



# Seltene Histiozytosen: Ein Überblick

#### Univ.Prof. Dr.med. Milen Minkov

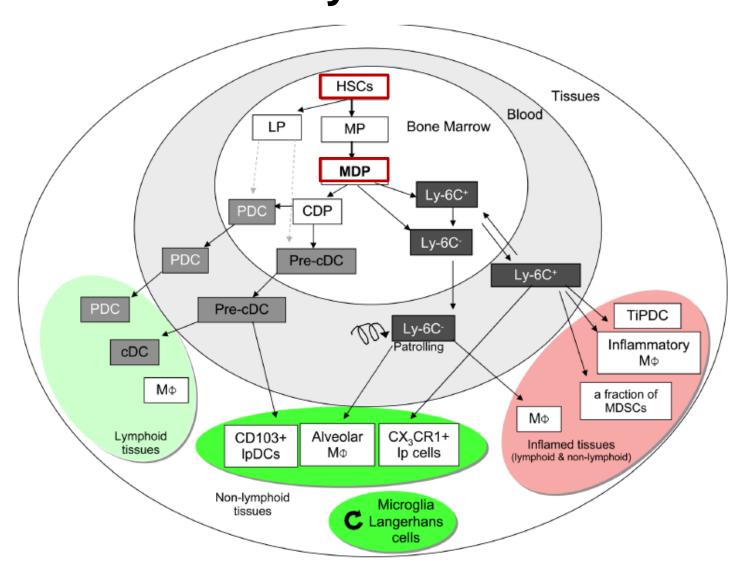
**Internationale LCH-Studienzentrale** 

St. Anna Kinderkrebsforschung St. Anna Kinderspital Wien



## Das Monozyten-Makrophagen-System



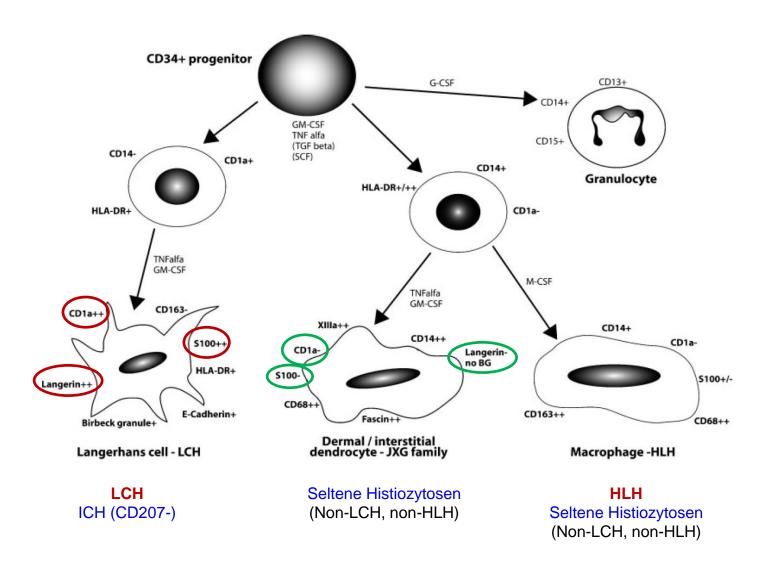


Geissmann F et al., Science, 2010, 327: 656-661



## Differenzierung der Histiozyten



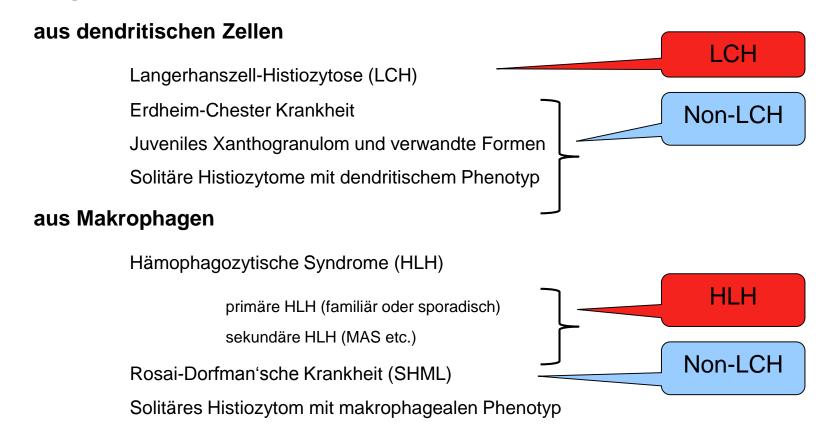




## Klassifikation der Histiozytosen



#### Nicht-maligne Krankheiten mit variablem klinischem Verlauf:



#### Maligne Krankheiten:

aus den Monozyten (Leukämien; monozytäres Sarkom) aus dendritischen Zellen (lokalis. oder dissemin. histiozytäres Sarkom) aus Makrophagen (lokalis. oder dissemin. histiozytäres Sarkom)



# Die seltene(re) Histiozytosen [-] (non-LCH, non-HLH)



The non-fCH histiocytoses consist of a long list of diverse disorders, which have been difficult to categorize and even more difficult to remember.

8. Weitzman, PBC, 2005

