



|                          |                |                |           |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>AWMF-Register Nr.</b> | <b>025/015</b> | <b>Klasse:</b> | <b>S1</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|

## Langerhanszell-Histiozytose (LCH) im Kindesalter

### 1. Basisinformation

Die Langerhanszell-Histiozytose (LCH) zeigt eine klonale Proliferation und Akkumulation von dendritischen Zellen (LCH Zellen) und weist Charakteristika sowohl von malignen als auch nicht-malignen Erkrankungen auf. Obwohl die Erkrankung prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten kann, wird sie überwiegend im Kindesalter diagnostiziert. Die Inzidenz wird auf 3-5 Fälle pro 1 Million Kinder geschätzt (1). Die Erkrankung kann generell jedes Organ bzw. jede Körperregion befallen, wobei die am häufigsten beteiligten Organe das Skelett (80% der Fälle), die Haut (33% der Fälle) und die Hypophyse (25 % der Fälle) sind. Andere häufig beteiligte Organe sind Leber, Milz, hämatopoetisches System und Lungen (jeweils 15%). Weiter werden auch Lymphknotenbeteiligung (5-10%) und Beteiligung des zentralen Nervensystems (außer Hypophyse) (2-4%) gesehen.

Je nach betroffenem Organ kann es zu unterschiedlichsten klinischen Erscheinungsbildern kommen: einige Patienten sind beschwerdefrei, und die Diagnose beruht auf einem Zufallsbefund, wie es manchmal bei isolierten Läsionen des Schädelknochens gesehen wird. Andere Patienten weisen Hautbefunde auf, die von isolierten Papeln bis zu einer generalisierten Dermatose reichen, und einige Patienten zeigen ein schweres Krankheitsbild bei Multiorganbefall. Neben einem selbstlimitierenden Verlauf kann es bei der LCH zu einem chronisch-rezidivierenden oder sogar einem rasch progredienten Verlauf mit eventuell tödlichem Ausgang kommen. Spätfolgen werden bei 30-40% der Patienten beobachtet, wobei ein rezidivierender Verlauf das Risiko für bleibende Folgen deutlich erhöht. Die unterschiedlichen Therapieansätze richten sich je nach Ausbreitung und Schweregrad der Erkrankung. Die Behandlung von Kindern mit LCH sollte nur von einem in der Erkrankung erfahrenen Arzt durchgeführt werden bzw. in enger Absprache mit dem zuständigen Referenzzentrum erfolgen.

### 2. Diagnose

Zur Diagnosesicherung ist die Biopsie mit histopathologischer bzw. immunhistochemischer Untersuchung von befallenem Gewebe unerlässlich. Die definitive Diagnose einer LCH beruht neben Charakteristika in der konventionellen Lichtmikroskopie auf dem immunhistochemischen Nachweis

von CD1a Antigen und Langerin (CD207) auf der Zelloberfläche. Da der immunhistochemische Nachweis von Langerin mit dem elektronenmikroskopischen Nachweis von Birbeck Granula korreliert, kann gemäß aktueller Richtlinien auf die Elektronenmikroskopie verzichtet werden (2-4). Die Diagnose der LCH sollte auf jeden Fall durch eine Referenzbefundung abgesichert werden. Falls eine Biopsie aufgrund der Lokalisation eine Gefährdung des Patienten darstellt (z.B. Läsion im Dens axis oder im Hypophysenstiel) oder mit der Gewinnung von zur Diagnose ausreichendem Material eher nicht zu rechnen ist (z.B. bei Vertebra plana), muss das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Allerdings sollte bei Verzicht auf die Biopsie eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung zum Ausschluss eventueller anderer Krankheitsbilder (z.B. Ewingsarkom, Osteosarkom) gesichert sein.

### *3. Klinische Evaluation*

#### *3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung*

Nach Diagnosesicherung sollte eine erweiterte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung erfolgen, die genaues Augenmerk unter anderem auf Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen, Hautausschläge und Schleimhautveränderungen, Otorrhoe, Fieber, Appetitlosigkeit, Durchfall, Gewichtsverlust oder mangelnde Gewichtszunahme, Wachstumsretardierung, Polydipsie, Polyurie, Dyspnoe und neurologische Auffälligkeiten legt.

#### *3.2. Laborchemische und radiologische Diagnostik*

Im Moment gibt es keinen aussagekräftigen biologischen Marker um die Krankheitsaktivität abschätzen zu können. Die Erfassung der Ausbreitung der Krankheit (Staging) erfolgt daher mittels laborchemischer und radiologischer Basisdiagnostik zum Diagnosezeitpunkt und bei eventueller Reaktivierung (Tabelle 1).

Neben der Basisdiagnostik können bei spezieller Indikation zusätzliche Untersuchungen notwendig sein (Tabelle 2).

| <b>Tabelle 1 Laborchemische und radiologische Diagnostik</b>                           |  |
|--|--|
| <b>► KOMPLETTES BLUTBILD</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Hämoglobin</li> <li>◆ Leukozyten und Differentialblutbild</li> <li>◆ Thrombozyten</li> </ul>  |
| <b>► KLINISCHE CHEMIE</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Gesamtprotein</li> <li>◆ Albumin</li> <li>◆ Bilirubin</li> <li>◆ ALT (GPT)</li> <li>◆ AST (GOT)</li> <li>◆ alkalische Phosphatase</li> <li>◆ <math>\gamma</math>GT</li> <li>◆ Kreatinin</li> <li>◆ Elektrolyte</li> </ul> |
| <b>► BLUTGERINNUNG</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ INR/PT</li> <li>◆ APTT/PTT</li> <li>◆ Fibrinogen</li> </ul>   |
| <b>► ABDOMEN SONOGRAPHIE</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Größe und Struktur von Leber und Milz</li> <li>◆ abdominelle Lymphknoten</li> </ul>   |
| <b>► THORAXRÖNTGEN</b>   |  |
| <b>► BEURTEILUNG SKELETT MITTELS BILDGEBENDER VERFAHREN (Z.B. RÖNTGENUNTERSUCHUNG)</b> | <sup>1,2</sup>   |

