

Leitlinie 025/015
Langerhanszell-Histiozytose (LCH) im Kindes- und Jugendalter

S1-Leitlinie (Handlungsempfehlung)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
und der
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Langerhanszell-Histiozytose (LCH) im Kindes- und Jugendalter

1. Basisinformation

Die Langerhanszell-Histiozytose (LCH) ist eine neoplastische Erkrankung, bei der myeloische Vorläuferzellen klonal expandieren^{1,2}. Die pathologischen CD207⁺ LCH⁺ Zellen machen manchmal weniger als 10% der Zellen in den LCH Läsionen aus, die überwiegend aus inflammatorischen Zellen wie T Zellen, (eosinophilen) Granulozyten und multinukleären Riesenzellen bestehen^{3, 4}. Die Identifizierung von somatischen Mutationen im MAP-Kinase Signalweg, über den Zellwachstum, -differenzierung und -überleben gesteuert werden, hat zum besseren Verständnis der Erkrankung beigetragen, wobei die Pathophysiologie der LCH noch nicht gänzlich geklärt ist. Überwiegend findet sich die BRAFV600E Mutation, wohingegen MAP2K1 deutlich seltener mutiert ist. Diese Befunde eröffnen diagnostisch und therapeutisch völlig neue Ansätze.

Obwohl die Erkrankung prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten kann, wird sie überwiegend im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert. Die Inzidenz wird auf 3-5 Fälle pro 1 Million Kinder geschätzt⁵. Die Erkrankung kann fast jedes Organ bzw. jede Körperregion befallen, wobei die am häufigsten beteiligten Organe das Skelett (80% der Fälle), die Haut (30% der Fälle) und die Hypophyse (bis zu 25 % der Fälle) sind. Andere häufig beteiligte Organe sind Leber, Milz, das hämatopoetische System und die Lunge (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 mit Multiorganbefall. Neben einem selbstlimitierenden Verlauf kann es bei der LCH zu einem chronisch-rezidivierenden oder auch zu einem rasch progredienten Verlauf mit 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 und Jugendlichen mit LCH sollte nur von einem in der Erkrankung erfahrenen Arzt durchgeführt werden bzw. in enger Absprache mit dem zuständigen Referenzzentrum erfolgen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sollte jeder Patient mit LCH in ein laufendes Register oder Studie eingeschlossen werden.

2. Diagnose

Zur Diagnosesicherung ist die Biopsie mit histopathologischer bzw. immunohistochemischer 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/oder 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 ⁶⁻⁸. Die Untersuchung hinsichtlich häufig vorkommender Mutationen wie BRAFV600E wird insbesondere für Patienten mit Multisystembefall empfohlen. Die Diagnose der LCH sollte 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. Germinom, Ewing Sarkom) gesichert sein.

3. Klinische Evaluation

3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Nach Diagnosesicherung sollte eine erweiterte Anamneserhebung und körperliche Untersuchung erfolgen, die genaues Augenmerk unter anderem auf Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen, Hautausschläge und Schleimhautveränderungen, Otorrhoe, Fieber, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust oder mangelnde Gewichtszunahme, Wachstumsretardierung, Polydipsie, Polyurie, Dyspnoe und auf 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 (Tabelle 1a) und radiologischer (Tabelle 1b) Basisdiagnostik zum Diagnosezeitpunkt, zur Response- und Verlaufsbeurteilung sowie bei eventueller Reaktivierung.

3.2 a. Laborchemische Diagnostik

Tabelle 1a	Laborchemische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit LCH
	<p>► KOMPLETTES BLUTBILD</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Hämoglobin ◆ Leukozyten und Differentialblutbild ◆ Thrombozyten
	<p>► KLINISCHE CHEMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Gesamtprotein ◆ Albumin ◆ Bilirubin ◆ ALT (GPT)

- ◆ AST (GOT)
- ◆ alkalische Phosphatase
- ◆ γ GT
- ◆ Kreatinin
- ◆ Elektrolyte

► **BLUTGERINNUNG**

- ◆ INR/PT
- ◆ APTT/PTT
- ◆ Fibrinogen

3.2 b Radiologische Diagnostik

Tabelle 1b Radiologische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit LCH

