

ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ 2022

Παρουσίαση – Συζήτηση περιπτώσεων ασθενών

Συνύπαρξη Ιστικοκυττάρωσης Langerhans και Ψωριασικής αρθρίτιδας?

Ράπτη Άννα

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας

Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

1^η νοσηλεία: 19/05/21 – 03/06/21



Δημογραφικά στοιχεία

- Φύλο: Θήλυ
- Ηλικία: 40 ετών



Ατομικό αναμνηστικό

- Κάπνισμα 5-6 τσιγάρα/ημ.
- 3 τέκνα, 1 αποβολή
- φ.Raynaud από ετών

? Τρέχοντα προβλήματα

- Προσφάτου ενάρξεως **αρθραλγίες+δυσκαμψία**
- Από 6μήνου, έκθυση γενικευμένου αποφολιδωτικού **εξανθήματος+κνησμός**
- **Αλωπεκία** από 3μήνου

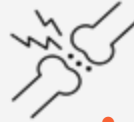
❖ Βιοψία δέρματος από ΔΕΞ πλάγια κοιλιακή χώρα (01/03/21), στο Νοσ. «Ανδρέας Συγγρός»: **δερματίτιδα**



Φαρμακευτική αγωγή

- 2 προηγούμενοι κύκλοι κορτιζονοθεραπείας (11/20 & 01/21), ξεκινώντας από 20mg πρεδνιζολόνης, με γρήγορο tapering
- Από 2μήνου, λήψη Xoza1 x 3

«όψη πάσχοντος»



Κατά την προσέλευση στο Ρευματολογικό Ιατρείο του Νοσοκομείου μας, διαπιστώθηκαν:

- Αρθρίτιδα ΜΚΦ, ΕΦΦ, ΠΔΚ, γονάτων/ευαισθησία ΠΧΚ
- Πρωινή δυσκαμψία ~30'
- Ψωριασόμορφο εξάνθημα τριχωτού κεφαλής/αλωπεκία
- Ερυθρότητα και οίδημα/σκλήρυνση δέρματος σε βραχίονες, πήχεις, ράχη, κορμό, κοιλιά, μηρούς & κνήμες
- Γενικευμένος, βασανιστικός κνησμός
- Ψηλαφητοί-ανώδυνοι τραχηλικοί/μασχαλιαίοι LNs

Work-up κατά τη νοσηλεία



Εργαστηριακός έλεγχος

- **Ηωσινοφιλία** (14%-2100 σε απόλυτο αριθμό)
- **CRP 7.4** (<5), ΤΚΕ 27 / Ήπια ↑ CPK, LDH
- Η/Φ λευκωμάτων ορού: **↑α₁ & α₂** σφαιρίνες, γ σφ=13.5%
- Ανοσοκαθήλωση ορού: (-)
- Ανοσοκαθήλωση ούρων: (-)
- ANA: 1/160 (λεπτός, στικτός φθορισμός)
- Anti-dsDNA(-), ENAs(-), Scl70(-), Cenp-B(-), PR3(-), MPO(-)
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών IgG/IgA/IgM:κ.φ., **IgE:634** (0-160)
- RF(-), C3/C4: ε.φ.ο.
- TSH 0.55, aTG(-), aTPO(-)
- CEA:10.2 (<5), CA19-9(-), CA125 (-), CA15-3(-), β2 μικροσφαιρίνη: 3.05 (<2.64)
- Άμεση/έμμεση Coombs: (-)
- Ηπατίτιδες Β/С, HIV: (-)
- Μικροσκοπική/παρασιτολογική κοπράνων: (-)



Απεικονιστικές εξετάσεις

- **CT τραχήλου/θώρακος/κοιλίας (21/5/21):**
Πολλαπλοί, π/θ διογκωμένοι, LNs [μηροβουβωνικοί (max 2.8cm), έξω λαγόνιοι, μασχαλιαίοι (max 2.6cm), τραχηλικοί (max 1.8cm)]
Οριακοί υπογενεΐδιοι, υπογνάθιοι & υπερκλείδιοι LNs
Ατελής έκπτυξη/πάχυνση τοιχώματος ρινοφάρυγγα
Οριακή αύξηση θυρεοειδούς, με ανομοιογένεια
Πνευμονικό παρέγχυμα κ.φ./Νεφρολιθίαση AP
- **U/S τραχήλου(25/5/21):** σφαγιτιδικοί LNs 1.4cm max, AP&ΔΕΞ, AP υπερκλείδιοι max 1.25cm & οπ. τραχηλικοί max 1.42cm και 1.6cm AP και ΔΕΞ αντίστοιχα, στην πλειοψηφία υπόηχοι, με αυξημένη αγγείωση
- **U/S άνω/κάτω κοιλίας(25/5/21):** ήπαρ/σπλην κ.φ.
- **U/S μαστών & μαστογραφία (25/05/21):**
2 ενδομαστικοί LNs ΔΕΞ (max 1.26cm) & πολλαπλοί μασχαλιαίοι άμφω (ΔΕΞ max 2.25cm), κάποιοι με υποψία διήθησης/πυκνά ινοαδενικά στοιχεία BIRADS 2
- **Triplex καρδιάς (2/6/21):** EF: 65%, διαστολ. δυσλειτουργία gr I, μικρού βαθμού TR, περικάρδιο ελεύθερο

Work-up κατά τη νοσηλεία



Λοιπός παρακλινικός έλεγχος

- **Ενδοσκόπηση ρινοφάρυγγα (21/5/21):** επιβεβαίωση πάχυνσης που ανευρέθη στη CT-προγραμματισμός βιοψίας ρινοφάρυγγα 24/5/21
- **Βιοψία λεμφαδένα** AP οπίσθιας τραχηλικής χώρας (25/5/21)
- **Γαστροσκόπηση (26/5/21):** γαστρίτιδα πυλωρικού άντρου/λήψη βιοψιών μεταβολικά, από άντρο και σώμα
- **Μυελόγραμμα/Οστεομυελική βιοψία (2/6/21)**