#### Juvenile Xanthogranuloma (JXG)

#### JXG Family

(meist cutane bzw. mucocutane Entitäten, wie z.B. Papular xanthoma, Generalized eruptive histiocytoma, Benign Cephalic Histiocytosis, Xanthelasma, Xanthoma Disseminatum, Progressive nodular histiocytosis, Multicentric reticulohistiocytosis)

**Erdheim-Chester Disease** 

Rosai-Dorfman Disease (SHML)

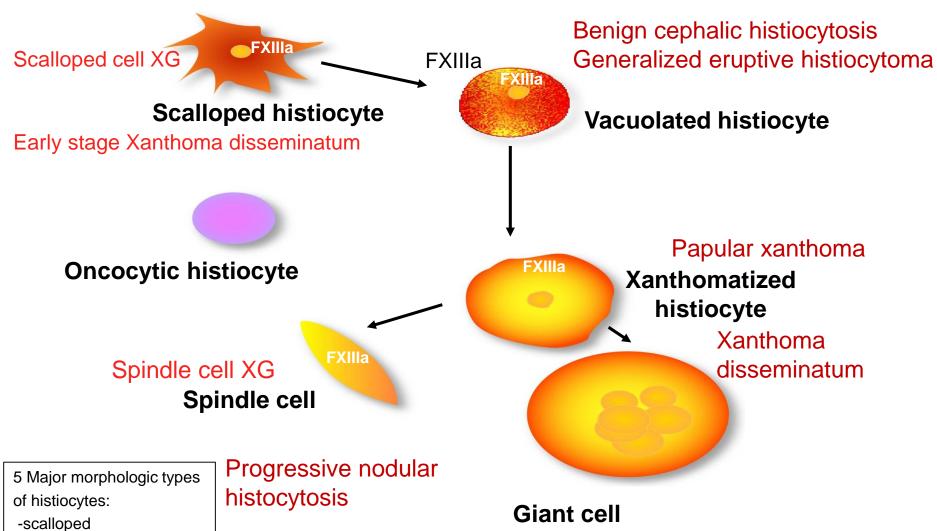


-vacuolated-xanthomatous-spindle cell

-oncocytic

# **JXG Family**





nach B. Zelger et al., Am J Dermatopathol, 2000



### **JXG** Familie



- Gemeisame Morphologie und immunhistochemische Marker
- Unterscheidungsmerkmale:
  - Lokalisation
  - Ausdehnung (solitäre bzw. multiple kutene Läsionen; miltisystemisch)
  - Manifestationsalter

Juvenile xanthogranuloma (JXG)
Adult xanthogranuloma (AXG)
Solitary reticulohistiocytoma (SRH)
Benign cephalic histiocytosis (BCH)
Generalized eruptive histiocytoma (GEH)
Progressive nodular histiocytosis (PNH)
Xanthoma disseminatum (XD)





# Juveniles Xanthogranulom (JXG)



## **Juveniles Xanthogranulom**



- Die häufigste non-LCH
- Polymorphe histiozytäre Infiltrate Touton giant cells (85%)
- Meist cutane Lokalisation, aber 4%-10% extracutane bzw. multiorgane Krankheit
- Prognose abhängig von der Ausdehnung