► **ABDOMEN SONOGRAPHIE**

- ◆ Größe und Struktur von Leber und Milz
- ◆ abdominelle Lymphknoten

► **THORAXRÖNTGEN**

► **BEURTEILUNG SKELETT MITTELS BILDGEBENDER VERFAHREN ^{1,2}**

¹ Im Rahmen der radiologischen Basisdiagnostik sind prinzipiell Untersuchungen wie Skelett-Röntgen-Status, (Ganzkörper-)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 einschließen, da dies die am häufigsten befallenen Regionen darstellen. Aufgrund der im Vergleich zum Röntgen niedrigeren Sensitivität ist der routinemäßige Einsatz einer Knochenszintigraphie nicht zu empfehlen ⁹. ¹⁰. Das im Vergleich zur Röntgenuntersuchung sensiblere Ganzkörper-MRT wird bereits von vielen Kliniken routinemäßig als Suchmethode von Läsionen bei der LCH verwendet. Eine vergleichenden Analyse von 67 Patienten zeigte, dass mittels MRT im Vergleich zum Nativröntgen mehr Skelettläsionen gefunden werden ¹¹. Einer Reduktion der Strahlenbelastung stehen Kosten und Aufwand (bei vielen Kindern nur in Narkose möglich!) gegenüber ¹². Der PET-Scan ist nachweislich die sensibelste Methode zur Identifizierung von LCH-Läsionen und zur Verlaufsbeurteilung, kann metabolisch aktive von inaktiven Läsionen unterscheiden, wobei die PET-CT aber eine deutlich höhere Strahlenbelastung als Methoden wie Röntgen oder MRT hat ¹³, nicht überall verfügbar und mit hohen Kosten und Aufwand (bei kleinen Kindern Narkose notwendig) verbunden ist ¹⁴. In den bisherigen Studien wurde nur das Nativröntgen für eine Stratifizierung der Therapieintensität geprüft, so dass die Verwendung der MRT oder PET-Scan Ergebnisse möglicherweise eine Überbehandlung der Patienten zur Folge hat ^{10, 11, 15}. Aus derzeitiger Sicht kann das Ganzkörper-MRT als Suchmethode für Knochenläsionen empfohlen werden, jedoch ist die Interpretation der Befunde nicht immer eindeutig,

weswegen eine Referenzbeurteilung und teilweise auch die Verifikation durch eine ergänzende Methode (Nativröntgen, ggf. (PET)-CT) zu empfehlen sind.

² Zur Verlaufsbeurteilung sollte die Art der Bildgebung nach Möglichkeit nicht geändert werden. Die Verlaufsuntersuchungen können 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).

3.2c. Weiterführende Diagnostik

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

Tabelle 2	<i>Spezielle klinische Szenarien und Empfehlungen für zusätzliche Untersuchungen</i>
▶	ABKLÄRUNG BETREFFEND POLYURIE UND POLYDIPSIE <ul style="list-style-type: none"> ◆ Spezifisches Gewicht und Osmolarität im Morgenurin ◆ Elektrolyte (Blut) ◆ ggf. Durstversuch ◆ MRT Schädel (Details siehe 3.4.)
▶	ANÄMIE, LEUKOPENIE, THROMBOZYTOPENIE – KOMBINIERT ODER ISOLIERT OHNE EINDEUTIGE URSACHE <ul style="list-style-type: none"> ◆ jegliche andere Ursache für eine Anämie oder Thrombozytopenie muss gemäß allgemeingültigen diagnostischen Richtlinien ausgeschlossen werden (hierzu ggf. Knochenmarkspunktion und –stanze, die bei normalem Blutbild nicht notwendigerweise indiziert ist). Kann keine andere Ursache gefunden werden, wird die Anämie/Thrombozytopenie als LCH assoziiert gewertet.¹ ◆ Blutgerinnung inklusive Faktor I / Fibrinogen, Triglyceride und Ferritin um die Makrophagenaktivierung beurteilen und ein hämophagozytisches Syndrom ausschließen zu können.²
▶	HEPATOPATHIE <ul style="list-style-type: none"> ◆ im Falle einer Hepatopathie (Leberenzyme > 5-fach / Bilirubin > 5-fach des Normwertes) Aufsuchen eines Hepatologen bzw. Andenken einer Leber-MRT und/oder einer retrograden Cholangiographie ◆ eine Leberbiopsie ist nur bei klinisch ausgeprägter Hepatopathie zu empfehlen; das Ergebnis kann weitere Therapieentscheidungen beeinflussen (Differentialdiagnose zwischen aktiver Leberbeteiligung und sklerosierender Cholangitis)
▶	LUNGENBETEILIGUNG <ul style="list-style-type: none"> ◆ Bei pathologischem Thoraxröntgen oder Symptomen/Hinweisen auf eine Lungenbeteiligung. ◆ 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. ◆ Lungenfunktionstest (bei entsprechendem Alter) ◆ bronchoalveoläre Lavage (BAL): über 5 % CD1a⁺ Zellen im BAL Sekret sichern die Diagnose einer LCH bei einem Nichtraucher. ◆ Lungenbiopsie (sofern BAL nicht aufschlussreich)
▶	VERDACHT AUF KRANIOFAZIALE LÄSIONEN (INKLUSIVE MAXILLA UND MANDIBULA) <ul style="list-style-type: none"> ◆ MRT Schädel (siehe 3.4.) inklusive Gehirn, Hypophysen-Hypothalamus-Region und aller kraniofazialen Knochen. Falls kein MRT verfügbar, wird ein CT der betroffenen knöchernen Strukturen inklusive der Schädelbasis empfohlen.
▶	WIRBELKÖRPERBEFALL (AUCH WENN NUR VERMUTET) <ul style="list-style-type: none"> ◆ MRT der Wirbelsäule um eine Rückenmarkskompression und/oder eventuelle Weichteilkomponenten auszuschließen
▶	OPHTHALMOLOGISCHE ODER NEUROLOGISCHE PROBLEME