Κυτταρολογικές εκθέσεις

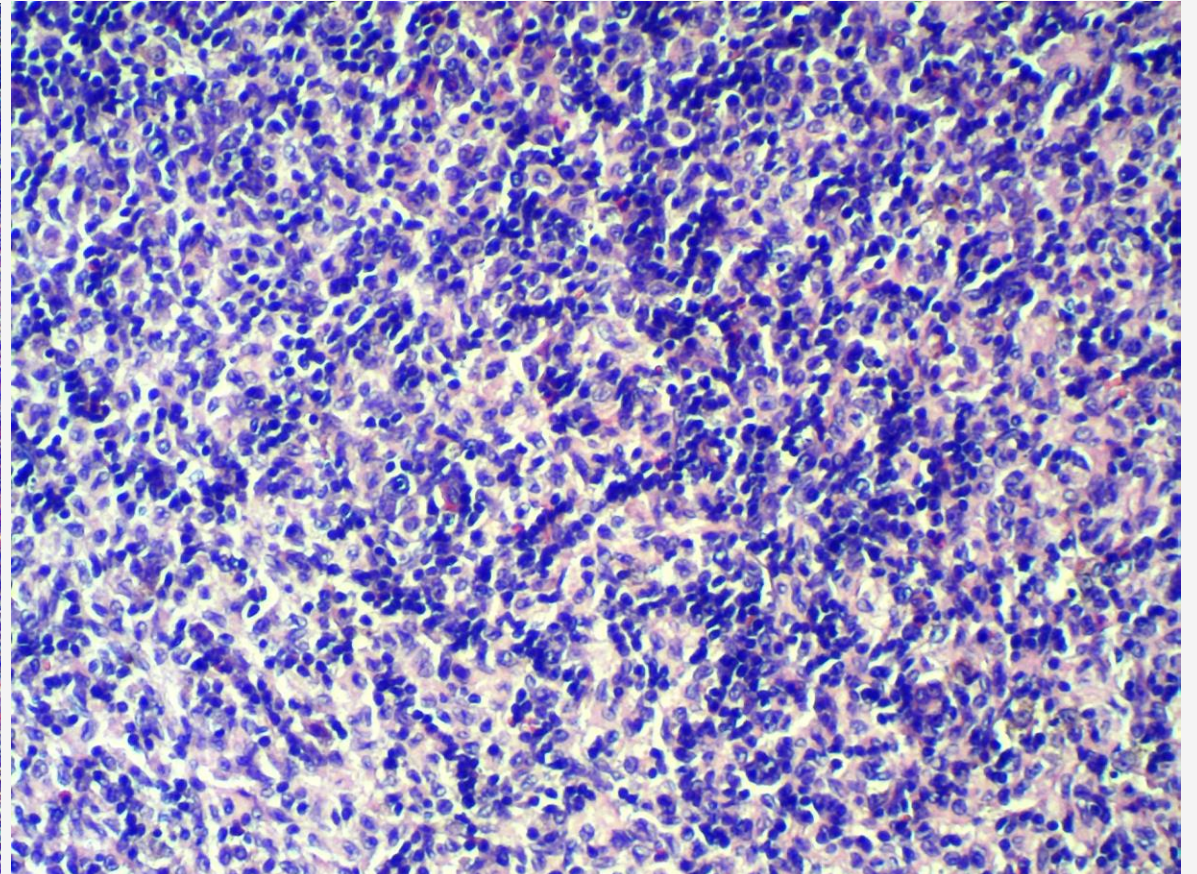
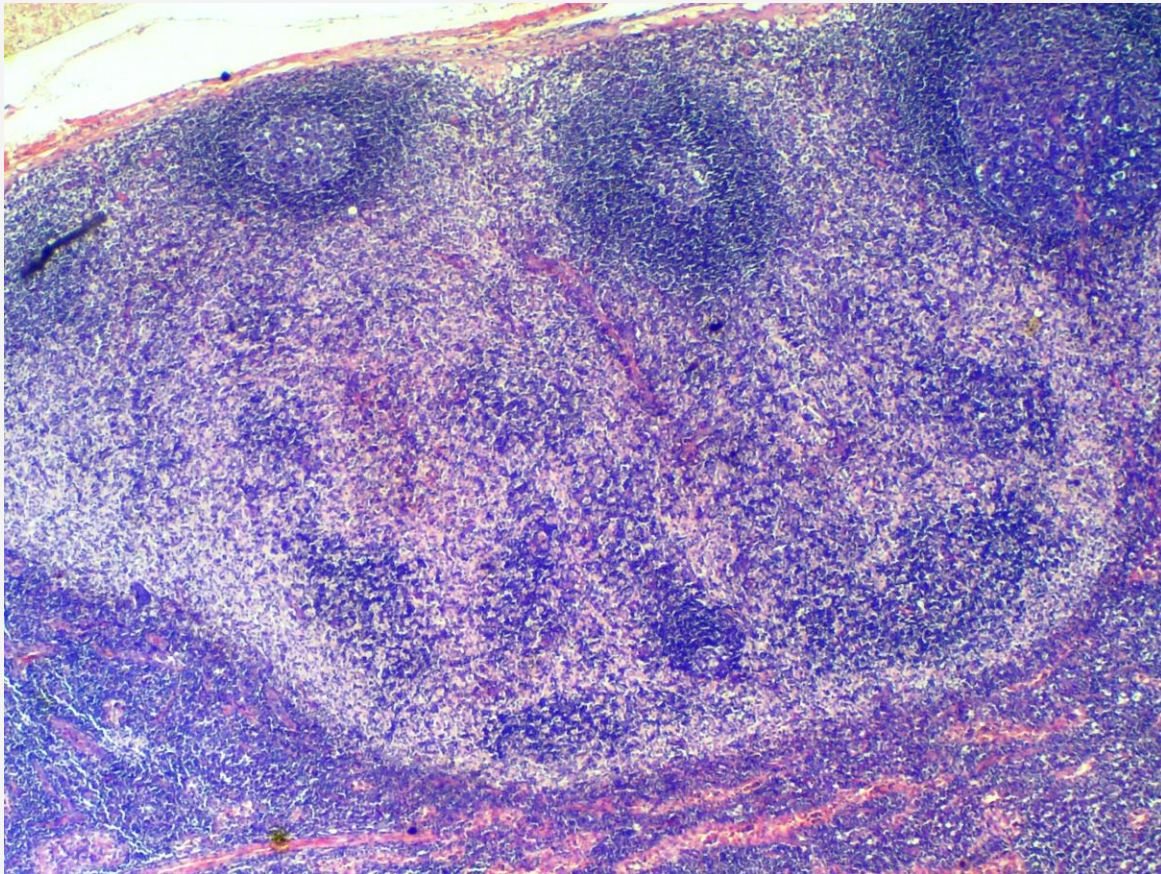
- **Μυελόγραμμα:** μέτρια μυελικά επιχρίσματα με παρουσία ηωσινόφιλων ~9%, χωρίς λοιπά αξιόλογα ευρήματα
- **Κυτταρομετρία ροής:** λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση και μονοκυττάρωση. Τα πολυμορφοπύρρηνα δεν εκφράζουν αυξημένο CD64. Μικρή αύξηση ηωσινοφίλων < 1000/κκχ και βασεόφιλων < 100/κκχ. Μικρή αύξηση B με αυξημένη αναλογία CD27+ μνημονικών κυττάρων. Μειωμένα NK. Δεν βρέθηκαν αυξημένα CD57+ T4 ή T8 λεμφοκύτταρα (LGL).