# **Juveniles Xanthogranulom**



#### Klinik:

- ✓ Erkrankung des Frühkindesalters (medianes Alter: 2a; Geburt 80a)
- ✓ Geschlecht: M:W 1.5:1
- ✓ Je jünger das Kind, desto wahrscheinlicher ist es, multiple kutane Läsionen zu haben (multiple Läsionen: med. Alter 5 Mo, M:W 9:1)
- ✓ Häufig assoziiert mit NF1 und JMML
- ✓ JXG plus NF1 =>20-32x Risiko für JMML
- ✓ Manifestation:
  - Einzelne bis multiple rötliche bzw. gelb-braune Papeln und Knoten
  - Lokalisation: können überall vorkommen, aber am häufigsten im Kopfhalsbereich











# Systemisches JXG (Xanthogranulomatose)



Je nach Autor ca. 4-10% der Fälle s. Fallbericht





# Fallbericht "Seltene" Hstiozytose



#### **Anamnese**



N.M., männlich, erstes Kind gesunder Eltern, geboren am Termin, Geburtsgewicht 4060g, Körperlänge 52 cm. Familienanamnese unauffällig.

Ein kleines Knötchen (wenige mm) trat auf der Stirn im Alter von 3 Monaten auf. Innerhalb von 4 Monaten wuchs es auf 1.5 cm im DM.

### **Abklärung**

(in einem regionalen Spital in Russland im Alter von 7 Monaten)

#### Status:

"guter AZ, keine konstitutionellen Symptome, neuromotorische Entwicklung altersgemäß, 2 gelblichbräunliche cutane Knoten (1,5 und 1,0 cm im DM) an der Stirn, Leber +2,5 cm unter dem RiBo, Milz am RiBo, der rechte Hoden vergrößert (2 x 1cm), palpatorisch derb.

#### Lab:

**KBB** normal

Blutchemie: im Normbereich

#### Biopsie einer der cutanen Läsionen:

Juveniles Xantogranulom (später bestätigt in Wien).

#### **KM Punktion:**

Normozelluläres unauffälliges Knochenmark.

#### **Knochenstanze:**

Unauffälliger Befund





## Abklärung (2)



#### Abdomen-MRT (11.01.2012):

Paravertebral, anliegend am distalen Ösophagus kommt eine Weichteil-RF, mit unregelmäßiger Form, 19 x 16,7 x 20 mm, zur Darstellung.

Leber: multiple Herde, 3,0 bis 13,5 mm, hyperintense auf T2W, SPIR, PDW, DWI Sequenzen, und

isointense auf T1W.

Milz: inhomogene Struktur.

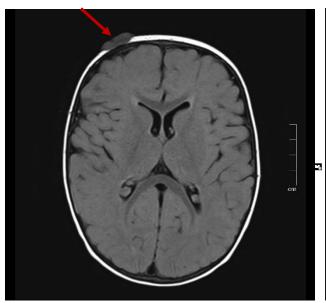
**Nieren:** orthotope Lage, in der rechten Niere einige hypointense Knötchen bis zu 21 x 19 mm.

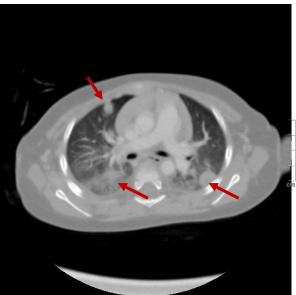
Hoden: der rechte Hoden ist vergrößert, mit inhomogener Struktur.

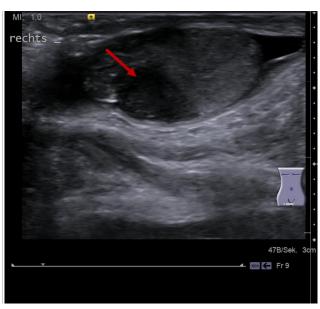
CT-Thorax (16.01.2012): multiple solide Herde unterschiedlicher Größe in den beiden Lungen.

MRT-Schädel (20.01.2012):

2 klinisch bekannte noduläre RF lokalisiert in der Cutis und Subcutis der Stirn. Hirnstrukturen intakt.