<ul style="list-style-type: none"> ◆ Augenärztliche Untersuchung ◆ MRT Schädel (siehe 3.4.) ◆ neurologischer Status ◆ neuropsychologische Abklärung
<p>▶ VERDACHT AUF ENDOKRINOLOGISCHE PROBLEME</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ z.B. bei Kleinwuchs, Wachstumsstillstand, hypothalamischen Ausfällen, vorzeitiger oder verzögerter Pubertät endokrinologische Abklärung (inklusive Funktionstests des Hypophysenvorderlappens und der Schilddrüse) ◆ MRT Schädel (siehe 3.4.)
<p>▶ HÖRBEEINTRÄCHTIGUNG / BETEILIGUNG DES MASTOIDS BZW. DES INNENOHRHS</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Hörtest ◆ MRT Schädel (siehe 3.4.) und/oder HR-CT des Os temporale
<p>▶ UNERKLÄRBARE CHRONISCHE DIARRHOE, GEDEIHNSTÖRUNG, HINWEIS AUF MALABSORPTION</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Endoskopie ◆ Biopsie

¹ Referenzen ^{16,17}

² Referenzen ^{18,19}

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 Studien konnte gezeigt werden, dass eine Beteiligung des hämatopoetischen Systems (definiert durch eine anderweitig nicht erklärbare Zytopenie im peripheren Blutbild, siehe Tabelle 2), der Milz (Vergrößerung) oder der Leber (Vergrößerung, darstellbare Herde, oder Funktionsstörung) mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Daher werden diese Organe als *Risikoorgane* definiert ²⁰⁻²². Eine Beteiligung der Lunge wird im Rahmen der internationalen LCH Studien nicht mehr als Risikoorganbefall definiert (Tabelle 3) ²³.

Läsionen, die für einen operativen Eingriff nur schwer oder nicht zugänglich sind oder eine vitale Bedrohung darstellen (z.B. Dens axis, Wirbelkörper mit intraspinalen Weichteilprozess) oder die entsprechend älteren Daten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Diabetes insipidus einhergehen (kraniofaziale Knochen), werden als „*special sites*“ klassifiziert und mit einer systemischen Therapie behandelt ²⁴⁻²⁶ (Tabelle 3).

Organbeteiligung	Kriterien	Special site	Risikoorgan
▶ KNOCHEN	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Knochenbeteiligung im Allgemeinen: Alle radiologisch dokumentierten Läsionen, welche nicht unten gelistet sind (nach Sicherung der Diagnose an der am besten zugänglichen Stelle) ◆ Kraniofaziale Knochenbeteiligung: Läsionen im Bereich der Orbita, des Os temporale, des Mastoids, des Os sphenoidale, des Os zygomaticum, des Os ethmoidale, der Maxilla, der Nasennebenhöhlen, der Schädelgrube; mit intrakranialer Weichteilkomponente. 		✘

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Beteiligung der Wirbelkörper <u>ohne</u> Weichteilkomponente (d.h. Vertebra plana wird nicht als "special site" Läsion gezählt) ◆ Beteiligung der Wirbelkörper <u>mit</u> intraspinaler Weichteilkomponente oder Läsionen im Bereich des Dens axis ✘ <p>Abnormalitäten am Tc-Knochen-Scan oder Signalalterationen am MRT ohne entsprechende Symptome oder entsprechende Veränderungen am Nativröntgen werden nicht als Läsionen gewertet</p>	
▶ HAUT	<ul style="list-style-type: none"> ◆ histologisch als LCH gesicherte Exantheme oder 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. 	
▶ HÄMATOPOETISCHES SYSTEM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ beide der unten genannten Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobin < 10 g/dl (nicht durch eine andere Ursache, wie z.B. Eisenmangel, erklärbar) ✘ - Thrombozytopenie mit Thrombozyten < 100 000 /mm³ 	
▶ MILZ	<ul style="list-style-type: none"> ◆ tastbar > 2cm unter dem Rippenbogen (Medioclavicularlinie), mittels Ultraschall verifiziert ✘ 	
▶ LEBER	<ul style="list-style-type: none"> ◆ > 3 cm unter dem Rippenbogen (Medioclavicularlinie), mittels Ultraschall verifiziert ✘ oder Leberfunktionsstörung (Hyperbilirubinämie (3-fach > Normwert), Hypoalbuminämie (< 30 g/dl), γGT erhöht (2-fach > Normwert), ALT- AST 3-fach > Normwert, Aszites, Ödeme. oder intrahepatische noduläre Herde/Läsionen (bei sonst unauffälliger Leber/Leberfunktion histologische Sicherung notwendig) <p>Es kann sich auch eine Kombination aus oben beschriebenen Kriterien zeigen.</p>	
▶ LUNGE	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Typische computertomographische Bildgebung (Knötchen und Zysten) ◆ Atypische Lungenveränderungen erfordern eine Verifizierung mittels BAL oder Biopsie, um als LCH-Beteiligung zugeordnet werden zu können 	
▶ SCHLEIMHÄUTE	<ul style="list-style-type: none"> ◆ enorale Beteiligung mit Läsionen an Mundschleimhaut/hartem Gaumen ◆ gastrointestinale Beteiligung mit endoskopisch sichtbaren und bioptisch gesicherten Läsionen ◆ genitale oder anale Läsionen 	
▶ AUGEN	<ul style="list-style-type: none"> ◆ orbitale Beteiligung mit Proptose und Exophthalmus ✘ 	
▶ OHREN	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Beteiligung des Hörorgans mit Otitis externa, Otitis media oder Otorrhoe ✘ 	
▶ HYPOPHYSE	<ul style="list-style-type: none"> ◆ jegliche hypophysäre Hormonausfälle (bei Ausschluss anderer Ursachen) oder 	