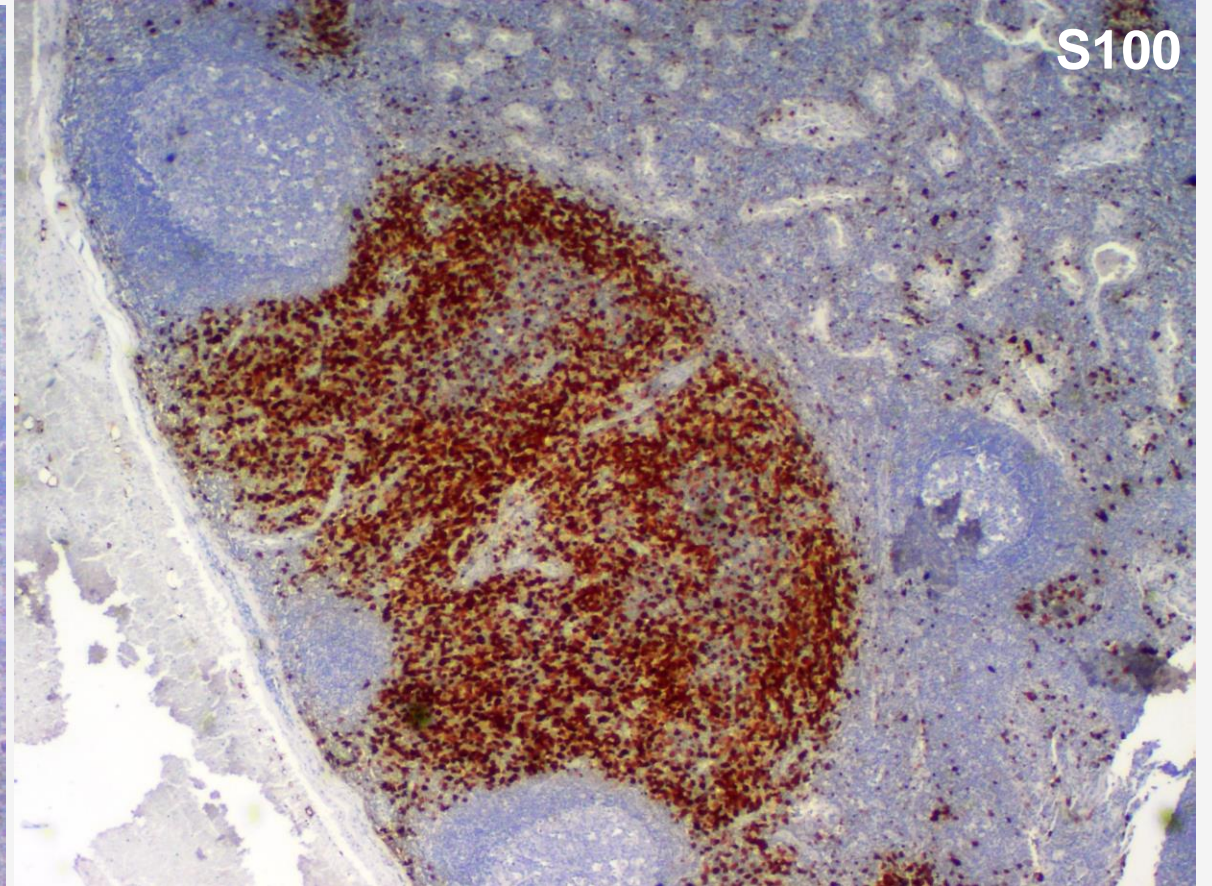
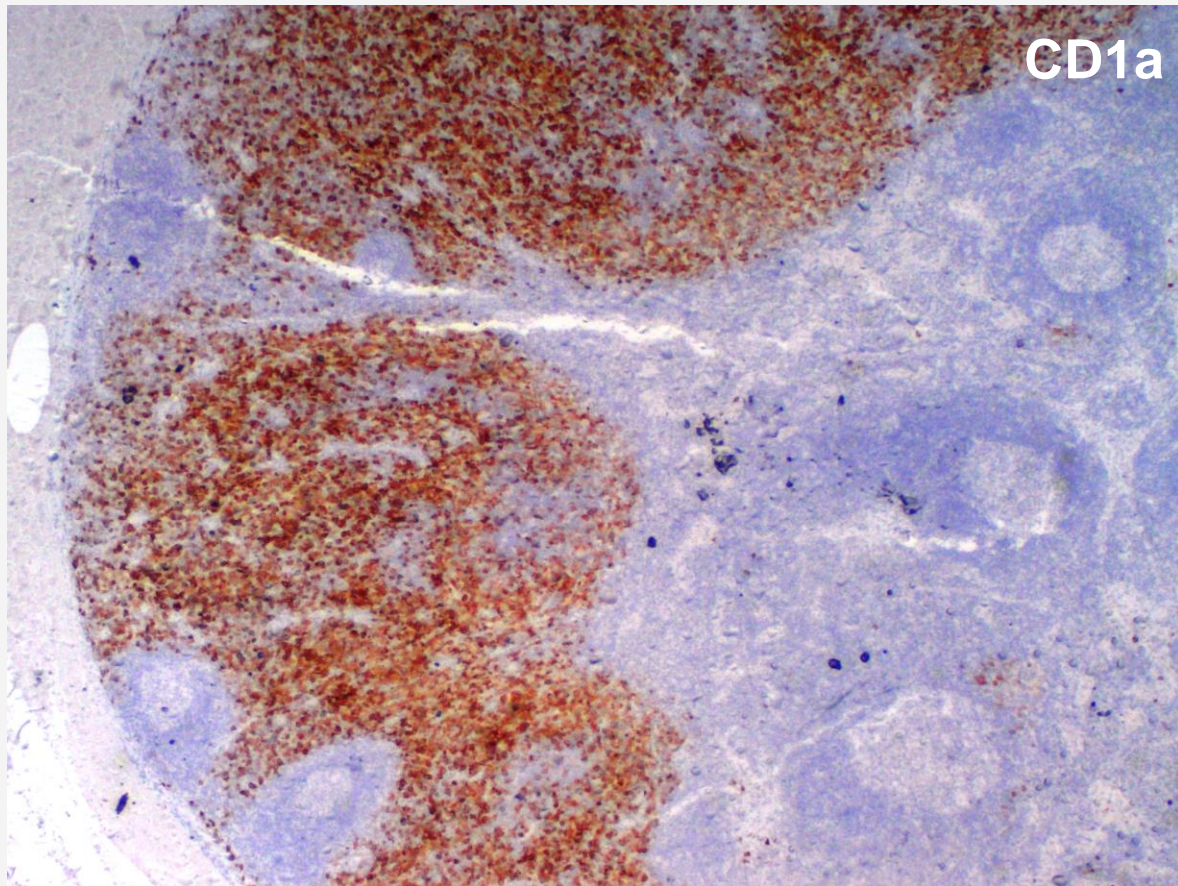
Ιστολογικές εκθέσεις

- **Βιοψίες ρινοφάρυγγα:** αμυγδαλικός ιστός με έντονη διαγραφή των αγγείων και ηπιότατη ηωσινοφιλική πολυμορφοπυρηνική κυτταρική διήθηση του χορίου
- **Βιοψία LN (max δ. 2 cm):** σε παραφλοιώδεις περιοχές του LN με διατήρηση των βλαστικών κέντρων παρατηρείται διήθηση από κύτταρα Langerhans με άφθονο αραιοχρωματικό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (S100+, CD1a+). Συνυπάρχουν ανοσοβλαστικά (CD30+) στοιχεία. [CD20, EMA, CD15, CD3, CD5 και CD79a: (-), Ki67 5%]
- **Βιοψίες στομάχου/12δακτύλου:**
Βλεννογόνος 12δακτύλου με καλή λάχνωση καθώς και θέσεις αποδιοργάνωσης-αποδιάταξης των λαχνών, με κατά τόπους ↑κυτταροβρίθεια του χορίου (↑αριθμού ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων-σπάνια συμμετοχή ηωσινόφιλων) → χρίζει διερεύνησης προς την κατεύθυνση αρχόμενου συνδρόμου δυσασπορρόφησης
Γαστρικός βλεννογόνος με μετρίου βαθμού αλλοιώσεις χρ. γαστρίτιδας, ήπιας ενεργότητας & συνοδό απλή υπερπλασία κυττάρων νευροενδοκρινούς μορφολογίας. H. pylori (-)
- **OMB:** ελαφρά υπερκυτταρικός αιμοποιητικός μυελός, με ήπια ηωσινοφιλία και σιδηροπενία. Διήθηση από κακώθες νόσημα (λεμφοϋπερπλαστική βλάβη ή ιστιοκυττάρωση Langerhans), δεν τεκμηριώθηκε.