Cutane Läsion

Lungenherde

RF re. Hoden



## **Therapie und Verlauf**



Initiale Therapie: LCH-III Protokoll, PRED/VBL (Beginn Jan/2012)

Nach Initial Course 1 (Woche 7) Zunahme der Hautläsionen. Nach Initial Course 2 (Woche 13) keine weitere Zunahme der bekannten, sowie kein Auftreten neuer Läsionen

#### **Orale Dauertherapie mit 6-MP/MTX**

#### **Erstvorstellung in Wien nach 6 Monaten Therapie**

**Status:** ausgezeichneter AZ, keine B-Symptomatik (z.B. Fieber, Gewichtsverlust etc.), keine Organdysfunktion. Zwei cutane Knoten an der Stirn mit einem maximalen DM von 2,0 cm, periphere LK nicht vergrößert; Lunge: vesiculäres Atmen; Abdomen: weich, Leber und Milz nicht vergrößert, rechter Hoden mit 2,0 x 1,0 cm vergrößert, derb, linker Hoden palpatorisch unauffällig.

Lab: KBB und Blutchemie im Normbereich.

**Bildgebung** (Sonographie der bekannten Läsionen, Thorax-Röntgen, MRT Kopf, Thorax und Abdomen): keine Progression im Vergleich zu der Voruntersuchung vom 24.04.2012.



## Therapie und Verlauf (2)



Klinisch, labormäßig und bildgebend zeigte sich nach 6 Monaten Therapie (7/2012) eine Stabilisierung der Krankheitsaktivität.

Die Dauertherapie (orales 6-mercaptopurin täglich, PRED/VBL Pulse alle 3 Wochen) wurde mit reduzierter Vinblastindosis (50% wegen febriler Neutropenie in der Initialphase) fortgesetzt.

Re-evaluierung nach 11 Monaten Therapie (11/2012): weitere Regression der Grundkrankheit.

Die Therapie wurde ohne Dosisanpassung auf die aktuelle KOF (de facto Reduktion) fortgesetzt.

Re-evaluierung nach 16 Monaten (5/2013): eindeutige weitere Regression.

Aufgrund des jungen Alters und der residuellen Läsionen wurde die Therapie fortgesetzt, aber die Intervalle zwischen den PRED/VBL Pulsen wurden auf 4 Wochen ausgedehnt.

Re-evaluierung nach 20 Monaten Therapie (9/2013): weitere Regression aller bekannten Läsionen.

Es wurde empfohlen die Behandlung auf eine Gesamtdauer von 24 Monaten fortzusetzen, wobei die Intervalle zwischen den PRED/VBL Pulsen auf 6 Wochen verlängert und die Dosis nicht auf die aktuelle KOF angepasst (somit reduziert) wurden.

#### Aktueller Stand (3/2016):

Die Therapie wurde nach einer Gesamtdauer von 2 Jahren (1/2014) beendet.

Derzeit >2 Jahre nach Therapieende, bis auf eine Restläsion an der Nasenwurzel, keine weiteren Krankheitszeichen.

Hämatologie Heute, 2016



## **Juveniles Xanthogranulom**



#### **Behandlung:**

- √ Biopsie
- ✓ Beobachtung
- ✓ Excision (große einzelne Läsionen)
- ✓ Systemische Therapie (wenn symptomatisch):
  - multiple kutane Läsionen (muss ein Staging erwogen werden)
  - multisystemiche Beteiligung
  - CNS-JXG
  - Augen-JXG



# Juveniles Xanthogranulom



#### Behandlungsoptionen bei symptomatischer JXG:

- ✓ Systemische Steroide
- ✓ Combination aus Vinca-Alkaloid und Steroide
- ✓ 2-CdA
- ✓ Bestrahlung (man soll bei jungen Patienten die potenziellen Folgen gegenüber der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Heilung abwägen)



## **Take Home Messages**



✓ Bei nodulären Hautläsionen (insbesondere wenn diese xanthomartig imponieren) an JXG denken;









- ✓ Ein "Staging" wird bei jungen Patienten mit multiplen kutanen Läsionen bzw. bei weiteren klinischen Auffälligkeiten empfohlen (Augen, CNS!)
- ✓ Es besteht eine Assoziation zwischen JXG , NF1 und JMML, die berücksichtigt werden soll
- ✓ Die JXG bei jungen Kindern neigt zu spontaner Regression, daher ist eine sehr intensive Therapie nur selten gerechtfertigt.