	◆ Raumforderung im Bereich der Hypophysen-Hypothalamusregion (bei Ausschluss anderer Ursachen)	
► ZNS	◆ Tumorös: jegliche intrazerebrale Raumforderungen (Gehirn und Meningen)	✘
	◆ Neurodegeneration mittels MRT dokumentiert: ¹ charakteristische MRT Veränderungen ^{27, 28} : Signalabnormitäten im Bereich des Nucleus dentatus, dem Cerebellum oder Anzeichen einer zerebralen Atrophie welche nicht corticosteroidbedingt erklärbar sind.	✘
	◆ Klinische Neurodegeneration: Klinisch neurologische Auffälligkeiten (z.B. zerebelläre Auffälligkeiten oder Lernschwierigkeiten) welche mit den MRT Veränderungen kompatibel sind	✘

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

3.4. Qualitätsanforderungen der kranialen 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 folgende Untersuchungssequenzen als auch der Gebrauch eines intravenösen Kontrastmittels obligat:

- o Axiale T2 gewichtete Schnitte des gesamten Gehirns mit 5 mm oder 4 mm Schichtdicke (kleine Kinder)
- o Dünne nativ T1 gewichtete coronale und sagittale Schnitte mit Fokus auf die Hypophysenregion (≤ 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.

4. Stratifizierung

In internationalen Studien ist 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
- ▶ Lunge
- ▶ 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“

Ein Lymphknotenbefall zählt dann als multisystemische LCH, wenn der bzw. die Lymphknoten nicht im Abflussgebiet einer anderen LCH Läsion liegt bzw. liegen.

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 Differentialdiagnosen bei LCH Manifestationen (Auswahl)

Manifestation	Mögliche Differentialdiagnose
	▶ HAUT
◆ Vesikel und Bullae (v.a. frühe Kindheit)	- toxisches Erythem - Herpes simplex - Varizellen
◆ Dermatitis (am häufigsten Kopfhaut, Windelbereich, Axilla – auch bei älteren Kindern)	- seborrhoische Dermatitis (Ekzem; meist ohne Petechien und Verkrustungen) - Windeldermatitis (wie bei <i>Candida</i> -Infektion)
◆ (Umschriebene) noduläre Läsionen	- Mastozytose - juveniles Xanthogranulom - Morbus Hashimoto-Pritzker - Neuroblastom - Säuglingsleukämie, einige AML Formen
◆ Juckreiz (häufig)	- Scabies
	▶ KNOCHEN
◆ Vertebra plana	- septische Osteomyelitis - chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis - aneurysmatische Knochenzyste - juveniles Xanthogranulom - Riesenzell-Tumor - Maligne Knochentumore (Ewing Sarkom, Osteosarkom)
◆ Os temporale	- Leukämie, Lymphom - chronische Otitis media - Mastoiditis - Cholesteatom - Weichteilsarkom