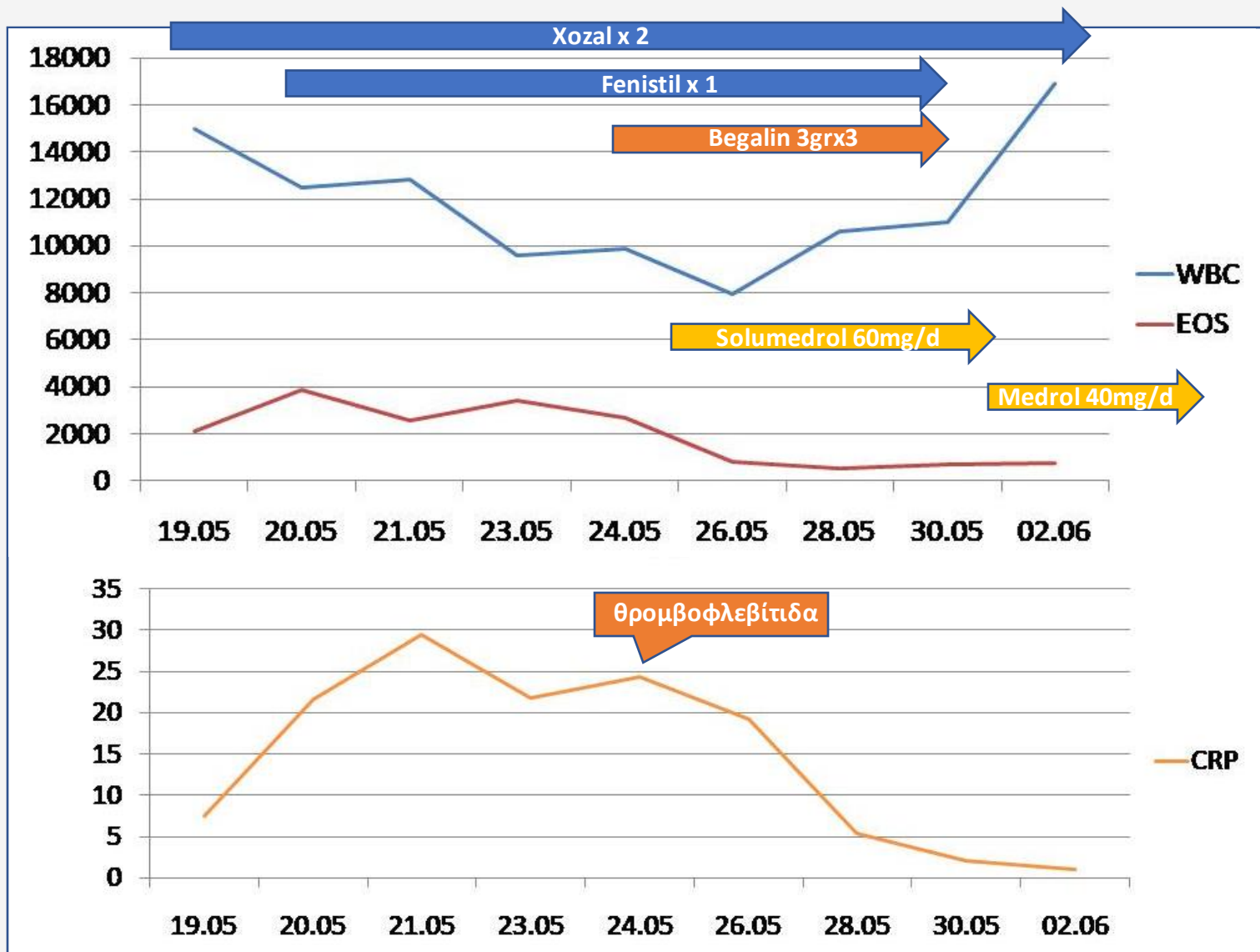
Ιστολογική εικόνα λεμφαδένα-HE x20 & x100



Ιστολογική εικόνα λεμφαδένα-ειδικές χρώσεις x20



Εργαστηριακή διακύμανση κατά τη νοσηλεία



Πορεία νόσου κατόπιν εξιτηρίου (1/2)

- Παραπομπή στο **Αιματολογικό Τμήμα** του Γ.Ν «Λαϊκό», προς περαιτέρω διερεύνηση/αντιμετώπιση για την ιστοκυττάρωση Langerhans
- **Σπινθηρογράφημα οστών** και αρθρώσεων με 20mCi 99mTc- MDP (8/7/21): χωρίς περιγεγραμμένες οστικές αλλοιώσεις
- Επαναληπτική **CT θώρακος** (13/07/21): ολιγάριθμοι μασχαλιαίοι & ΜΣΘ LNs < 1cm, χωρίς νόσο από το πνευμονικό παρέγχυμα
- **PET-CT** (14/7/21): Ήπια πρόσληψη της 18FDG (SUVmax: 1.9) στο οπίσθιο τόξο της 4^{ης} πλευράς ΔΕΞ, χωρίς αντίστοιχο εύρημα στην Υ.Τ. (μη ειδικό εύρημα, πιθανά οφειλόμενο σε ήπια κάκωση)
- **Γονιδιακός έλεγχος** στο βιοπτικό υλικό του λεμφαδένα για ανίχνευση μεταλλαγών στα εξώνια 11, 15 του γονιδίου **BRAF** (14/7/21): (-)

Πορεία νόσου κατόπιν εξιτηρίου (2/2)

- Κατά το **tapering** της κορτιζόνης (στα 4mg medrol/d), **επανεμφάνιση αρθρίτιδας και εξανθήματος**, οπότε και ζητήθηκε **ρευματολογική** γνώμη στο Νοσ.Λαϊκό

- **Βιοψία δέρματος** από οπίσθια επιφάνεια ΔΕΞ μηρού (24/08/21):

επιδερμίδα με συμπαγή παρακεράτωση και μόλις υποσημαινόμενο εστιακό σχηματισμό επιφανειακών μικροαποστημάτων, ακάνθωση, σπογγίωση και εξωκύτωση φλεγμονωδών κυττάρων, καθώς και επιμηκυσμένες επιδερμικές καταδύσεις.