<sup>1</sup> Im Rahmen der radiologischen Basisdiagnostik sind prinzipiell Untersuchungen wie Skelett-Röntgen-Status, MRT, Tc- Knochenszintigraphie und PET-Scan möglich, haben jedoch unterschiedliche Aussagekraft sowie unterschiedliche Vor- und Nachteile. Von der Histiocyte Society wird derzeit noch die am besten validierte Methode des Röntgen-Skelett-Status empfohlen. Dieser sollte den Schädel (2 Ebenen), die langen Röhrenknochen (Humerus, Ulna und Radius, Femur, Tibia, und Fibula) beidseits, das Becken (Übersichtsaufnahme), die Wirbelsäule und Thoraxskelett enthalten, da dies die am häufigsten befallenen Regionen darstellen. Das Ganzkörper-MRT wird bereits von vielen Kliniken routinemäßig als Suchmethode von Läsionen bei der LCH verwendet, jedoch gibt es bisher keine prospektiv validierten Untersuchungen zu dieser Methode im Rahmen der LCH. Einer Reduktion der Strahlenbelastung stehen Kosten und Aufwand (bei vielen Kindern Narkosebelastung!) gegenüber (5). Aufgrund der im Vergleich zum Röntgen höheren Rate an falsch-negativen Befunden ist der routinemäßige Einsatz einer Knochenszintigraphie nicht zu empfehlen. Der PET-Scan ist nachweislich die sensibelste Methode zur Identifizierung von LCH-Läsionen und zur Verlaufsbeurteilung, hat aber eine deutlich höhere Strahlenbelastung als Methoden wie Röntgen oder MRT (6), ist nicht überall verfügbar, und ist mit hohen Kosten und Aufwand (bei kleinen Kindern Narkose notwendig) verbunden. In der derzeitigen internationalen LCH Studie werden jedoch nur die im MRT oder PET-CT nachgewiesenen Läsionen zur Stratifizierung des Patienten verwendet, die **auch röntgenologisch nachweisbar sind**.

<sup>2</sup> Zur Verlaufsbeurteilung sollte die Art der Bildgebung (z.B. Skelettröntgen) nicht geändert werden. Aufgrund der Strahlenbelastung sollte die Häufigkeit einer Röntgenuntersuchung und das Ausmaß der darzustellenden Region sorgfältig bedacht werden. Sofern möglich sollte die Röntgenuntersuchung auf die initial betroffene Region beschränkt werden. Eine routinemäßige Kontrolle von klinisch asymptomatischen Läsionen 4-6 Wochen nach der initialen Untersuchung ist nicht erforderlich. Heilungszeichen sind im Röntgenbild meistens erst nach 3-4 Monaten sichtbar. Die Nachkontrollen von Knochenläsionen sollten bis zur definitiven Heilung erfolgen (dabei ist zu bedenken, dass nach chirurgischen Eingriffen bleibende Defekte entstehen können).

**Tabelle 2** *Spezielle klinische Szenarien und Empfehlungen für zusätzliche Untersuchungen*

|   |
|---|
| <p>▶ <b>ABKLÄRUNG BETREFFEND POLYURIE UND POLYDIPSIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Spezifisches Gewicht und Osmolarität im Morgenurin</li> <li>◆ Elektrolyte (Blut)</li> <li>◆ falls möglich: Durstversuch</li> <li>◆ MRT Schädel (Details siehe 3.4.)</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>ANÄMIE, LEUKOPENIE, THROMBOZYTOPENIE – KOMBINIERT ODER ISOLIERT OHNE EINDEUTIGE URSACHE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ jegliche andere Ursache für eine Anämie oder Thrombozytopenie muss gemäß allgemeingültigen diagnostischen Richtlinien ausgeschlossen werden. Kann keine andere Ursache gefunden werden, wird die Anämie/Thrombozytopenie als LCH assoziiert gewertet.</li> <li>◆ Knochenmarkspunktion und –stanze um Differentialdiagnosen auszuschließen<sup>1</sup></li> <li>◆ Blutgerinnung inklusive Fibrinogen, Triglyceride und Ferritin um die Makrophagenaktivierung beurteilen und ein hämophagozytisches Syndrom ausschließen zu können.<sup>2</sup></li> </ul>  |
| <p>▶ <b>HEPATOPATHIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ im Falle einer Hepatopathie (Leberenzyme &gt; 5-fach / Bilirubin &gt; 5-fach des Normwertes) Aufsuchen eines Hepatologen bzw. Andenken eines Leber-MRTs und/oder einer retrograden Cholangiographie</li> <li>◆ eine Leberbiopsie ist nur bei klinisch ausgeprägter Hepatopathie zu empfehlen; das Ergebnis kann weitere Therapieentscheidungen beeinflussen (Differentialdiagnose zwischen aktiver Leberbeteiligung und sklerosierender Cholangitis)</li> </ul>   |
| <p>▶ <b>LUNGENBETEILIGUNG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Bei pathologischem Thoraxröntgen oder Symptomen/Hinweisen auf eine Lungenbeteiligung, oder bei Lungenveränderungen welche nicht typisch für die LCH sind bzw. bei Verdacht auf eine atypische Infektion:</li> <li>◆ Bei isolierter Lungen-LCH high resolution Lungen Computertomographie (HR-CT) oder vorzugsweise niedrig-Dosis multi-detector HR-CT; Zysten und Knötchen sind die einzigen für die LCH typischen Veränderungen. Bei Kindern mit MS-LCH (siehe 4.2.) ist ein niedrig-Dosis CT ausreichend um das Ausmaß des Lungenbefalls zu erfassen.</li> <li>◆ Lungenfunktionstest (bei entsprechendem Alter)</li> <li>◆ bronchoalveoläre Lavage (BAL): über 5 % CD1a + Zellen im BAL Sekret sichern die Diagnose einer LCH bei einem Nichtraucher.</li> <li>◆ Lungenbiopsie (sofern BAL nicht aufschlussreich)</li> </ul> |
| <p>▶ <b>VERDACHT AUF KRANIOFAZIALE LÄSIONEN (INKLUSIVE MAXILLA UND MANDIBULA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ MRT Schädel (siehe 3.4.) inklusive Gehirn, Hypophysen-Hypothalamus-Region und aller kraniofazialen Knochen (Knochenläsionen müssen durch Röntgenuntersuchung verifiziert werden). Falls kein MRT verfügbar, wird ein CT der befallenen knöchernen Strukturen inklusive der Schädelbasis empfohlen.</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>WIRBELKÖRPERBEFALL (AUCH WENN NUR VERMUTET)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ MRT der Wirbelsäule um eine Rückenmarkskompression und/oder eventuelle Weichteilkomponenten auszuschließen</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>OPHTHALMOLOGISCHE ODER NEUROLOGISCHE PROBLEME</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ MRT Schädel (siehe 3.4.)</li> <li>◆ neurologischer Status</li> <li>◆ neuropsychologische Abklärung</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>VERDACHT AUF ENDOKRINOLOGISCHE PROBLEME</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ z.B. bei Kleinwuchs, Wachstumsstillstand, hypothalamischen Ausfälle, vorzeitiger oder verzögerter Pubertät</li> <li>◆ endokrinologische Abklärung (inklusive Funktionstests des Hypophysenvorderlappens und der Schilddrüse)</li> <li>◆ MRT Schädel (siehe 3.4.)</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>HÖRBEINTRÄCHTIGUNG / BETEILIGUNG DES MASTOIDS BZW. DES INNENOHRS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Hörtest</li> <li>◆ MRT Schädel (siehe 3.4.) oder HR-CT des Os temporale</li> </ul>  |
| <p>▶ <b>UNERKLÄRBARE CHRONISCHE DIARRHOE, GEDEIHNSTÖRUNG, HINWEIS AUF MALABSORPTION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Endoskopie</li> <li>◆ Biopsie</li> </ul>   |

