

Hierbij het verslag van prof. dr. Stefaan Van Gool over het Histiocyte Society congres te Athene (september 2015)

Geachte lezers,

Hier is uw vertrouwde lezersbrief van LCH Belgium terug. En in de brief vindt u naar goede gewoonte ook het verslag van de jaarlijkse bijeenkomst van de Histiocyte Society. Ik zit hier rustig op de trein tussen Luik en Keulen, maar moet daarna uitzonderlijk nog doorsporen naar Ulm in het kader van een wetenschappelijke samenwerking. Dit is een deel van mijn nieuwe arbeidsleven: nieuwe uitdagingen in spitsgeneeskunde in Aachen en Keulen, patiënten van over de hele wereld behandelen, ook momenten van rustig ongestoord werken op de trein.

De vergadering van de Histiocyte Society was deze keer in Athene, van 28 tot 30 september 2015. Athene was niet voor niets gekozen als the-place-to-be. Daar was immers toch wel heel veel te vieren: de Nicolas Symposia, die door de familie Kontoyannis georganiseerd worden vierden immers hun 25 jaar bestaan; de Artemis Association on Histiocytosis aldaar vierde het 20 jarig bestaan. Maarten Egeler heeft het in de voorbije jaren vanop de eerste rij allemaal meegemaakt, en gaf in zijn voordracht dan ook een overzicht van de grote namen die mee een rol hebben gespeeld in de geschiedenis van de LCH gemeenschap, niet alleen voor het onderzoek naar histiocytosis ziekten in Griekenland, maar ook voor een wereldwijde ondersteuning naar kennis verwerving en samenwerking. Hier komen namen zoals Paul en Elisabeth Kontoyannis, met hun zoon Nikolas; hier komen ook namen zoals Dora Moustafa, en onze Belgische Pieter Bienenstock. Maarten Egeler vermeldde ook enkele andere grote namen zoals Julio D'Angio en Audrey Evans, en Peter Beverley als onderzoekers van het eerste uur. Hij bracht ook hulde aan enkele overleden monumenten: John Pritchard (de LCH dokter bij uitstek), Ralph Steinman (Nobelprijs winnaar 2011 die de dendritische cel ontdekte), Marianne Malose (een toegewijde arts met groot oog voor detail) en Bob Arceci (een bezielende alom lachende man die feitelijk niet te omschrijven is maar in elk geval expert was in kindergeneeskunde en in klinisch- en basis-wetenschappelijk onderzoek). Maarten Egeler bekwam voor zijn inzet ten gunste van de Histiocyte Society, weze het als nieuwsgierige wetenschapper, als kritische vragen steller, als ouwe rot in het vak, als superervaren clinicus, als coach voor patiëntenorganisaties, als fuifbeest, of als ere-voorzitter van de society, onder daverend applaus de Golden Pin van de Histiocyte Society. Een dikke proficiat en heel veel dank aan Maarten Egeler die ook voor LCH Belgium veel betekent.

In al dat feestelijk gedruis mocht mijn eigen gezin actief deelnemen door het verzorgen van een avondconcert voor de 20 en 25 jaar vieringen van de Artemis Association and Nikolas Symposia. Het werd een fantastische avond verenigd rond muziek als een grote familie. Het was een persoonlijk geschenk van mijn gezin waarmee we onze waardering en respect hebben getoond voor alle initiatieven die er zijn om LCH beter te begrijpen en te kunnen genezen.

En dat beter begrijpen is wel de hoofdbrok van mijn bijdrage hier in deze tekst. Zoals u allemaal weet is histiocytose een heel complex geheel van aandoeningen, waarbij LCH (Langerhans Cel Histiocytose) de hoofdbrok is. Jarenlang hebben klinici en onderzoekers gezocht om deze aandoeningen op de een of andere manier in te delen, om er wat wegwijs uit te geraken. Dergelijke indelingen spelen een grote rol in het begrijpen van de ziekte, maar ook om patiënten, ouders en familie de juiste uitleg te kunnen geven en een prognose in te schatten, en om de meest up-to-date behandeling te geven. De indelingen zijn steeds weer veranderd, omdat men langzaam maar zeker meer inzichten bekwam. De laatste 5 jaren zijn er hierbij overweldigend vele inzichten gekomen vanuit moleculaire biologie. Vanuit deze kennis werden nieuwe diermodellen gecreëerd die de inzichten nog verder hebben verdiept. Het was dus hoog tijd om een nieuwe indeling te maken, en deze werd voorgesteld tijdens het congres, en werd gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift Blood in maart 2016: Emile JF et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages.

Blood 2016; in druk. Professor Emile was bereid om voor het schrijven van dit stukje tekst de drukproef van het wetenschappelijk artikel door te sturen. De WiFi op de trein maakte het mogelijk om de tekst te downloaden. Wat u als lezer hier voorgeschoteld krijgt is dus echt wel een weerspiegeling van de huidige stand van de wetenschap.