Το υποκείμενο θηλώδες χόριο εμφανίζει πολλαπλά διατεταμένα τριχοειδή αγγεία σε υποεπιδερμική εντόπιση καθώς και ήπιες εστίες χρ. φλεγμ. διήθησης με περιαγγειακή κυρίως εντόπιση.

Ανοσοϊστοχημεία: παρουσία ως επί το πλείστον CD3(+) T-λεμφοκυτταρικού διηθήματος/**χρώσεις CD1a & S100 (-)**

→ **ψωριασόμορφη δερματίτιδα**

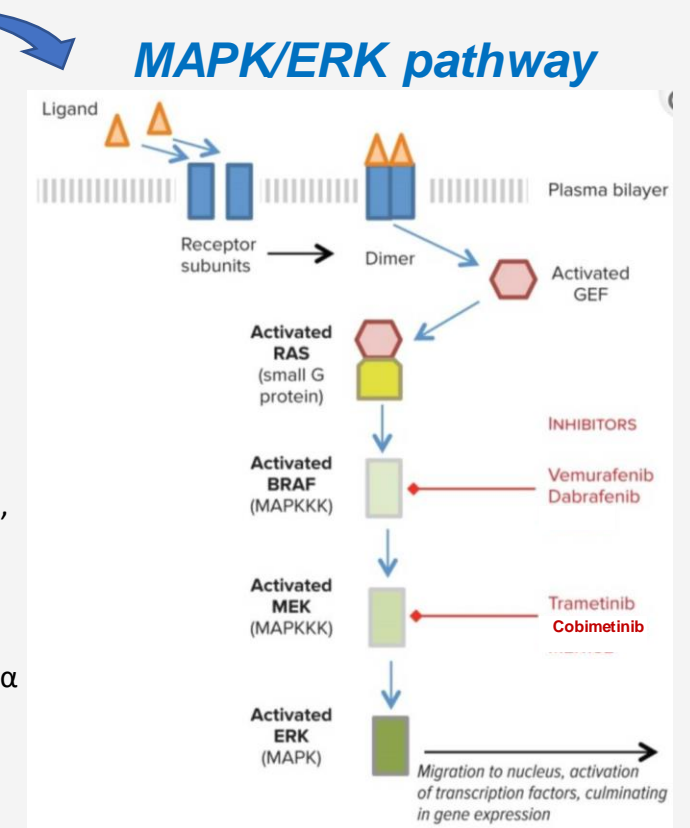
- Έναρξη **MTX 10mg/wk** στις 22/10/21

- **Συμβουλευτική γνώμη για τη βιοψία LN** από Ιατρική Σχολή Αθηνών (17/9/21): επιβεβαίωση ευρημάτων συμβατών με ιστοκυττάρωση Langerhans

- **MRI εγκεφάλου** (28/9/21): αρνητική για παθολογία εκ του ΚΝΣ

Ιστιοκυττάρωση Langerhans ενηλίκων

- **Επίπτωση** 1-2/εκατομμύριο (↑Καυκάσιοι, Βορειο-Ευρωπαίοι)
- 2/3 MS-LCH
- Προέλευση από μυελοειδή, δενδριτικά κύτταρα / **Κλωνικότητα**
- >50% ανεύρεση **μεταλλάξεων** που συνδέονται με κακοήθεια (**BRAF V600E & MEK1**)
- **Προσβολή** οστών (κρανίο, θωρ. κλωβός, ΣΣ, γνάθος/30-50% ενηλίκων), δέρματος, πνευμόνων, ΚΝΣ, λεμφαδένων, ήπατος, σπληνός, αιμοποιητικού, πεπτικού
- Μεμονωμένη πνευμονική προσβολή-ισχυρή συσχέτιση με κάπνισμα
- Φάσμα **κλινικής πορείας**: αυτοπεριοριζόμενη νόσος έως χρόνια, υποτροπιάζουσα
- Συχνότερα **συμπτώματα**: δύσπνοια προσπαθείας ή/και ηρεμίας, βήχας, εντοπισμένο οστικό άλγος, εξάνθημα, κνησμός, πολυδιψία, λεμφαδενοπάθεια, κόπωση/καταβολή, απώλεια βάρους, νυκτερινή εφίδρωση, ναυτία και πυρετός/ άποιος διαβήτη μέχρι και στο 30%
- Συχνή η **δερματική προσβολή** στο τριχωτό της κεφαλής: βλατίδες 1-2mm, συχνά με απολέπιση και εφελκιδοποίηση + πετεχειώδεις αιμορραγίες (ddx με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα) ± φλύκταινες. Συχνά ερύθημα/επιδερμидικές αλλοιώσεις πτυχών, τύπου παρατρίμματος (ddx με έκζεμα, ψωρίαση, Candida). Άλλες πιθανές βλάβες: έλκη/εξελκωμένα οζίδια πρωκτογεννητικής περιοχής, γενικευμένο εξάνθημα (ddx με σταγονοειδή ψωρίαση), αλλοιώσεις ονύχων (όπως πάρωνυχια, ονυχόλυση, υπονύχια υπερκεράτωση), συμμετοχή ούλων.
- AZA, MTX, πρεδνιζολόνη έχουν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για **δερματική νόσο**
- **Μεμονωμένη προσβολή λεμφαδένων** σπάνια, αλλά αυτόματες υφέσεις έχουν παρατηρηθεί επανειλημμένα



- ❖ *Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), Recommendations for Diagnosis, Clinical Work-up and Treatment of adults, Euro Histo Net Work Group for LCH Guidelines, November 2011, Version 1.1*
- ❖ *Georgakopoulou, D.; Anastasilakis, A.D.; Makras, P. Adult Langerhans Cell Histiocytosis and the Skeleton. J. Clin. Med. 2022, 11, 909. <https://doi.org/10.3390/jcm11040909>*
- ❖ *Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. Cancer Sci. 2018 Dec;109(12):3707-3713. doi: 10.1111/cas.13817.*
- ❖ *Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020 Apr 16;135(16):1319-1331. doi: 10.1182/blood.2019000934. PMID: 32106306.*

Ηωσινοφιλία & LCH: τι γνωρίζουμε?

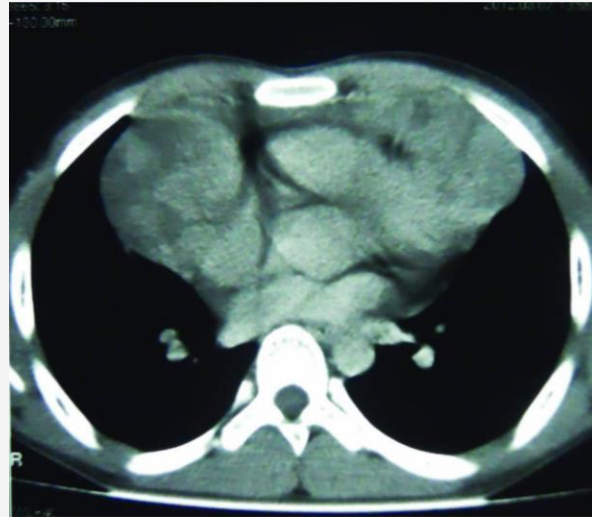
Langerhans Cell Histiocytosis Masquerading as Hypereosinophilia in a Child.