<sup>1</sup> Referenzen (7, 8)<sup>2</sup> Referenzen (9, 10)

### 3.3. Definition der Organbeteiligung

Zur Erfassung des Ausmaßes der Erkrankung und der Organbeteiligung sind klinische, biologische und radiologische Kriterien definiert worden (Tabelle 3).

In (Therapie-) Studien konnte gezeigt werden, dass eine Beteiligung des hämatopoetischen Systems (Zytopenie im peripheren Blutbild), der Milz (Vergrößerung) oder der Leber (Vergrößerung, bioptisch nachgewiesene LCH oder Funktionsstörung) mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Daher werden diese Organe als *Risikoorgane* definiert (11-13). Eine Beteiligung der Lunge wird im Rahmen der internationalen LCH Studien nicht mehr als Risikoorganbefall definiert (Tabelle 3) (14).

Läsionen, die für einen operativen Eingriff nur schwer oder nicht zugänglich sind oder eine vitale Bedrohung darstellen (z.B. Dens axis, Wirbelkörper mit intraspinaler Weichteilprozess) oder die bekanntermaßen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Diabetes insipidus einhergehen (kraniofaziale Knochen), werden als „*special sites*“ klassifiziert und mit einer systemischen Therapie behandelt (15-17) (Tabelle 3).

| Tabelle 3        | <i>Kriterien der Organbeteiligung bei LCH</i>   |                               |
|------------------|---|-------------------------------|
| Organbeteiligung | Kriterien   | Special Risiko-<br>site organ |
| ▶ <b>KNOCHEN</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Knochenbeteiligung im Allgemeinen:</b> Alle radiologisch dokumentierten Läsionen, welche nicht unten gelistet sind (nach Sicherung der Diagnose an der am besten zugänglichen Stelle)</li> </ul>  |                               |
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Kraniofaziale Knochenbeteiligung:</b> Läsionen im Bereich der Orbita, des Os temporale, des Mastoide, des Os sphenoidale, des Os zygomaticum, des Os ethmoidale, der Maxilla, der Nasennebenhöhlen, der Schädelgrube; mit intracranialer Weichteilkomponente.</li> </ul>  | ✘                             |
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Beteiligung der Wirbelkörper <u>ohne</u></b> Weichteilkomponente (d.h. Vertebra plana wird nicht als “special site” Läsion gezählt)</li> </ul>  |                               |
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Beteiligung der Wirbelkörper <u>mit</u></b> intraspinaler Weichteilkomponente oder Läsionen im Bereich des Dens axis</li> </ul> <p>Abnormalitäten am Tc-Knochen-Scan oder Signalalterationen am MRT ohne entsprechende Symptome oder entsprechende Veränderungen am Nativröntgen werden nicht als Läsionen gewertet</p> | ✘                             |
| ▶ <b>HAUT</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ histologisch als LCH gesicherte Exantheme</li> </ul> <p><b>oder</b> Läsionen (erythematöse und verkrustete Makula, Papeln oder Knötchen mit oder ohne Ulzerationen, Petechien, oder seborrhoische Effloreszenzen), die mit der ursprünglichen Diagnose (Histologie aus einer anderen Körperregion) vereinbar sind.</p>     |                               |

| Tabelle 3                        |  | Kriterien der Organbeteiligung bei LCH |              |
|----------------------------------|--|--|--------------|
| Beteiligung                      | Kriterien  | Special site                           | Risiko-Organ |
| ▶ <b>HÄMATOPOETISCHES SYSTEM</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ beide der unten genannten Kriterien müssen erfüllt sein:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin &lt; 10 g/dl (nicht durch eine andere Ursache, wie z.B. Eisenmangel, erklärbar)</li> <li>- Thrombozytopenie mit Thrombozyten &lt; 100 000 /mm<sup>3</sup></li> </ul> </li> </ul>   |  | ✘            |
| ▶ <b>MILZ</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ tastbar &gt; 2cm unter dem Rippenbogen (Medioclavicularlinie), mittels Ultraschall verifiziert</li> </ul>   |  | ✘            |
| ▶ <b>LEBER</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ &gt; 3 cm unter dem Rippenbogen (Medioclavicularlinie), mittels Ultraschall verifiziert</li> </ul> <p><b>oder</b> Leberfunktionsstörung (Hyperbilirubinämie (3-fach &gt; Normwert), Hypoalbuminämie (&lt; 30 g/dl), <math>\gamma</math>GT erhöht (2-fach &gt; Normwert), ALT- AST 3-fach &gt; Normwert, Aszites, Ödeme.</p> <p><b>oder</b> intrahepatische noduläre Herde/Läsionen (bei sonst unauffälliger Leber/Leberfunktion histologische Sicherung notwendig)</p> <p>Es kann sich auch eine Kombination aus oben beschriebenen Kriterien zeigen.</p> |  | ✘            |
| ▶ <b>LUNGE</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Typische computertomographische Bildgebung (Knötchen und Zysten)</li> <li>◆ Jegliche atypische Lungenveränderungen erfordert eine Verifizierung mittels BAL oder Biopsie um als LCH-Beteiligung zugeordnet werden zu können</li> </ul>  |  |              |
| ▶ <b>SCHLEIMHÄUTE</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ enorale Beteiligung mit Läsionen an Mundschleimhaut/hartem Gaumen</li> <li>◆ gastrointestinale Beteiligung mit endoskopisch sichtbaren und biotisch gesicherten Läsionen</li> <li>◆ genitale oder anale Läsionen</li> </ul>   |  |              |
| ▶ <b>AUGEN</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ orbitale Beteiligung mit Proptose und Exophthalmus</li> </ul>   | ✘                                      |              |
| ▶ <b>OHREN</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Beteiligung des Hörorgans mit Otitis externa, Otitis media oder Otorrhoe</li> </ul>   | ✘                                      |              |
| ▶ <b>HYPOPHYSE</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ jegliche hypophysäre Hormonausfälle (bei Ausschluss anderer Ursachen)</li> </ul> <p><b>oder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Raumforderung im Bereich der Hypophysen-Hypothalamusregion (bei Ausschluss anderer Ursachen)</li> </ul>  |  |              |
| ▶ <b>ZNS</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <b>Tumorös:</b> jegliche intrazerebrale Raumforderungen (Gehirn und Meningen)</li> <li>◆ <b>Neurodegeneration mittels MRT dokumentiert:</b> charakteristische MRT Veränderungen (18)<sup>1</sup>: Signalabnormitäten im Bereich des Nucleus dentatus, dem Cerebellum oder Anzeichen einer cerebralen Atrophie welche nicht corticosteroidbedingt erklärbar sind.</li> </ul>   | ✘                                      | ✘            |