◆ Orbita	<ul style="list-style-type: none"> - akutes Infektionsgeschehen (präseptale Cellulitis) - Dermoidzyste - Rhabdomyosarkom - Neuroblastom - Erdheim-Chester Erkrankung (siehe www.histio.net) - entzündlicher Pseudotumor
◆ osteolytische Läsionen an den langen Röhrenknochen	<ul style="list-style-type: none"> - septische Osteomyelitis - chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis - aneurysmatische Knochenzyste - Knochen Angiomatose (Gorham-Stout-Syndrom) - fibröse Dysplasie - Osteosarkom - Ewing Sarkom
	► LUNGE
◆ systemische Symptome und pulmonale Knoten/Kavernen	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystis jirovecii Infektion - Mycobacteriose oder andere pulmonale Infektionen - Sarkoidose - septische Emboli
	► LEBERBETEILIGUNG
◆ Ikterus mit Erhöhung des direkten Bilirubins, Hypoalbuminämie	<ul style="list-style-type: none"> - chronisch destruierende Cholangitis - metabolische Erkrankungen - Hepatitis - Gallengang obstruierender Tumor - angeborene Bilirubin Konjugationsstörung - toxische Ursache (Reye Syndrom) - chronisch entzündliche Darmerkrankungen - neonatale Haemochromatose
► ZNS: SUPRASSELLÄRE LÄSIONEN	
◆ Läsion auf das Infundibulum beschränkt	- Keimzelltumor, lymphozytäre Hypophysitis
◆ Supraselläre Zyste mit Verkalkung (CT, T2*)	- Kraniopharyngeom
◆ Suprasellärer solider Tumor (hypointens in der T2 gewichteten MRT und hyperdens im CT (durch Hyperzellularität)) (hyperintens in der T2 gewichteten MRT und hypodens im CT)	<ul style="list-style-type: none"> - Keimzelltumor - Opticustumoren oder hypothalamische Tumoren

5. Behandlung

Das 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 potentieller Spätschäden kann die Strahlentherapie im Allgemeinen nicht länger als geeignete Therapiemaßnahme empfohlen werden ²⁹.

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 Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um einen lokalen Progress als auch den Progress in eine multisystemische Erkrankung möglichst früh zu erkennen (Tabelle 5).

5.1.3. Systemischen Therapie

Hinsichtlich der systemischen Therapie haben die von der internationalen Fachgesellschaft (Histiocyte Society) initiierten Therapiestudien unter anderem folgende Ergebnisse erbracht ²⁰⁻²²:

- 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 Monaten reduziert bei Kindern mit Multisystem-LCH das Risiko eines Rezidivs

5.1.3.1. Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der LCH basiert auf den beiden Medikamenten Vinblastin (VBL) und Prednison. Derzeitiger Therapiestandard ist die Gabe des Initial Course 1 mit Vinblastin 6 mg/m² mit insgesamt 6 Gaben, einmal pro Woche, und Prednison 40 mg/m² (insgesamt 6 Wochen, Ausschleichen Woche 5 und 6). Nach 6 Wochen der Behandlung wird das Therapieansprechen evaluiert. Bei nur partiellem Therapieansprechen wird im Allgemeinen eine Reinduktion mit VBL und Prednison für weitere 6

Wochen empfohlen (Initial Course 2, mit Vinblastin 6 mg/m² mit insgesamt 6 Gaben, einmal pro Woche, und Prednison 40 mg/m², jeweils Tag 1-3 der 6 Wochen). Nach 6-12 Wochen Induktionstherapie schließt sich eine Erhaltungstherapie mit 3-wöchigen VBL/Prednison Pulsen an (Vinblastin 6 mg/m², Prednison 40 mg/m², jeweils Tag 1-5). Derzeitiger Standard für die Gesamttherapie (Initial Course + Dauertherapie) ist 6 Monate für die „single-system LCH“ (z.B. uni- oder multifokaler Knochenbefall), und 12 Monate für die „multi-system LCH“. Die optimale Dauer der Erhaltungstherapie als auch die optimale Intensität der Erhaltungstherapie wird in derzeitigen Studien prospektiv evaluiert.

Bei ungenügendem Therapieresponse bei Patienten ohne Risikoorganbefall kann eine Therapieintensivierung in Betracht gezogen werden (z.B. Zugabe von Cytarabin). Bei fehlendem Therapieansprechen oder gar Progress in Risikoorganen zur Woche 6 ist vor allem bei Patienten mit Befall des hämatopoetischen Systems oder mit Leber-/Milzbefall eine frühe Therapieumstellung auf eine „Salvage“ Therapie zu erwägen (siehe 5.1.3.2.). Eine Therapieintensivierung als auch eine Salvagetherapie sollte mit dem Referenzzentrum besprochen werden.

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^{22,30}. Diese Patienten sollten in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden. Mögliche Therapieoptionen (obgleich wenig evidenzbasiert) umfassen Chemotherapeutika wie Clofarabin³¹, eine Kombination aus 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA) und Cytarabin³²⁻³⁴ und/oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation³⁵⁻³⁸.

Durch die Charakterisierung von aktivierenden BRAF oder MAPK2K1 Mutationen besteht wachsendes Interesse an dem Einsatz von RAF - oder MEK Inhibitoren zur Behandlung der LCH^{39,40}. Fallserien bei Kindern zeigen sehr vielversprechende Ergebnisse⁴⁰⁻⁴⁵. Allerdings sind Therapieregime und optimale Therapiedauer mit diesen Substanzen noch unklar, und bei Absetzen der Medikamente reaktiviert die Erkrankung bei der überwiegenden Anzahl der Patienten⁴¹. Aus diesem Grunde werden derzeit Studien konzipiert, die eine Kombination der Inhibitoren mit einer Chemotherapie prüfen. Aufgrund noch unklarer Langzeitnebenwirkungen bei gleichzeitig guter Wirksamkeit der Chemotherapie bei den meisten Patienten sollten diese Medikamente vorerst nur in akut lebensbedrohlichen Situationen oder bei fehlendem Therapieansprechen eingesetzt werden und das weitere Vorgehen mit Experten besprochen werden⁴⁶.