Rastogi N, Yadav SP.
J Pediatr Hematol Oncol. 2019 May

- 5-year-old male/routine test/asymptomatic
- WBCs:50,000 , neutrophil: 5%, lymphocyte:21%, eosinophil:72%
- Bone marrow aspiration: increase in eosinophils and their precursors, normal lymphocytes, prominent histiocytes
- BCR-ABL:(-),mutation analysis for PDGFRA and JAK-2:(-)
- whole body PET-CT scan: multiple enlarged abdominal LNs
- Vinblastine/prednisolone for 6 weeks
- maintenance Tx with 3-weekly vinblastine/prednisolone, and daily 6-mercaptopurine
- ↑LNs & eosinophils1850
- salvage therapy with cladribine for 5 cycles
- maintenance oral chemotherapy with daily 6-mercaptopurine & weekly MTX -1 year in remission

Mediastinal mass with hypereosinophilia in a young boy-a diagnostic dilemma.

Parambil AS, Prem S, Jacob PM, et al.
J Clin Diagn Res. 2016



- 15-year-old boy presented with left tonsillar enlargement for 3 months associated with non productive cough and dyspnea of 15 days duration, aggravated in supine position
- WBCs:31,600/mm³, 80% eosinophils
- Single-system LCH (LNs), but emergency (SVCO) →chemo/RT

Chronic eosinophilic leukaemia with FIP1L1-PDGFRΑ fusion and T6741 mutation that evolved from Langerhans cell histiocytosis with eosinophilia after chemotherapy.

Ohnishi H, Kandabashi K, Maeda Y, et al.
Br J Haematol. 2006

- 25-year-old man diagnosed with LCH (multiple osteolytic lesions with infiltration of eosinophils and non-dysplastic eosinophilia in peripheral blood)
- Despite several courses of multidrug chemotherapy (vinblastine, methotrexate, 6-mercaptopurine and cladribine), blastic eosinophils appeared in peripheral blood, bone marrow and pleural effusion 1 year later-CEL
- a leukaemic clone with FIP1L1–PDGFRA might have evolved during the course of multidrug chemotherapy

CASE REPORT

Ninety-year-old man with hypereosinophilia, lymphadenopathies and pruritus

José Guilherme Freitas,¹ Ana Jorge,² Daniel Rei,³ Joana Graça⁴

¹Department of Internal Medicine, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Lisboa, Portugal

²Department of Hematology, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Lisboa, Portugal

³Department of Internal Medicine, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Lisboa, Portugal

⁴Department of Oncology, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Lisboa, Portugal

Correspondence to

Dr José Guilherme Freitas,
jfrei1992@gmail.com

Accepted 22 December 2017

SUMMARY

We report a case of a 90-year-old man with hypereosinophilia, lymphadenopathies and skin lesions, namely lichenification and pruritus. An aetiological investigation was performed, and a bone marrow (BM) biopsy and aspirate showed a hypercellular marrow with hypereosinophilia without dysmorphia or abnormal elements, and the BM and inguinal node's immunophenotyping denied any presence of abnormal lymphoid cell population. The inguinal node biopsy revealed a multinodular proliferation of large cells S100 and CD1a⁺, and a diagnosis of Langerhans cell histiocytosis was made. The hypereosinophilia and skin lesions were managed with corticotherapy with substantial improvement of cutaneous lesions and lymphadenopathies and normalisation of eosinophil count. Finally, to define if it is a single or multisystem disease, a skin biopsy will be necessary.

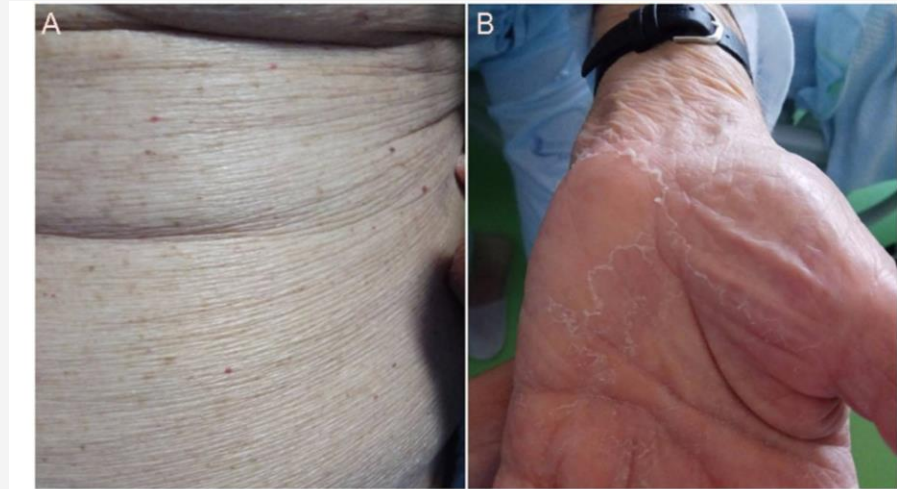


Figure 1 Lichenification and scaly lesions: (A) abdomen; (B) palm of the left hand.

- Tx for scabies and hives, initially
- WBCs:16.900/ μ L, neutrophils 4.500/ μ L and eosinophils 6.250/ μ L
- IgE: 1210 UI/mL (ULN:100)
- RF, ANAs, ENAs, AMA, c-ANCA, p-ANCA, antimicrobial and anti-PR3: (-)
- Prerenal AKI (creatinine 2.24mg/dl)
- axillary and inguinocrural lymphadenopathy
- right iliofemoral lymph node (23×28mm) biopsy

Ηωσινοφιλία & ψωρίαση: τι γνωρίζουμε?

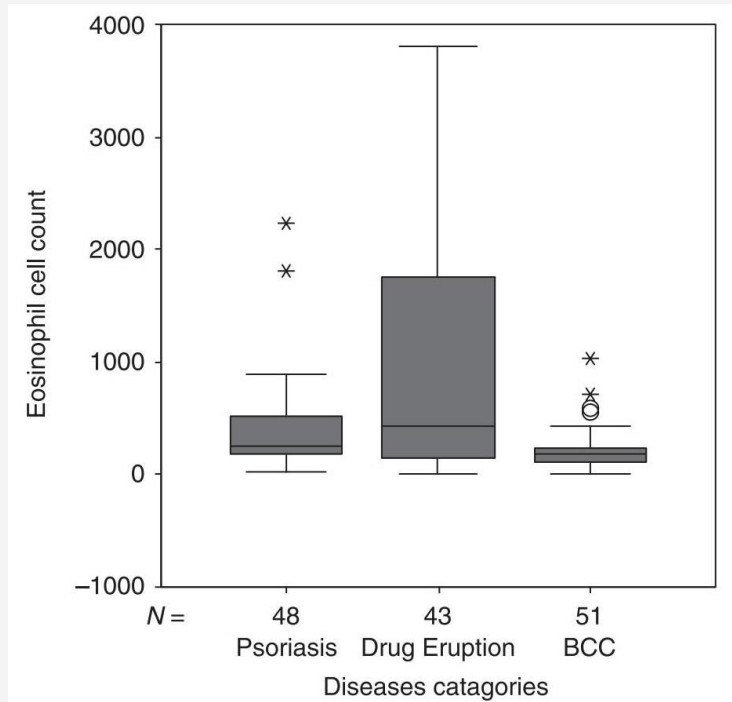


fig. 1 The box plots represent the distribution of eosinophil cell count for patients with psoriasis, DE and BCC. The horizontal line in the box represents median. The lower margin of the boxes is the 25th percentile, whereas the upper margin is the 75th percentile. Whiskers show greatest and least values excluding outliers. \circ , outliers; *, extremes.