De indeling start met 5 grote categorieën of groepen aandoeningen: 1/ Langerhans cel gerelateerde aandoeningen (LCH), 2/ histiocytosen in huid en onderhuid, 3/ maligne histiocytosen, 4/ Rosai-Dorfman ziekte en 5/ Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) en Macrophage activation syndrome (MAS).

1. De L-groep (Langerhans)

Deze groep aandoeningen includeren LCH, Erdheim-Chester Disease (ECD) en extracutane juvenile Xanthogranuloma (JXG), omdat al deze ziekten gekenmerkt zijn door clonale mutaties die de genen van een bepaald intracellulaire signaalweg (MAPK weg) betrekken. Hierbij zijn de *BRAFV600E* en *MAP2K1* mutaties de belangrijkste om na te kijken, zeker als de diagnose moeilijk is of de patiënt niet goed antwoordt op de eerste therapie.

1.1. Langerhans cel histiocytosis (LCH)

De incidentie van LCH bij jongeren onder de 15 jaar bedraagt 5 tot 9 kinderen per miljoen kinderen per jaar; de incidentie voor de patiënten ouder dan 15 jaar is ongeveer 1 per miljoen per jaar. De ziekte is niet genetisch, doch er zijn familiale gevallen bekend. Long LCH is sterk geassocieerd met roken. De diagnose wordt gesteld door microscopisch onderzoek van het weefsel. Hierbij moeten CD1a+ en CD207+ cellen gedetecteerd worden. De uitbreidbaarheid van de ziekte wordt verder ingedeeld.

1.1.1. LCH SS: LCH, single system: slechts 1 systeem is aangetast

1.1.2. LCH lung: long LCH wordt nu als afzonderlijke entiteit beschreven

1.1.3. LCH MS RO+: multisysteem LCH met aantasting van risico organen (lever, milt, beenmerg)

1.1.4. LCH MS RO-: multisysteem LCH zonder aantasting van risico organen

Opvallend is dat hersenen niet afzonderlijk vermeld zijn in deze indeling.

1.2. Erdheim-Chester ziekte (ECD)

Deze ziekte komt vooral voor bij de volwassenen, veel minder bij de kinderen. De ziekte tast op de eerste plaats het beenderstelsel aan, maar geeft ook aanleiding tot verlittekeningen achter de buikorganen. Soms zijn de hersenen ook aangetast. De histiocyten hier zijn in principe negatief voor CD1a. De ziekte wordt verder ingedeeld.

1.2.1. ECD klassiek type

1.2.2. ECD met bot aantasting

1.2.3. ECD geassocieerd met myeloproliferatieve of myelodysplastische ziekten

1.2.4. Extracutane of verspreide JXG met MAPK-activerende mutaties of ALK translocaties.

2. De C-groep: cutane en slijmvlies/cutane histiocytose

De xanthogranuloma familie van aandoeningen zijn zeer zeldzame aandoeningen met geïsoleerde of multipale of uitgezaaide letsels op bepaalde plaatsen op het lichaam zich presenterend op bepaalde leeftijden. Deze goedaardige aandoeningen zijn doorgaans beperkt tot enkele rood of gelige knobbels van 0.5 tot 1 cm, die meestal vanzelf verdwijnen na maanden tot jaren.

De niet-JXG familie van aandoeningen betreffen huid localisaties van Rosai Dorfman disease (RDD). Verdere indeling van de C-groep wordt als volgt gemaakt.

2.1. Cutane non-LCH histiocytosis

2.1.1. XG familie

2.1.1.1. JXG: Juveniele xanthogranuloma

2.1.1.2. AXG: Adulte xanthogranuloma

2.1.1.3. SRH: Solitaire reticulohistiocytoma

2.1.1.4. BCH: Benigne hoofd histiocytosis

2.1.1.5. GEH: Gegeneraliseerde huid histiocytosis

2.1.1.6. PNH: Progressieve nodulaire histiocytosis

2.1.2. Non-XG familie

2.1.2.1. Cutane RDD

2.1.2.2. NXG: Necrobiotische xanthogranuloma

2.1.2.3. Cutane histiocytosis verder niet gespecificeerd

2.2. Cutane non-LCH histiocytosis met majeure systemische componenten

2.2.1. XG familie: XD: xanthoma disseminatum

2.2.2. Non-XG familie: MRH: Multicentric reticulohistiocytosis

3. De M-groep: maligne histiocytosis

3.1. De primaire maligne histiocytosis wordt vooral gesteld aan de hand van uitsluiting van andere vormen van kanker. Hierbij zijn kleuringen van het letsel dan enerzijds negatief voor de betrokken marker van de betrokken kanker, en anderzijds positief voor merkers van histiocyten (zoals CD68, CD163, CD4, lysozyme). De maligne histiocytosen worden dan verder opgedeeld volgens hun positiviteit voor S100 proteïne, CD1a en CD207. Een zekere hoeveelheid atypische celdeling en atypische cel karakteristieken moeten waargenomen worden, al blijft dat subjectief.