| <b>Organbeteiligung</b> | <b>Kriterien</b>  | <b>Special Risiko-<br/>site organ</b> |
|-------------------------|---|---------------------------------------|
|                         | ♦ <b>Klinische Neurodegeneration:</b> Klinisch neurologische Auffälligkeiten (z.B. cerebelläre Auffälligkeiten oder Lernschwierigkeiten) welche mit den MRT Veränderungen kompatibel sind | <b>×</b>                              |

<sup>1</sup> Der Terminus „radiologische Neurodegeneration“ wurde definiert, um ein bestimmtes Muster an Veränderungen im MRT zu beschreiben.

### 3.4. Qualitätsanforderungen beim kranialem MRT bei Patienten mit LCH

Bei der MRT Untersuchung sollte das gesamte Gehirn, die Hypophysen-Hypothalamus-Region und alle kraniofazialen Knochen erfasst werden. Es sollte das eventuelle Vorhandensein von neurodegenerativen Erscheinungen und/oder Tumoren bzw. meningealen Läsionen ausgeschlossen werden. Daher sind sowohl folgende Untersuchungssequenzen als auch der Gebrauch eines intravenösen Kontrastmittels obligat:

- o Axiale T2 gewichtete Schnitte des gesamten Gehirns mit 5 mm oder 4 mm (kleine Kinder)
- o Dünne nativ T1 gewichtete coronale und sagittale Schnitte mit Fokus auf die Hypophysenregion ( $\leq 3$  mm)
- o Axiale T1 gewichtete und FLAIR Schnitte des gesamten Gehirns (keine Ausnahme)

Nach Injektion des Kontrastmittels:

- o MRT Untersuchung gemäß den Ergebnissen der ersten Untersuchungen (T1 gewichtete Schnitte):
  - dünne sagittale Schnitte der Hypophysenregion (2 mm)
  - axiale und sagittale Schnitte des Gehirns oder MPRage. Eine Ebene mit FAT SAT.
- o Zusätzliche Sequenzen je nach Indikation.

Je nach Befall und Therapieansprechen sollten die MRT Kontrollen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, wobei die Schichtführung nicht verändert werden sollte.

## 4. Stratifizierung

In internationalen Studien wurde folgende Stratifizierung der Patienten mit LCH etabliert:

#### 4.1. Monosystemische LCH (Single System LCH; SS-LCH)

Ein Organ/System befallen (uni- oder multifokal):

- ▶ Knochen: unifokal („single bone“) oder multifokal (> 1 Knochen)
- ▶ Haut
- ▶ Lymphknoten (jedoch nicht der drainierende Lymphknoten einer anderen LCH Läsion)
- ▶ Lungen
- ▶ Hypophysen-Hypothalamus-Region / zentrales Nervensystem
- ▶ andere (z.B. Schilddrüse, Thymus)

Für Definitionen bezüglich Organbeteiligung siehe 3.3.

#### 4.2. Multisystemische LCH (multi-system LCH; MS-LCH)

Zwei oder mehrere Organe/Systeme befallen:

- ▶ mit Beteiligung von „Risikoorganen“ (hämatopoetisches System, Milz und/oder Leber)
- ▶ ohne Beteiligung von „Risikoorganen“

#### 4.3. Differentialdiagnose

Da andere Erkrankungen ähnliche Symptome bieten können, kann die Diagnosestellung der LCH oft schwierig sein. Mögliche Differentialdiagnosen sind in Tabelle 4 genannt.

Tabelle 4: Mögliche Differentialdiagnosen zur LCH je nach betroffenem Organ/System

**Tabelle 4 Differentialdiagnosen bei LCH Manifestationen (Auswahl)**

| <b>Manifestation</b>  | <b>Mögliche Differentialdiagnose</b>  |
|---|---|
|   | <b>► HAUT</b>   |
| ◆ Vesikel und Bullae (v.a. frühe Kindheit)  | - toxisches Erythem<br>- Herpes simplex<br>- Varicellen   |
| ◆ Dermatitis (am häufigsten Kopfhaut, Windelbereich, Axilla – auch bei älteren Kindern) | - seborrhoische Dermatitis (Ekzem; meist ohne Petechien und Verkrustungen)  |
| ◆ (Umschriebene) noduläre Läsionen  | - Mastozytose<br>- juveniles Xanthogranulom<br>- Morbus Hashimoto-Pritzker<br>- Neuroblastom<br>- Säuglingsleukämie, einige AML Formen  |
| ◆ Juckreiz (häufig)   | - Scabies   |
|   | <b>► KNOCHEN</b>  |
| ◆ Vertebra plana  | - septische Osteomyelitis<br>- chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis<br>- aneurysmatische Knochenzyste<br>- juveniles Xanthogranulom<br>- Riesenzell-Tumor<br>- Maligne Knochentumore (Ewing Sarkom, Osteosarkom)<br>- Leukämie, Lymphom |
| ◆ Os temporale  | - chronische Otitis media<br>- Mastoiditis<br>- Cholesteatom<br>- Weichteilsarkom   |
| ◆ Orbita  | - akutes Infektionsgeschehen (präseptale Cellulitis)<br>- Dermoidzyste<br>- Rhabdomyosarkom<br>- Neuroblastom<br>- Erdheim-Chester Erkrankung (siehe <a href="http://www.histio.net">www.histio.net</a> )<br>- entzündlicher Pseudotumor              |
| ◆ osteolytische Läsionen an den langen Röhrenknochen                                    | - Septische Osteomyelitis<br>- chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis<br>- aneurysmatische Knochenzyste<br>- Knochen Angiomatose (Gorham-Stout-Syndrom)<br>- fibröse Dysplasie<br>- Osteosarkom<br>- Ewing Sarkom                         |
|   | <b>► LUNGE</b>  |
| ◆ systemische Symptome und pulmonale Knoten/Kavernen                                    | - Pneumocystis carinii Infektion<br>- Mycobacteriose oder andere pulmonale Infektionen<br>- Sarkoidose<br>- septische Emboli  |