Peripheral blood eosinophilia in association with generalized pustular and erythrodermic psoriasis.

Mansur AT, Göktay F, Yaşar SP.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Apr;22(4):451-5.

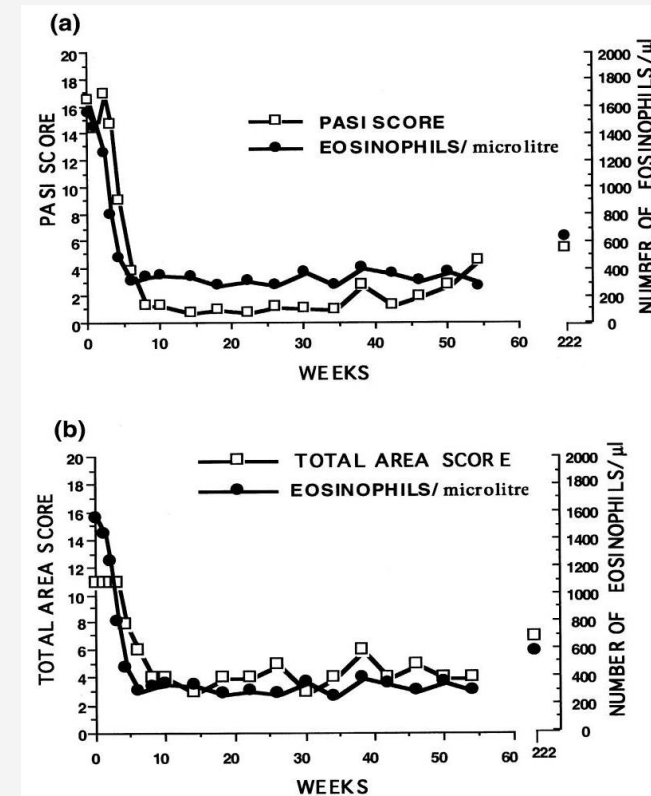


Figure 1 (a) Correlation between PASI score and eosinophil count. (b) Total area score and eosinophil count.

A case of psoriasis vulgaris with peripheral blood eosinophilia, paralleling the psoriasis area and severity index (PASI) score.

Sueki H, Nakada T, Iijima M.
Clin Exp Dermatol. 2004 Sep;29(5):549-50

Επίσκεψη στο Ρευματολογικό Τμήμα του ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» 31/3/22

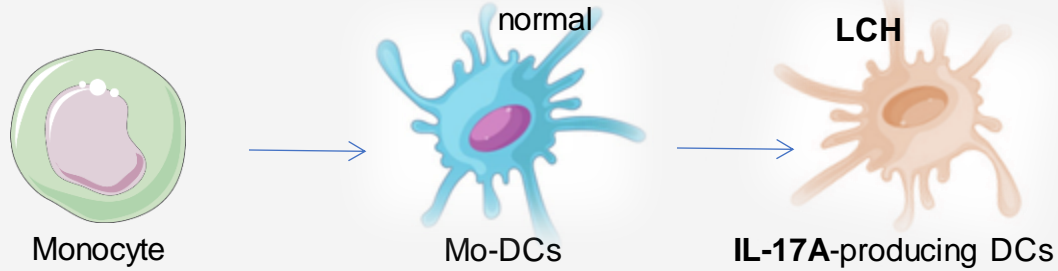
- Επανεκτίμηση 31/3/22, υπό MTX 10mg/wk, CS d/c προ 1.5 μηνός: **χωρίς** ενεργό αρθρίτιδα στην παρούσα φάση, αλλά με **εξάνθημα** τριχωτού κεφαλής/κορμού/άκρων και επανεμφάνιση αλωπεκίας, συν **καταφυσίτιδα αχιλλείων** άμφω.
- Απόφαση για έναρξη **secukinumab**, ως επί **PsA** και δεδομένων μελετών που συνδέουν το μονοπάτι της **IL-17A** με την ιστοκυττάρωση Langerhans.



Ο ρόλος της IL-17A στην LCH

Neutralizing Anti-IL-17A Antibody Demonstrates Preclinical Activity Enhanced by Vinblastine in Langerhans Cell Histiocytosis

Åkefeldt et al., Front. Oncol., 21 January 2022

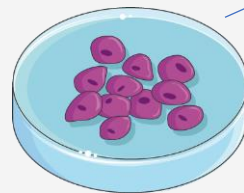


+ recombinant IL-17A
↓
↑survival and chemoresistance

IL-17A expression ↔ BCL2A1 expression ↔ survival of LCH Mo-DCs

↑BCL2A1 (anti-apoptotic)

