
 - **Schädelknochen:** am ehesten „ausgebrannte LCH“

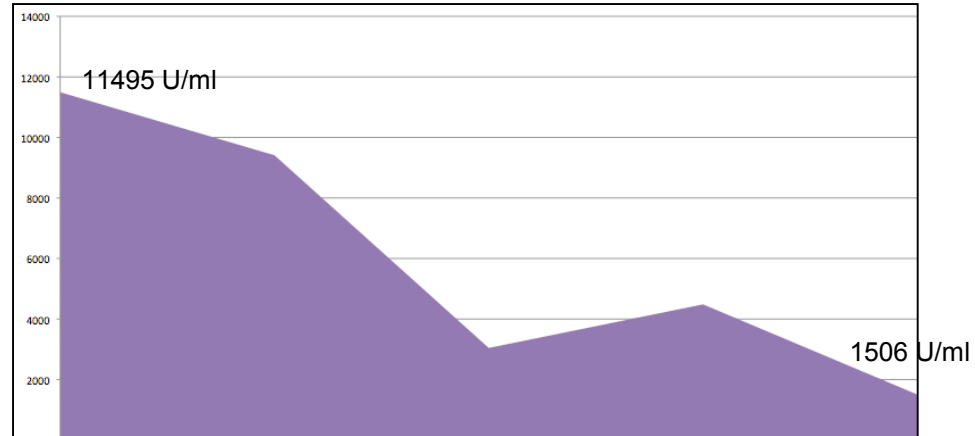
- Therapie:
→ LCH IV- Protokoll (Vinblastin, Prednisolon, Vincristin, Cytarabin, Indomethacin)

- sIL-2- Rezeptor:



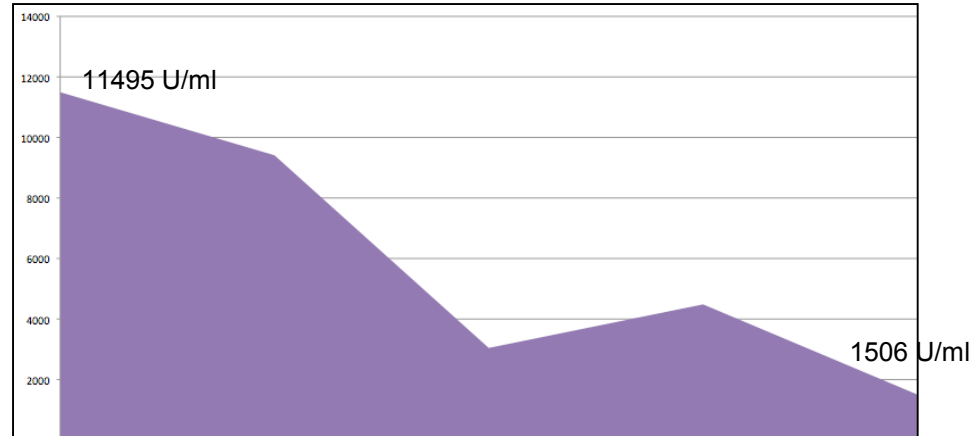
- Deutliches Therapieansprechen

- sIL-2- Rezeptor:



- Deutliches Therapieansprechen
- Das gleichzeitige Auftreten zweier Erkrankungen aus dem histiozytären Formenkreis ist selten

- sIL-2- Rezeptor:



- Deutliches Therapieansprechen
- Das gleichzeitige Auftreten zweier Erkrankungen aus dem histiozytären Formenkreis ist selten
- Genaue Pathogenese unklar > möglicherweise beide Entitäten EBV getriggert (Zytokine)?!
 - Klein A et al.: Recurrent viral associated hemophagocytic syndrome in a child with Langerhans cell histiocytosis; J Pediatr Oncol, 1999
 - Hesseling PB et al.: Simultaneous occurrence of viral-associated hemophagocytic syndrome and Langerhans cell histiocytosis: a case report; Pediatr Hematol Oncol, 1995
 - Favara B et al.: Macrophage Activation and Hemophagocytic Syndrome in Langerhans Cell Histiocytosis: Report of 30 cases; Pediatr and Developmental Pathology, 2002