| <b>Tabelle 4 Differentialdiagnosen bei LCH Manifestationen (Auswahl)</b>  |  |
|---|--|
| <b>Manifestation</b>  | <b>Mögliche Differentialdiagnose</b>   |
| <b>► LEBERBETEILIGUNG</b>   |  |
| ◆ Ikterus mit Erhöhung des direkten Bilirubins, Hypoalbuminämie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- chronisch destruierende Cholangitis</li> <li>- metabolische Erkrankungen</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- Gallengang obstruierender Tumor</li> <li>- angeborene Bilirubin Konjugationsstörung</li> <li>- toxische Ursache (Reye Syndrom)</li> <li>- chronische entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>- neonatale Haemochromatose</li> </ul> |
| <b>► ZNS: SUPRASSELLÄRE LÄSIONEN</b>  |  |
| ◆ Läsion auf das Infundibulum beschränkt  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keimzelltumor, lymphozytäre Hypophysitis</li> </ul>   |
| ◆ Supraselläre Zyste mit Verkalkung (CT, T2*)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kraniopharyngeom</li> </ul>   |
| ◆ Suprasellärer solider Tumor<br>(hypointens in der T2 gewichteten MRT und hyperdens im CT (durch Hyperzellularität))<br>(hyperintens in der T2 gewichteten MRT und hypodens im CT) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keimzelltumor</li> <li>- Opticustumoren oder hypothalamische Tumoren</li> </ul>   |

## 5. Behandlung

Das mögliche Vorgehen bei Kindern mit LCH richtet sich unter anderem danach, ob ein oder mehrere Organsysteme (z.B. Haut, Knochen, Leber, Milz etc) befallen sind. Beim Knochenbefall muss zwischen einer singulären Läsion (unifokal) und einem multiplen Knochenbefall (multifokal) unterschieden werden, wobei auch die Lokalisation eines Knochenbefalls mit in die Bewertung eingeht (z.B. kraniofaziale Knochenbeteiligung, Beteiligung gewichtstragender Knochen, Größe der Läsion etc). Zudem muss unterschieden werden, ob es sich um eine Erstmanifestation oder ein Rezidiv der LCH handelt. In Abhängigkeit der genannten Kriterien sind prinzipiell folgende Vorgehensweisen möglich:

- „Watch-and-wait“ Strategie
- Lokalthherapie
- Systemische Therapie

Aufgrund beobachteter Spätschäden kann die Strahlentherapie im Allgemeinen nicht länger als geeignete Therapiemaßnahme empfohlen werden.

### 5.1.1. „Watch-and-wait“ Strategie

Bei der „watch-and-wait“-Strategie sollten engmaschige Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um einen möglichen lokalen Progress als auch einen Progress in eine multisystemische Erkrankung möglichst früh zu erkennen, was insbesondere bei sehr jungen Patienten wichtig ist.

### 5.1.2. Lokalthherapie

Sowohl bei Patienten mit isoliertem Hautbefall als auch bei Patienten mit unifokalem Knochenbefall ohne weitere Systembeteiligung kann eine Lokalthherapie diskutiert werden (siehe jeweils Kapitel 5.2.1.1. und 5.2.1.2.1.). Bei Patienten, bei denen lediglich eine lokaltherapeutische Strategie zum Einsatz kommt sollten wie die Patienten mit „watch-and-wait“ Strategie engmaschige verlaufskontrolliert werden, um einen lokalen Progress als auch den Progress in eine multisystemische Erkrankung möglichst früh zu erkennen.

### 5.1.3. Systemischen Therapie

Hinsichtlich der systemischen Therapie haben die von der internationalen Fachgesellschaft (Histiocyte Society) initiierten Therapiestudien unter anderem folgende Ergebnisse erbracht (11-13):

- Die Standardtherapie basiert auf Steroiden und Vinblastin (VBL).
- Das klinische Ansprechen nach den ersten 6 Wochen ist ein prognostischer Parameter.

- Eine Verlängerung der Therapiedauer von 6 auf 12 Monate reduziert das Risiko eines Rezidivs.

#### 5.1.3.1. Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der LCH basiert auf den beiden Medikamenten Vinblastin (VBL) und Prednison. Nach 6 Wochen der Behandlung wird das Therapieansprechen evaluiert. Bei nur partiellem Therapieansprechen und insbesondere bei weiterbestehendem Risikoorganbefall wird im Allgemeinen eine Reinduktion mit VBL und Prednison für weitere 6 Wochen empfohlen. Nach 6-12 Wochen Induktionstherapie schließt sich eine Erhaltungstherapie mit 3-wöchigen VBL/Prednison Pulsen bis zu einer Gesamtdauer von 12 Monaten (inklusive die Induktionstherapie) an. Die optimale Dauer der Erhaltungstherapie als auch die optimale Intensität der Erhaltungstherapie wird in derzeitigen Studien prospektiv evaluiert.

Bei fehlendem Therapieansprechen oder gar Progress in Risikoorganen zur Woche 6 ist vor allem bei Patienten mit Befall des hämatopoetischen Systems oder mit Leberbefall eine frühe Therapieumstellung auf eine „Salvage“ Therapie zu erwägen (siehe 5.1.3.2.).

#### 5.1.3.2. „Salvage“ Therapie

Fehlendes Therapieansprechen bei Patienten mit Beteiligung des hämatopoetischen Systems und/oder Leberbeteiligung ist selten, kann aber zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (13, 19). Diese Patienten sollten in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden. Mögliche Therapieoptionen (obgleich wenig evidenzbasiert) umfassen Chemotherapeutika wie Clofarabin (20), eine Kombination aus 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) und Cytarabin Ara-C (21-23) und/oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (24, 25). Durch die Charakterisierung von aktivierenden BRAF oder MAP2K1 könnten jedoch zielgerichtete Medikamente („targeted therapy“) zu einem vielversprechenden Therapieansatz werden, wobei hier erst relativ wenig Erfahrung vorliegt (26-28). Eine Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Referenzzentrum wird dringend empfohlen.

### 5.2. Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Single-System und Multi-System LCH

#### 5.2.1. Single System (SS)-LCH

##### 5.2.1.1. SS-Hautbefall

Ein auf die Haut begrenzter Befall der LCH wird typischerweise im Neugeborenen- und Kleinkindesalter beobachtet. Aufgrund der hohen Spontanheilung kann in aller Regel eine abwartende Haltung eingenommen werden. Allerdings müssen bei der „watch-and-wait“-Strategie oder auch bei lokaler Therapie engmaschige Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um einen Progress in eine multisystemische Erkrankung möglichst früh zu erkennen.