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 Spontanheilungsrate kann bei umschriebenen

papulösen bzw. nodulären Läsionen eine abwartende Haltung eingenommen werden. Eine abwartende Haltung bei einem Exanthem-artigen Hautbefall ist zwar möglich, allerdings unter der Voraussetzung, dass eine systemische Beteiligung sorgfältig ausgeschlossen wurde. Zudem müssen Verlaufskontrollen engmaschig durchgeführt werden, um einen Progress in eine multisystemische Erkrankung möglichst früh zu erkennen. Bei ausgedehnter bzw. progredienter Hautbeteiligung wird eine systemische Therapie mit Prednison und Vinblastin empfohlen. Kasuistiken und kleinere Fallserien beschreiben auf den erfolgreichen Einsatz systemischer Therapien wie von 6-Mercaptopurin und MTX oder Indomethacin^{47, 48}

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 verzögert 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 beschrieben wurde.

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 eindeutig belegt ist. Bei einzelnen Patienten kann der Lungenbefall zu Komplikationen wie Pneumothorax oder Wabenlunge mit daraus resultierender akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz führen. Die optimale Therapie des isolierten Lungenbefalls und dessen Komplikationen ist nicht bekannt. Für die konservative Behandlung der Lungenhistiozytose wurden verschiedene Medikamente (niedrig-dosiertes Steroid, Prednisolon/Vinblastin, 2-CdA, Ara-C, Cyclosporin A) eingesetzt, aber die Evidenz bei Kindern beschränkt sich auf einzelnen Fallberichte und kleine Fallserien^{49, 50}. Es muss betont werden, dass bei sehr jungen Kindern die Lunge selbst bei ausgedehnter Destruktion im Verlauf gut regenerieren kann, und daher die Patienten mit einem kurativen Ziel behandelt werden müssen^{49, 51, 52}. Der Pneumothorax wird mittels Drainage, Pleurodese, Pleurektomie, und Resektion der Bullae oder des betroffenen Segments behandelt. Bei rezidivierendem Verlauf kann ein langer Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich sein. Die Lungentransplantation bleibt die einzige Option im Falle einer massiven Lungendestruktion bzw. Lungenumbaus mit chronisch respiratorischer Insuffizienz. Unklar ist derzeit noch der Stellenwert von MAPK-Signalweg Inhibitoren bei pulmonaler LCH⁵³.

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.). Auch bei einem multisystemischen Rezidiv nach abgeschlossener Erstlinientherapie kann eine Re-Induktion mit VBL + Steroiden wieder erfolgreich eingesetzt werden. Bei ossären Rezidiven beschreiben kleinere Fallserien Indomethacin oder Bisphosphonate als effektive Therapiemöglichkeiten, wobei diese Strategien bisher nicht randomisiert

geprüft wurden^{54, 55} Bei Therapieversagen oder bei einem Rezidiv unter laufender Therapie wird eine Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Referenzzentrum empfohlen.

6. Spätfolgen

Zwar verläuft die LCH oft komplikationslos, aber es kommt bei bis zu 30% der Patienten auch zu bleibenden Schäden in verschiedenen Organen⁵⁶. 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

Der Diabetes insipidus (DI) ist 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 Regelfall 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, so dass 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. Die Mitbeurteilung durch einen Kieferorthopäden/Zahnarzt ist bei diesen Patienten sinnvoll.

6.6. Neurologische Probleme

Patienten mit MS-LCH weisen ein höheres Risiko für die Entwicklung neurologischer Spätschäden („neurodegenerative LCH“) auf, deren typischen Symptome eine zerebelläre Ataxie, Dysarthrie oder Konzentrationsschwierigkeiten (führen dann u.a. zu Lernschwierigkeiten) sind. Die klinischen Symptome der neurodegenerativen LCH beginnen meist subtil, können jedoch massiv aggravieren und bis hin Spastik reichen. Nicht jeder Patient mit den typischen Veränderungen einer neurodegenerativen LCH in der Bildgebung entwickelt auch im weiteren Verlauf klinische Symptome⁵⁷. Zur frühzeitigen Erfassung von subklinischen Veränderungen wird die regelmäßige Durchführung bildgebender Verfahren (MRT) zusammen mit neurophysiologischen und neuropsychologischen Untersuchungen empfohlen. Geeignete standardisierte Testinstrumente sind z.B. ICARS, EDSS oder SARA⁵⁸⁻⁶². Biochemische Marker wie Osteopontin oder Neurofilament-light Protein im Liquor könnten eine gute Ergänzung in der Diagnostik darstellen, sind aber noch nicht in der Routine etabliert^{63,64}. Die optimale Therapie der neurodegenerativen LCH ist derzeit unklar. Unterschiedliche Therapieerfolge wurden für die Gabe von intravenösen Immunglobulinen oder intravenösem Cytarabin berichtet, und aufgrund der Ergebnisse von kleineren Fallserien besteht zunehmendes Interesse an einer zielgerichteten Therapie wie mit BRAF-Inhibitoren (derzeit z.B. Vemurafenib, Dabrafenib oder Cobimetinib). Für letztere gibt es jedoch bisher keine größeren Studien⁵⁷.