# Erdheim-Chester Disease (ECD)



### **Erdheim-Chester disease**



- ✓ Seltene Histiozytose; viele Gemeinsamkeiten mit LCH (biologisch, morphologisch, klinisch)
- ✓ Histiozytäre Marker(CD68+, CD163+, FXIIIa+, Fascin+, CD1a neg, CD207 neg, S100 neg)
- ✓ FXIIIa+ Zellen stimulieren die Fibroblasten
- ✓ Lungenfibrose: Hauptursache für die Mortalität in ECD



### **Erdheim-Chester disease**

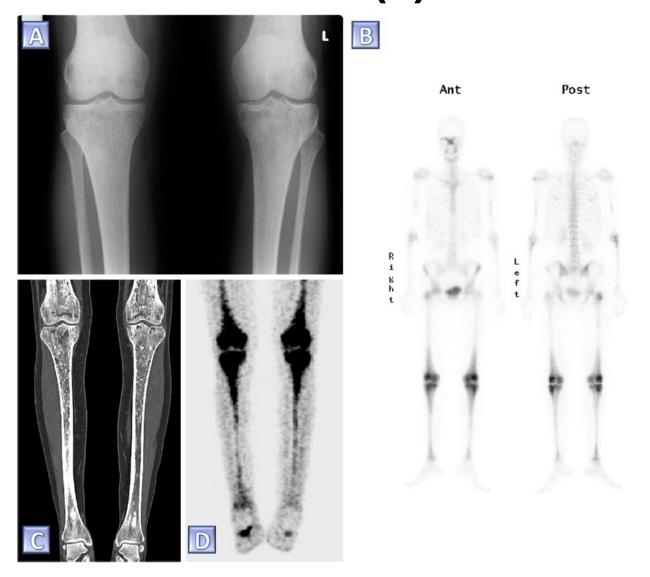


- ✓ Alter: meist Erwachsene (median 53 Jahre, 4-84)
- ✓ Typisches Erscheinungsbild: Schmerzen, bilaterale symmetrische Sclerose (+/- Osteolyse) in den langen Röhrenknochen (untere Extremitäten)
- √ >50% extraskeletale Beteiligung (Konstitutionelle Symptome: Fieber, Gewichtverlust, Müdigkeit; Nieren, Retroperitoneum; Haut, ZNS, DI 30%; Lunge, andere)