Bei SS-LCH mit Hautbefall kann in schweren Fällen auch eine lokale topische Therapie z.B. mit Caryolysine (Nitrogen mustard, Mustargen) in Form einer 20% Lösung empfohlen werden. Die Anwendung sollte jedoch nur durch erfahrenes Personal erfolgen (29, 30). Die Wirkung lokaler Steroide konnte bisher nicht bewiesen werden, zumal, die Diagnose LCH meist erst nach erfolgloser lokaler Therapie gestellt wird.

#### 5.2.1.2. SS-Knochenbefall

##### 5.2.1.2.1. SS-Knochenbefall mit unifokaler Lokalisation

Bei SS-LCH mit unifokalem Knochenbefall (außer „special site“ – siehe 5.2.1.2.2. sowie sehr großen oder ungünstig lokalisierten Läsionen – siehe 5.2.1.2.3.) ist nach Diagnosesicherung meistens eine Verlaufsbeurteilung („watch-and-wait“) in regelmäßigen Abständen ausreichend, da die Biopsie als eine lokale Behandlung zu sehen ist. Eine komplette oder weiträumige Resektion der Läsion wird nicht empfohlen, da sie den Knochendefekt vergrößert, den Heilungsprozess verzögern und so einen dauerhaften Knochendefekt verursachen kann. Um den Heilungsprozess zu beschleunigen, gibt es die Möglichkeit im Zuge der Biopsie Steroide intraläsional zu applizieren (je nach Größe z.B. 40–160 mg Depot-Methylprednisolon). Randomisierte Studien hierzu fehlen jedoch.

##### 5.2.1.2.2. SS-Knochenbefall mit unifokaler Lokalisation: „special site“ Läsionen

Zu den “special sites” werden kraniofaziale Knochen (z.B. Orbita, Os temporale, Mastoid, Os sphenoidale, Os zygomaticum, Os ethmoidale, die Maxilla sowie die paranasalen Nebenhöhlen) gezählt, unabhängig ob sich die Läsionen der LCH intrakraniell ausdehnen oder nicht. Bei Befall der „special sites“ wird eine systemische Therapie empfohlen, da hier ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes insipidus oder für eine neurodegenerative LCH besteht.

##### 5.2.1.2.3. SS-Knochenbefall mit unifokaler Lokalisation: sehr große oder ungünstig lokalisierte Läsionen

Bei einem unifokalen Knochenbefall ohne weitere Beteiligung anderer Systeme kann eine systemische Therapie indiziert sein, insbesondere wenn sehr große Läsionen oder Läsionen an gewichtstragenden Knochen bestehen, oder wenn die Läsionen benachbarte Strukturen (z.B. Rückenmark) gefährden. Die Indikation zu einer systemischen Therapie obliegt dem behandelnden Arzt, sollte aber auf jedem Fall vor einer geplanten Operation mit den Kollegen der Orthopädie/Chirurgie/Neurochirurgie besprochen werden.

#### 5.2.1.2.4. SS-Knochenfall mit multiplen Läsionen („multifocal bone“)

Bei der Diagnose von multiplen Knochenläsionen ist im Allgemeinen eine systemische Therapie indiziert. Nach Möglichkeit sollte der Patient in laufende Register oder prospektive Studien eingeschlossen werden.

#### 5.2.1.2.5. SS-LCH Lungenbefall

Im Falle einer isolierten pulmonalen LCH, die überwiegend im Jugendalter und bei Erwachsenen diagnostiziert wird, ist eine systemische Therapie nicht in jedem Fall indiziert. Als erste Maßnahme ist eine strenge Rauchabstinenz anzustreben, da eine Assoziation dieser Krankheitsform mit Rauchen als eindeutig belegt gilt. Bei einzelnen Patienten kann ein schwerer pulmonaler Befall jedoch auch zu erheblichen klinischen Problemen wie respiratorische Insuffizienz, Pneumothorax und Cor pulmonale führen, weswegen in diesen Fällen eine konsequente Therapie und eventuell auch ein Konzept für eine lang anhaltende Dauertherapie erforderlich sind.

#### 5.2.2. Multisystem (MS) Befall der LCH

Die MS-LCH mit oder ohne Beteiligung von Risikoorganen stellt eine Indikation für eine systemische Therapie dar. Nach Möglichkeit sollte der Patient in laufende Register oder prospektive Studien eingeschlossen werden.

#### 5.2.3. Rezidiv der LCH

Prospektive Studien zur Therapie der LCH-Rezidive werden derzeit durchgeführt. Daher basieren alle gegenwärtigen Therapieempfehlungen auf Erfahrungen aus der klinischen Praxis und Expertenmeinungen. Die therapeutische Entscheidung hängt vom Befall zum Zeitpunkt des Rezidivs ab.

Bei der SS-LCH basiert die Entscheidung über die geeignete Behandlungsstrategie auf den gleichen Kriterien wie bei Ersterkrankung (siehe 5.2.1.2.1 – 5.2.1.2.5.). Falls es zu einem multisystemischen Rezidiv nach abgeschlossener Erstlinientherapie kommt, kann eine Re-Induktion mit VBL + Steroiden wieder erfolgreich eingesetzt werden. Hier wird jeweils wie auch bei Therapieversagen oder bei einem Rezidiv unter laufender Therapie eine Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Referenzzentrum empfohlen.

## 6. Spätfolgen

Zwar verläuft die LCH oft komplikationslos, aber es kann auch zu bleibenden Schäden in verschiedenen Organen kommen. Einige der Probleme können schon vor bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden sein, andere treten erst Jahre danach auf. Deshalb ist eine strukturierte Nachsorge der Patienten bis in das Erwachsenenalter wichtig (Tabelle 5). Am häufigsten treten Hormonausfälle, Hörschäden und orthopädische Probleme auf, während neurokognitive, Lungen- und Leberprobleme wesentlich seltener sind. Bei chronischen Organschäden sollten die jeweiligen Spezialisten kontaktiert werden.

### 6.1. Diabetes insipidus

Mit einer Inzidenz zwischen 15 und 50 % der Fälle ist der Diabetes insipidus (DI) die am häufigsten beobachtete Endokrinopathie bei der LCH. Typische MRT-Befunde sind: fehlendes hyperintenses Signal der Neurohypophyse in den sagittalen T1W Bildern, Hypophysenstielverdickung bzw. hypothalamische Raumforderung. Der DI kann vor, bei oder nach LCH-Diagnosestellung manifest werden und ist in der Regel irreversibel. Eine genaue Anamnese im Hinblick auf Polydipsie und Polyurie auch Jahre nach Diagnosestellung ist wichtig.