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

Die Assoziation von LCH und anderen Malignomen sollte bei den klinischen Verlaufskontrollen berücksichtigt werden ^{65, 66}. Bei entsprechendem klinischem Verdacht auf ein Malignom muss deswegen eine weitergehende Abklärung eingeleitet werden.

Tabelle 5: Empfohlene Nachuntersuchungen nach Therapieende bei Kindern mit LCH

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

** hinsichtlich der kranialen Kernspinuntersuchung siehe Abschnitt 3.4.

7. Referenzen

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 2018 Aug 30;379(9):856-68.
2. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2020 Apr 16;135(16):1319-31.
3. Mitchell J, Kvedaraite E, von Bahr Greenwood T, Henter JI, Pellicci DG, Berzins SP, et al. Altered Populations of Unconventional T Cell Lineages in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *Sci Rep.* 2018 Nov 7;8(1):16506.
4. Emile JF, Abila O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016 Jun 2;127(22):2672-81.
5. 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. *Arch Dis Child.* 2009 May;94(5):376-80.
6. Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 Nov-Dec;7(6):607-14.
7. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol.* 2008 Apr;32(4):615-9.
8. 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.
9. Siddiqui AR, Tashjian JH, Lazarus K, Wellman HN, Baehner RL. Nuclear medicine studies in evaluation of skeletal lesions in children with histiocytosis X. *Radiology.* 1981 Sep;140(3):787-9.
10. Kim JR, Yoon HM, Jung AY, Cho YA, Seo JJ, Lee JS. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans Cell Histiocytosis. *Sci Rep.* 2019 Jan 22;9(1):317.
11. Perrone A, Lakatos K, Pegoraro F, Trambusti I, Fotzi I, Selvi V, et al. Whole-body magnetic resonance imaging for staging Langerhans cell histiocytosis in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 Nov 1:e30064.
12. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Jul;36(5):342-52.
13. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jan;52(1):97-101.
14. Ferrell J, Sharp S, Kumar A, Jordan M, Picarsic J, Nelson A. Discrepancies between F-18-FDG PET/CT findings and conventional imaging in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Apr;68(4):e28891.
15. Jessop S, Crudgington D, London K, Kellie S, Howman-Giles R. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Jan;67(1):e28034.
16. McClain K, Ramsay NK, Robison L, Sundberg RD, Nesbit M, Jr. Bone marrow involvement in histiocytosis X. *Med Pediatr Oncol.* 1983;11(3):167-71.
17. Minkov M, Potschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Oct 15;49(5):694-8.
18. Favara BE, Jaffe R, Egeler RM. Macrophage activation and hemophagocytic syndrome in langerhans cell histiocytosis: report of 30 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2002 Mar-Apr;5(2):130-40.
19. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD, Garcia de Davila MT, Rosso D. Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2010 Mar-Apr;13(2):101-6.
20. 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.

21. Gardner 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.
22. Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gardner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Dec;39(6):581-5.
23. Ronceray L, Potschger U, Janka G, Gardner H, Minkov M. Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr*. 2012; 161(1):129-33.e1-3.
24. 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.
25. Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33.
26. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):438-44.
27. Prayer D, Grois N, Prosch H, Gardner H, Barkovich AJ. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 May;25(5):880-91.
28. Porto L, Schoning S, Hattingen E, Sorensen J, Jurcoane A, Lehrnbecher T. Central nervous system imaging in childhood Langerhans cell histiocytosis - a reference center analysis. *Radiol Oncol*. 2015 Sep;49(3):242-9.
29. Lian SL, Poon PG. A highly suspected radiation-associated thyroid cancer: report of 1 case. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1989 Jun;5(6):357-9.
30. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child*. 1996 Jul;75(1):17-24.
31. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):479-87.
32. 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. *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2682-9.
33. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Nov;6(14):2435-41.
34. 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.
35. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):711-8.
36. Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, et al. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol*. 2020 Jan;111(1):137-48.
37. 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 Transplant*. 2010 May;45(5):901-6.
38. 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 Transplant*. 2005 Aug;36(3):215-25.
39. Pearson AD, Allen C, Fangusaro J, Hutter C, Witt O, Weiner S, et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development in mitogen-activated protein kinase pathway inhibitors:

- ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer*. 2022 Dec;177:120-42.
40. Eckstein OS, Visser J, Rodriguez-Galindo C, Allen CE, Group N-LS. Clinical responses and persistent BRAF V600E(+) blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1691-4.
 41. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2857-65.
 42. Yang Y, Wang D, Cui L, Ma HH, Zhang L, Lian HY, et al. Effectiveness and Safety of Dabrafenib in the Treatment of 20 Chinese Children with BRAFV600E-Mutated Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Res Treat*. 2021 Jan;53(1):261-9.
 43. Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther*. 2016;5:81-91.
 44. 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 Oncol*. 2015 Sep;1(6):836-8.
 45. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Donadieu J, Amoura Z. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):e29-30.
 46. Salek M, Oak N, Hines M, Maciaszek JL, Tatevossian R, Sharma A, et al. Development of BRAFV600E-positive acute myeloid leukemia in a patient on long-term dabrafenib for multisystem LCH. *Blood Adv*. 2022 Apr 26;6(8):2681-4.
 47. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):26-35.
 48. Dhir A, Kelly DR, Watts RG, Kutny MA. Recurrent Skin Langerhan Cell Histiocytosis Successfully Treated With Indomethacin Monotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Nov;42(8):e795-e7.
 49. Yule SM, Hamilton JRL, Windebank KP. Recurrent pneumomediastinum and pneumothorax in Langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1997 Aug;29(2):139-42.
 50. Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *British Journal of Haematology*. 2015 Apr;169(2):299-301.
 51. Braier J, Latella A, Balancini B, Castanos C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):241-4.
 52. Zeller B, Storm-Mathisen I, Smevik B, Lie SO. Multisystem Langerhans-cell histiocytosis with life-threatening pulmonary involvement--good response to cyclosporine A. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Oct;35(4):438-42.
 53. Eckstein OS, Nuchtern JG, Mallory GB, Guillerman RP, Musick MA, Barclay M, et al. Management of severe pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):2074-81.
 54. De Benedittis D, Mohamed S, Rizzo L, Santopietro M, Palumbo G, Cardarelli L, et al. Indomethacin is an effective treatment in adults and children with bone Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Br J Haematol*. 2020 Dec;191(5):e109-e13.
 55. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, et al. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):110-5.
 56. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Japan LCHSG. Long-term complications in uniformly treated paediatric Langerhans histiocytosis patients disclosed by 12 years of follow-up of the JLSG-96/02 studies. *Br J Haematol*. 2021 Feb;192(3):615-20.
 57. Cohen Aubart F, Idbaih A, Emile JF, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Durham BH, et al. Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro Oncol*. 2021 Sep 1;23(9):1433-46.
 58. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1717-20.
 59. Sival DA, Brunt ER. The International Cooperative Ataxia Rating Scale shows strong age-dependency in children. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jul;51(7):571-2.
 60. 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. *J Neurol Sci.* 1997 Feb 12;145(2):205-11.

61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52.

62. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology.* 2008;31(1):1-9.

63. Sveijer M, von Bahr Greenwood T, Jadersten M, Kvedaraite E, Zetterberg H, Blennow K, et al. Screening for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis with neurofilament light in plasma. *Br J Haematol.* 2022 Aug;198(4):721-8.

64. Li N, Cui L, Ma H, Gong Z, Lian H, Wang C, et al. Osteopontin is highly secreted in the cerebrospinal fluid of patient with posterior pituitary involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2020 Dec;42(6):788-95.

65. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer.* 2022 Sep;172:138-45.

66. 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); Anke Barnbrock, Frankfurt (GPOH); Karin Beutel, München (GPOH, DGKJ, Histiocyte Society); Konrad Bochennek, Frankfurt (GPOH); Carl-Friedrich Classen, Rostock (GPOH, Histiocyte Society); Susanne Holzhauer, Berlin (GPOH); Caroline Hutter, Wien (ÖGKJ, Histiocyte Society); Karoly Lakatos, Wien (GPR); Thomas Lehrnbecher, Frankfurt (GPOH, DGKJ, Histiocyte Society); Roland Meisel, Düsseldorf (GPOH); Milen Minkov, Wien (GPOH, Histiocyte Society); Luciana Porto, Frankfurt (DGNR); Christian Vokuhl, Bonn (GPOH; DG Pathologie); Thomas Vraetz, Freiburg (GPOH)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

DGKJ– Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

ÖGKJ – Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pathologie

GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

DGNR – Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie

GPR – Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie

Angaben zu den Interessenkonflikten

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen.

Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen keine Interessenskonflikte vor, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

Aktualisierung 2023

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig, Hannover, Stephan Lobitz, Koblenz

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe): Kinder- und Jugendmedizin

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe: Pädiatrische Onkologie

Entwicklungsstufe: 1

Versionsnummer:	8.0
Erstveröffentlichung:	01/1997
Überarbeitung von:	04/2023
Nächste Überprüfung geplant:	04/2028

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online