LCH granuloma

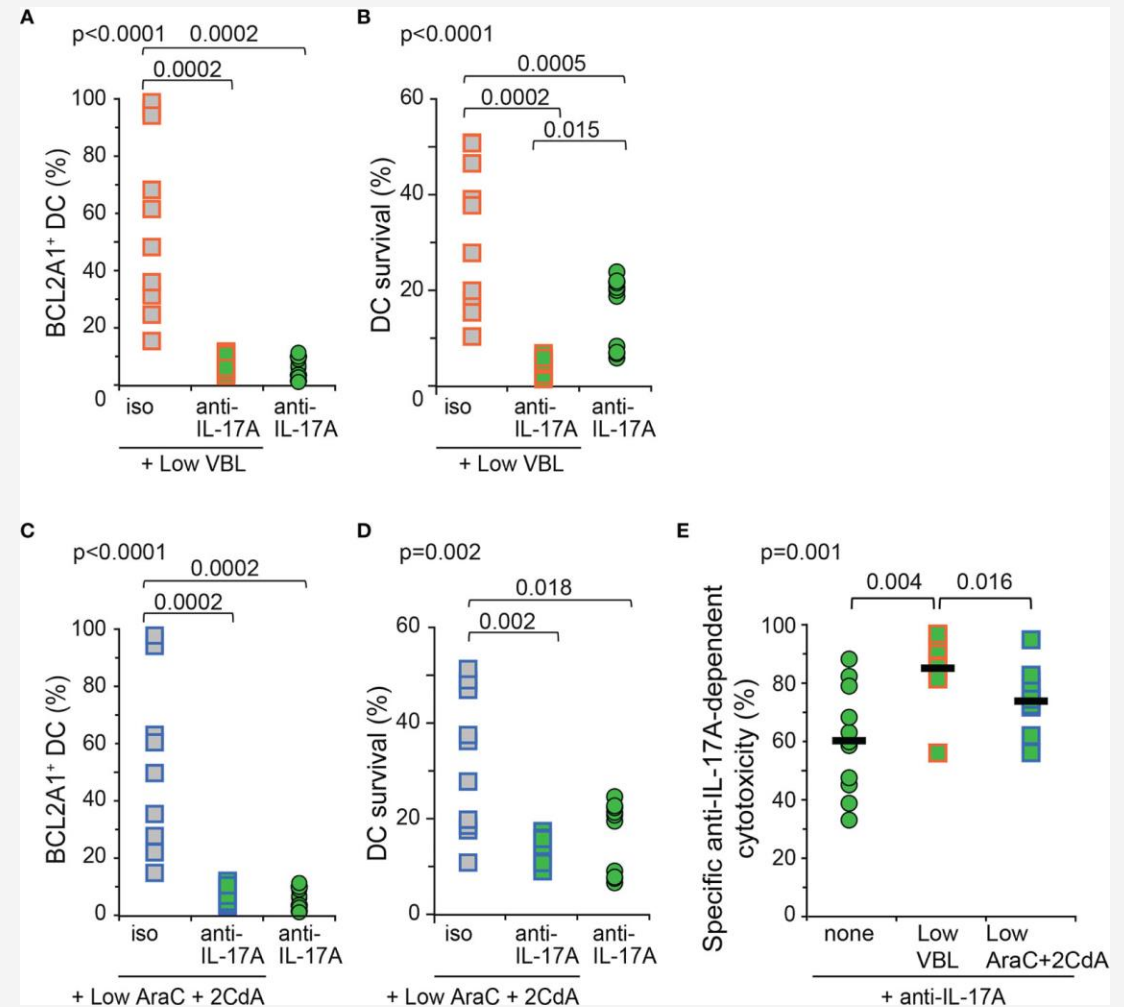


neutralizing anti-IL-17A Abs → ↓BCL2A1 expression

Vinblastine or Cytarabine + Cladribine.

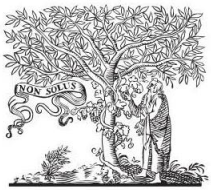
↓Mcl-1 (main anti-apoptotic BCL2 family member for myeloid cells), without affecting BCL2A1 expression (only in high doses)

↓ survival of Mo-DCs from LCH patients ex vivo



Case report με οστική μονοεστιακή SS-LCH & Hx PsA

RADIOLOGY CASE REPORTS 13 (2018) 310-314



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://Elsevier.com/locate/radcr>



Musculoskeletal

Langerhans cell histiocytosis of bone in an adult: A case report

Zachary Christopher MD^a, Odion Binitie MD^b, Evita Henderson-Jackson MD^b,
Joseph Perno MD, PhD^c, Rikesh J. Makanji MD^{b,*}

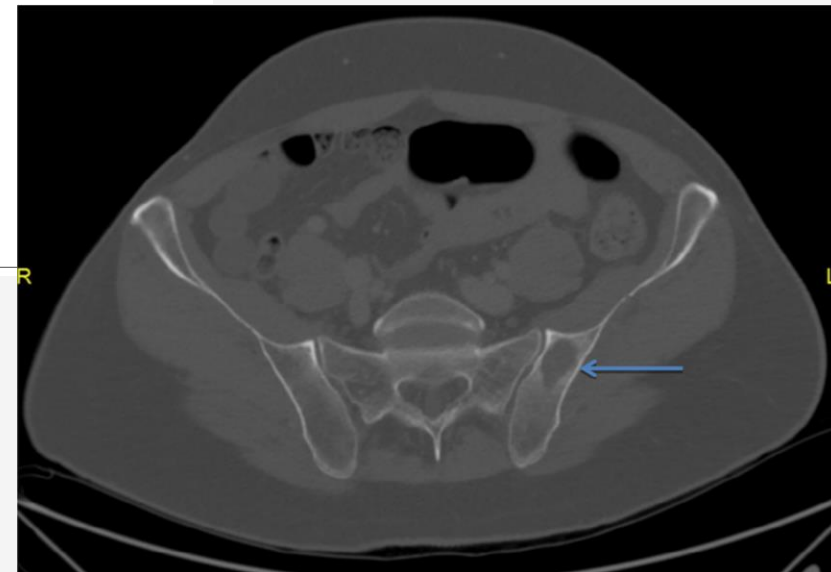
^a University of South Florida, 13330 USF Laurel Drive, Tampa, FL 33612, USA

^b Moffitt Cancer Center, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

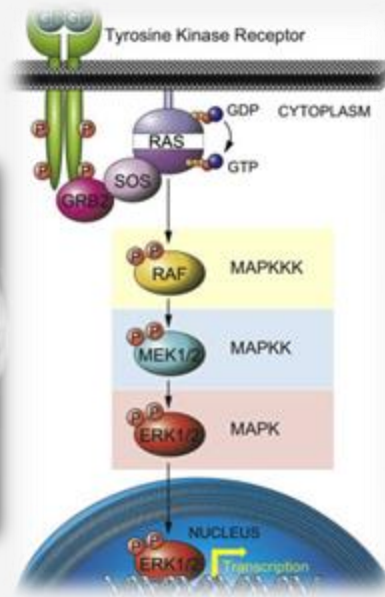
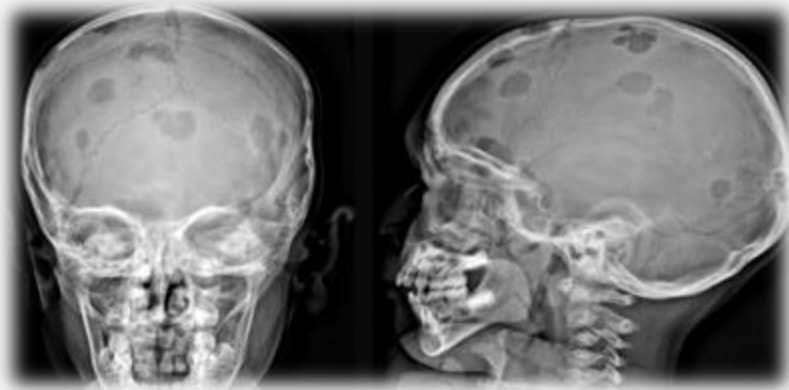
^c Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, PA 19111, USA

Case presentation

A 54-year-old white man presented to an outside hospital emergency department for acute low back pain, flank pain, constipation, and left buttock pain radiating into his left thigh. He had no history of trauma to the area or an inciting event. His medical history was significant for psoriatic arthritis treated with Humira and a history of melanoma in situ. He underwent a computed tomography (CT) scan of the abdomen and pelvis with and without intravenous contrast along with a noncontrast CT of the lumbar spine, which revealed a 2.5-cm well-circumscribed osteolytic bone lesion involving the left ilium



Συνύπαρξη Ιστοκυττάρωσης Langerhans και Ψωριασικής αρθρίτιδας?



Ευχαριστούμε για την προσοχή σας!