### 6.2. Hormonausfälle der Adenohypophyse und der Schilddrüse

Der Wachstumshormonmangel zählt zu den häufigsten Hormonausfällen (bis 10 % der Fälle) des Hypophysenvorderlappens. Es kann jedoch auch zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung, selten auch zu einem Panhypopituitarismus kommen. Eine Unterfunktion der Schilddrüse bei LCH kann sowohl als Folge des TSH-Ausfalls, als auch durch den direkten Befall der Schilddrüse entstehen. In der Nachsorge sind daher regelmäßige Wachstums- und Gewichtskontrollen inklusive Dokumentation in den Perzentilenkurven sowie eine Erhebung des Entwicklungsstatus (bzw. Pubertätsstatus) von entscheidender Bedeutung für die Erkennung und rechtzeitige Behandlung der Ausfälle.

### 6.3. Orthopädische Probleme

Während Läsionen im Bereich des Schädelknochens und der Röhrenknochen der Extremitäten meist ohne Folgen heilen, kann es bei Wirbelkörperläsionen zum Auftreten einer Skoliose / Kyphose kommen. Gemeinsam mit Orthopäden und Physiotherapeuten sollte die Notwendigkeit von Präventivmaßnahmen überlegt werden (z.B. orthopädisches Korsett, Halskrause, Physiotherapie/Heilgymnastik zur Stärkung der Rückenmuskulatur). Bei Befall der Gesichtsknochen kann es im Wachstum zu Asymmetrien kommen, sodass ein rekonstruktiver Eingriff notwendig werden kann.

#### *6.4. Gehör*

Bei Patienten mit Beteiligung des Mittel- oder Innenohres und/oder des Os temporale sollten regelmäßig Hörtests bis zu definitiver Heilung der Läsion durchgeführt werden. Die Früherkennung erlaubt den rechtzeitigen Einsatz von Hilfsmitteln und kann eine mögliche Verschlechterung des Befundes verhindern.

#### *6.5. Mundschleimhaut und Gebiss/Kiefer*

Patienten mit Befall des Kiefers und des Zahnfleisches müssen sorgfältig im Hinblick auf die Zahnentwicklung beobachtet werden. Es könnte ein späterer kieferchirurgischer Eingriff notwendig werden.

#### *6.6. Neurologische Probleme*

Patienten mit MS-LCH weisen ein höheres Risiko für die Entwicklung neurologischer Spätschäden wie cerebelläre Ataxie, Dysarthrie oder Lernschwierigkeiten auf. Deshalb sollten diese Patienten regelmäßig neurologisch mittels standardisierten Testinstrumente (wie z.B. ICARS und EDSS) nachuntersucht werden (31-34). Zur Erfassung von subklinischen Veränderungen wird auch die regelmäßige Durchführung bildgebender Verfahren (MRT) empfohlen.

#### *6.7. Lunge*

Bei Patienten mit Lungenbefall sollten regelmäßige Lungenfunktionstests, ggf. auch Verlaufskontrollen mittels Thoraxröntgen und HR-CTs durchgeführt werden.

Die Gefahren des Nikotinabusus sollten erläutert und auf eine strenge Nikotinabstinenz hingewiesen werden.

#### *6.8. Leber*

Eine Beteiligung der Leber ist selten. Nur bei Patienten mit Zeichen einer Hepatopathie sollten weitere Untersuchungen (Ultraschall, MRT, Cholangiographie) überlegt werden.

#### *6.9. LCH in Verbindung mit anderen Malignomen*

Eine mögliche Assoziation von LCH und anderen Malignomen sollte bei den klinischen Verlaufskontrollen berücksichtigt werden (35). Bei entsprechendem klinischem Verdacht auf ein Malignom muss deswegen eine weitergehende Abklärung eingeleitet werden.

**Tabelle 5: Nachuntersuchungen nach Therapieende bei Kindern mit LCH**

| Patientengruppe/<br>Indikation  | Risiko spezifischer<br>Komplikationen durch<br>Dauerschäden durch die<br>LCH oder durch<br>Spätfolgen der Therapie | Untersuchung*  | Intervall nach<br>Therapieende*  |
|---|--|--|--|
| Alle Patienten  |  | Frage nach<br>Polyurie/Polydipsie  | Jede Vorstellung   |
|   |  | Klinischer Status, Größe,<br>Gewicht, Pubertätsstatus                                    | 1.Jahr: alle 3 Monate;<br>Dann alle 6 Monate bis<br>Ende 5. Jahr; danach<br>jährlich               |
| Behandlung mit<br>Medikamenten, die das<br>Risiko für eine Leukämie<br>erhöhen                        | Leukämie   | Blutbild und<br>Differentialblutbild   | Jährlich   |
| Leberbeteiligung der LCH<br>(insbesondere Cholestase)<br>am Ende der Therapie                         | Sklerosierende Cholangitis   | Leberwerte (GPT, gamma-<br>GT, Bilirubin, alk.<br>Phosphatase); Sonographie<br>der Leber | 1.Jahr: alle 3 Monate;<br>dann alle 6 Monate bis<br>Ende 5. Jahr; danach<br>jährlich               |
| Persistierende klinische<br>oder radiologische<br>Auffälligkeiten der Lunge<br>bei Therapieende       | Zystischer/fibrotischer<br>Umbau der Lunge,<br>chronische<br>Lungeninsuffizienz                                    | Lungenfunktionstest  | alle 6 Monate bis Ende<br>5. Jahr; danach jährlich   |
|   |  | Röntgen bzw. “ low-dose”<br>CT   | 1.Jahr: alle 6 Monate;<br>dann jährlich bis Ende<br>5. Jahr; danach nach<br>klinischer Beurteilung |
| Vorausgegangener Befall<br>der kraniofazialen<br>Knochen, Kiefer,<br>Zahnfleisch/Mund-<br>schleimhaut | Abnorme Zahnentwicklung  | Zahnärztliche<br>Untersuchung  | Nach klinischer<br>Indikation, mindestens<br>einmalig nach 5 Jahren                                |
| Vorhergehender Befall der<br>Temporalknochen  | Hörverlust   | Audiometrie  | Bei Schuleintritt und<br>nach klinischer<br>Indikation   |
| Anamnestisch<br>Polyurie/Polydipsie   | Zentraler Diabetes<br>insipidus  | Urin-Osmolalität im<br>Morgenurin, Durstversuch,<br>Schädel MRT                          | Bei Manifestation  |
| Zentraler Diabetes insipidus  | Hypophysenvorderlappen-<br>insuffizienz  | Schädel MRT**  | 1.Jahr: alle 6 Monate<br>Jahr 2-5: jährlich<br>Danach alle 2 Jahre                                 |
| Radiologische<br>Neurodegeneration  | Klinische<br>Neurodegeneration   | Schädel MRT**  | 1.Jahr: alle 6 Monate<br>Jahr 2-5: jährlich<br>Danach alle 2 Jahre                                 |
|   |  | Neurologische<br>Untersuchung  | 1.Jahr: alle 6 Monate<br>danach: jährlich  |
|   |  | Psychologische Testung   | Nach Therapieende;<br>2-jährlich für 5 Jahre<br>Danach nach klinischer<br>Indikation               |