# Erdheim-Chester disease: Klinik (1)



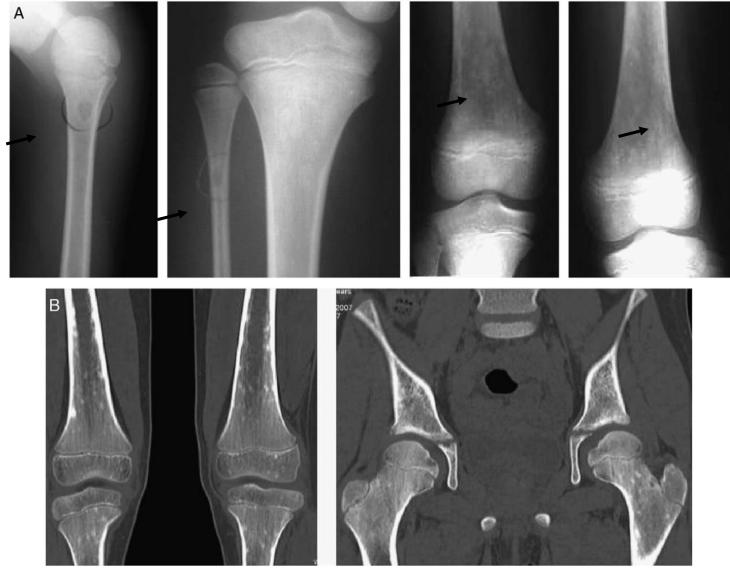


Ref.: Mazor R.D. et al., Orphanet J Rare Dis, 2013: 8: 137



#### ECD: 10a altes Mädchen





Ref.: Tran et al., J Pediatr Hematol Oncol, 2009



#### **ECD: 4a altes Kind**





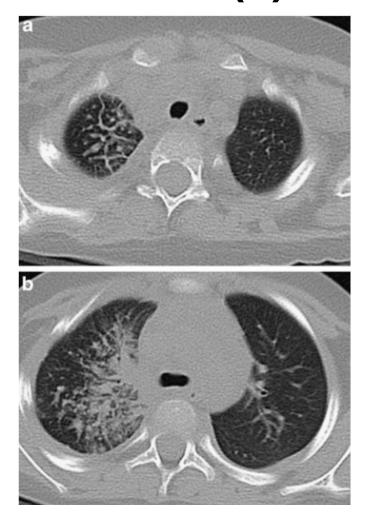


Ref.: Song et al., Pediatr Radiol, 2012



# Erdheim-Chester disease: Klinik (2)



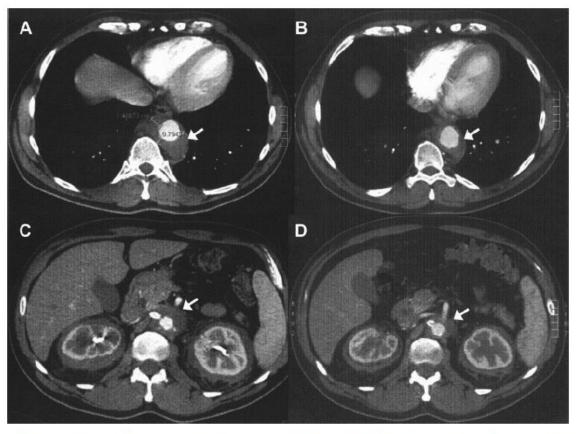


Ref.: Song et al., Pediatr Radiol, 2012



# Erdheim-Chester disease: Klinik (3)





**Figure 1.** Computed tomography scans of patient 2, showing sustained regression (50%) of "coated aorta" at the thoracic level (**A** and **B**) and at the abdominal level (**C** and **D**) after 43 months of treatment with interferon- $\alpha$ . Note the diminution of the perirenal infiltration.

Ref.: Haroche J. et al., Arthritis & Rheumatism, 2006: 54(10): 3330-3336



## **Erdheim-Chester disease:**



#### Table 2 Profile of the ECD patient

Age at onset	5th - 7th decade of life	Arnaud et al. [1]
Presenting symptoms	Diabetes insipidus, bone pain and exophthalmos	Veyssier-Belot [5]
Disease distribution	Skeleton: Long bones osteosclerosis (bone pain)	Dion et al. [30]
	Cranium & CNS:	Drier et al. [10]
	Pituitary defects (diabetes insipidus, panhypopituitirism)	
	Retro-orbital lesions (exophthalmos)	
	Cerebellar lesions (ataxia)	
	Cardiovascular:	Haroche et al. [54
	Pericardial infiltration / effusion	
	Periaortic sheathing ("coated aorta")	
	Myocardial infiltration / right atrial tumor	
	Pulmonary:	Arnaud et al. [26]
	Interstitial lung disease	
	Pleural effusion	
	Renal & Retroperitoneal:	Haroche et al. [2]
	Perirenal infiltration ("hairy kidney")	
	Post renal obstruction (hydronephrosis)	
	Renal artery stenosis (renovascular hypertension)	
	Cutaneous: Periorbital xanthelasmae	Veyssier-Belot [5]
Imaging	<sup>99rn</sup> Tc Bone Scintigraphy	Gotthardt et al. [76
	PET/CT	Arnaud et al. [77]

Ref.: Mazor R.D. et al., Orphanet J Rare Dis, 2013: 8: 137



# Erdheim-Chester disease: Therapie



- ✓ Chirurgische Resektion
- ✓ Strahlentherapie
- ✓ Steroide
- ✓ Chemotherapie (meinst unzureichende Wirkung)
- √ α-Interferon / Perinterferon α-2a
- ✓ Cladribin
- ✓ BRAF Inhibitoren



#### **Erdheim-Chester disease**



#### Take home Message:

- ECD ist eine non-LCH, die sich klinisch von der LCH kaum unterscheiden lässt, außer es bestehen
  - symmetrische Knochenläsionen an den unteren Extremitäten, die eine Osteosklerose aufweisen,
    - eine Retroperitoeale Fibrose und/oder
      - eine cardiale Beteiligung .