\* Die Follow-up Untersuchungen werden für mindesten 5 Jahre nach Therapieende bei Kindern ohne aktive LCH empfohlen, idealerweise bis zum Ende der Wachstumsphase bzw. der Pubertätsentwicklung. Danach sollten die Untersuchungen entsprechend klinischer Indikation (z.B. jährlich) durchgeführt werden. Die Untersuchungsintervalle sollen individuell an den Patienten (z.B. vorbestehende Probleme) sowie die lokalen Gegebenheiten angepasst werden, die angegebenen Untersuchungen und Zeitintervalle sind deswegen nicht bindend..

\*\* hinsichtlich der cranialen Kernspinuntersuchung siehe Abschnitt 3.4.

## 7. Referenzen

1. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2009 May;94(5):376-80.
2. Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2004 Nov-Dec;7(6):607-14.
3. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *The American journal of surgical pathology*. 2008 Apr;32(4):615-9.
4. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000 Jan;12(1):71-81.
5. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014 Jul;36(5):342-52.
6. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2009 Jan;52(1):97-101.
7. McClain K, Ramsay NK, Robison L, Sundberg RD, Nesbit M, Jr. Bone marrow involvement in histiocytosis X. *Medical and pediatric oncology*. 1983;11(3):167-71.
8. Minkov M, Potschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007 Oct 15;49(5):694-8.
9. Favara BE, Jaffe R, Egeler RM. Macrophage activation and hemophagocytic syndrome in langerhans cell histiocytosis: report of 30 cases. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2002 Mar-Apr;5(2):130-40.
10. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD, Garcia de Davila MT, Rosso D. Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2010 Mar-Apr;13(2):101-6.
11. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):728-34.
12. Gadner H, Grois N, Potschger U, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2556-62.
13. Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Medical and pediatric oncology*. 2002 Dec;39(6):581-5.
14. Ronceray L, Potschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr*. 2012 Jan 26.
15. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*. 2004 Mar;144(3):344-50.
16. Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33.
17. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatric blood & cancer*. 2004 May;42(5):438-44.
18. Prayer D, Grois N, Prosch H, Gadner H, Barkovich AJ. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004 May;25(5):880-91.

19. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. Archives of disease in childhood. 1996 Jul;75(1):17-24.
20. Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. Pediatric blood & cancer. 2014 Mar;61(3):479-87.
21. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, Munzer M, Landman Parker J, Ouache M, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. European journal of cancer. 2005 Nov;41(17):2682-9.
22. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2005 Nov;6(14):2435-41.
23. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. Blood. 2015 Sep 17;126(12):1415-23.
24. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone marrow transplantation. 2010 May;45(5):901-6.
25. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, Minkov M, Grois N, Unger E, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone marrow transplantation. 2005 Aug;36(3):215-25.
26. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. ImmunoTargets and therapy. 2016;5:81-91.
27. Heritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. JAMA oncology. 2015 Sep;1(6):836-8.
28. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Donadieu J, Amoura Z. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015 Jul;73(1):e29-30.
29. Hadfield PJ, Birchall MA, Albert DM. Otitis externa in Langerhans' cell histiocytosis--the successful use of topical nitrogen mustard. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 1994 Aug;30(2):143-9.
30. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr. 1991 Aug;119(2):317-21.
31. Sival DA, Brunt ER. The International Cooperative Ataxia Rating Scale shows strong age-dependency in children. Developmental medicine and child neurology. 2009 Jul;51(7):571-2.
32. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. Journal of the neurological sciences. 1997 Feb 12;145(2):205-11.
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.
34. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. Neuroepidemiology. 2008;31(1):1-9.
35. Haupt T, Nanduri, V.R., Calevo, M.G. & Egeler, R.M. Late effects of Langerhans cell Histiocytosis and the association of LCH with malignancy. In Histiocytic Disorders in Children and Adults. (ed. by W. S. Egeler RM). In: Press. CU, ed, 2005.

### **Verfahren zur Konsensbildung**

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

### **Autoren**

Milen Minkov, Wien; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

### **Mitglieder der Expertengruppe**

Martina Ahlmann, Münster (GPOH, DGKJ); Michael Albert, München (GPOH); Karin Beutel, Münster (GPOH, DGKJ, Histiocyte Society); Carl-Friedrich Classen, Rostock (GPOH); Bernhard Fahrner (Histiocyte Society), Wien; Caroline Hutter, Wien (ÖGKJ, Histiocyte Society); Karoly Lakatos, Wien (GPR); Thomas Lehrnbecher, Frankfurt (GPOH, DGKJ, Histiocyte Society); Christian Vokuhl, Kiel; Roland Meisel, Düsseldorf (GPOH); Milen Minkov, Wien (GPOH, Histiocyte Society); Luciana Porto, Frankfurt (GPR); Stefan Schöning, Frankfurt (DGKJ, Histiocyte Society); Jan Sörensen, Frankfurt (GPOH); Arend von Stackelberg, Berlin (GPOH); Thomas Vraetz, Freiburg (GPOH)

### **Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:**

DGKJ– Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

ÖGKJ – Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

GPR – Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie

Histiocyte Society

### **Aktualisierung 2017**

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet. (Informeller Konsensus, S1-Leitlinie). Die Zustimmung aller nationalen beteiligten Fachgesellschaften liegt vor.

### **Erklärung über Interessenkonflikte**

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenkonflikt hinsichtlich des Gesamtinhaltes oder einzelner Kapitel. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von T. Lehrnbecher bewertet. Die Bewertung von Herrn Prof. Lehrnbecher ist eine Selbstbewertung.

### **Leitlinienkoordination**

Ursula Creutzig, Hannover, Thomas Lehrnbecher, Frankfurt a.M.

Letzte Überarbeitung: 06/2017

Nächste Aktualisierung geplant: 06/2022

**Erstellungsdatum:** 01/1997

**Überarbeitung von:** 06/2017

**Nächste Überprüfung geplant:** 06/2022

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**