# Rosai-Dorfman Disease (RDD)

Sinus Histiocytosis with Massive Lymphadenopathy (SHML)



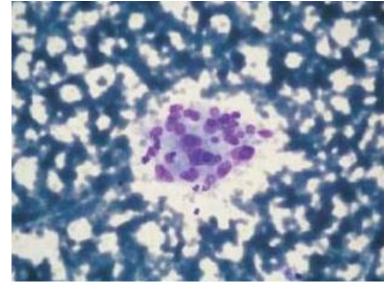


- Non-neoplastic, polyclonal, usually self-limited
- S100 positive macrophage
- Association with HHV6 and EBV
- 13 patients with lymphoma and SHML
   6 with lymphoma and SHML in same node
   Aberrant immune reaction?



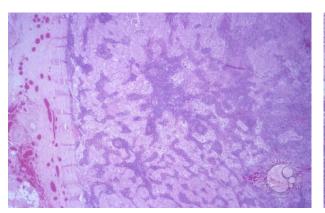


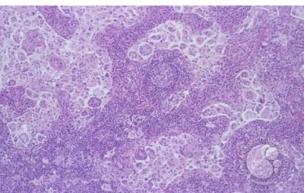


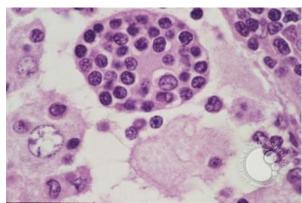


#### Source:

https://www.google.at/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi8j5OT4JLMAhXKvRoKHb1yBPAQjRwlBw&url=http%3A %2F%2Fwww.japi.org%2Fjune2007%2FCR-445.htm&psig=AFQjCNG0OKunIXozdMvZR\_Tu-iXdoi3Tzg&ust=1460881544799968







#### Source:





#### Klinik:

Nodale Erkrankung: 75%

Extranodale Erkrankung: 25%

### Häufigste ("typische" Form)

- □ Vergrößerte zervikale Lymphknoten
  - massiv
  - o indolent
  - beidseits
- □ Assoziierte Symptome:
  - Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
  - Leukozytose
  - Hohe Blutsenkung
  - Polyklonale Hypergammaglobulinämie





#### □ Extranodale Manifestationen (25-43%)

- Haut, Weichteilmassen, Knochen, CNS, Augen, Lunge
- o 22% Kopf-Hals-Bereich:
  - Nase und NNH, Obstruktion der oberen Luftwege, Speicheldrüsen
  - Isolierte CNS-Form (meningeale Lokalisation)





## Verlauf: Zwei häufige Muster:

- Isolierte Beteiligung der zervikalen LK: rasche LK-Vergrößerung und rasche Regredienz
- Multinodale bzw. Extranodale Beteiligung: chronischrezidivierender Verlauf über Jahre häufig

Mortalität: 5-11%, meistens, Patienten mit Autoimmunphänomenen





#### **Treatment:**

Indikation: Befall kritischer Organe bzw. drohende Komplikationen

- ZNS: (partielle) Resektion anstreben (meist möglich), stereotaktische Strahlentherapie
- Fieber mit plötzlich ↑LK => systemische Steroide meist ausreichend (Verlauf dieser Form meist günstig)
- Bei Kompression kritischer Strukturen => Resektion/Steroide
   ± Strahlentherapie
- Chemotherapie: widersprüchliche Erfahrung (MTX-hältige Kombinationen haben beste Wirksamkeit; MTX/6-MP wäre die Therapie erster Wahl)





#### Take home Message:

Für die Kliniker ist RDD eine klinische Diffrenzialdiagnose der Lymphadenopathien, ansosten kommen die Hinweise aus der Histologie.