3.2. De secundaire maligne histiocytosen worden waargenomen in verbinding met folliculair lymfoma, haarcel leukemie, chronische lymfoblasten leukemie, acute lymfoblasten leukemie, chronische myelomonocytair leukemie en soms zelfs LCH. Het betreft hier in deze gevallen dus waarschijnlijk een kwaadaardige progressie met abnormale expressie van histiocytair merkers.

4. De R-groep: Rosai-Dorfman disease (RDD) en zeldzame niet-cutane niet-Langerhans cel histiocytosis

Het betreft hier een opstapeling van S100+, fascin+, CD68++, CD14+, HLADR+, CD163+ macrofagen zonder expressie van CD1a of CD207, voornamelijk in de lymfeklieren. Meestal betreft het bilateraal massieve pijnloze klieren, meestal in de hals, gepaard gaand met koorts, nachtelijk zweten, vermoeidheid en gewichtsverlies. Ook botten kunnen aangetast zijn, alsook de neus en de sinus holten. Een zeldzame keer worden de hersenen aangetast. Sommige ziektebeelden passen in het kader van een onderliggende genetische aandoening. De ziekte wordt verder ingedeeld.

4.1. Familiale RDD

4.1.1. Faisalabad of H syndroom-gerelateerde RDD

4.1.2. Fas deficiëntie of acute lymfoproliferatief syndroom (ALPS)-gerelateerde RDD

4.1.3. Familiale RDD niet verder gespecificeerd

4.2. Klassieke klier RDD

4.2.1. Klassieke klier RDD zonder IgG4 syndroom

4.2.2. Klassieke klier RDD IgG4 geassocieerd

4.3. Extranodale RDD

4.3.1. Bot RDD

4.3.2. Hersen RDD zonder IgG4 syndroom

- 4.3.3. Hersen RDD IgG4 geassocieerd
- 4.3.4. RDD in orgaan (niet klier huid of hersenen) zonder IgG4 syndroom
- 4.3.5. RDD in orgaan (niet klier huid of hersenen) IgG4 geassocieerd
- 4.3.6. Verspreide RDD
- 4.4. Kanker-geassocieerde RDD
 - 4.4.1. RDD na leukemie
 - 4.4.2. RDD na lymfoom
 - 4.4.3. RDD na Maligne histiocytosis
 - 4.4.4. RDD na LCH of ECD
- 4.5. Immuunstoornis-geassocieerde RDD
 - 4.5.1. Serum Lupus Erythematosus (SLE)-geassocieerde RDD
 - 4.5.2. Idiopathisch juveniele arthritis (JA)-geassocieerde RDD
 - 4.5.3. Autoimmune hemolytische anemie (AIHA)-geassocieerde RDD
 - 4.5.4. HIV-teassocieerde RDD
- 4.6. Andere niet-C, niet-L, niet-M, niet-H histiocytosis

5. De H-groep: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) en Macrofagen Activerings Syndroom (MAS)

Over deze grote groep aandoeningen heb ik in vroegere nieuwsbrieven ook reeds meerdere keren gerapporteerd. Het betreft eigenlijk een hele hoop aandoeningen waar het immuunsysteem niet meer in staat is om zichzelf te regelen, met als gevolg een ontregeld explosief verlopende immunoreactie, soms met de dood tot gevolg. De erfelijke vormen die optreden bij jonge zuigelingen kennen de kinderhemato-oncologen heel goed, want al die kinderen moeten een beenmergtransplantatie krijgen om te overleven. De niet-erfelijke vormen komen bij oudere kinderen voor, en zijn ook goed gekend bij de rheumatologen, onder de vorm van MAS. In de voorbije jaren zijn de wetenschappelijke verenigingen van de kideroncologie en de rheumatologie samen gekomen om in al deze ziektebeelden de juiste indeling te brengen.

- 5.1. Primaire HLH: overerving volgens de wetten van Mendel
 - 5.1.1. HLH geassocieerd met cytotoxische defecten van de lymfocyten
 - 5.1.1.1. FHL2 (*PRF1*)
 - 5.1.1.2. FHL3 (*UNC13D*)
 - 5.1.1.3. FHL4 (*STX11*)
 - 5.1.1.4. FHL5 (*STXBP2*)
 - 5.1.1.5. XLP1 (*SH2D1A*)
 - 5.1.1.6. Griscelli Syndrome type 2 (*RAB27A*)
 - 5.1.1.7. Chediak-Higashi syndrome (*LYST*)
 - 5.1.2. HLH geassocieerd met abnormaliteiten in de inflammasoom activering
 - 5.1.2.1. XLP2 (*BIRC4*)
 - 5.1.2.2. *NLR4*
 - 5.1.3. HLH geassocieerd met Mendeliaanse verstoringen in ontsteking
 - 5.1.3.1. Lysinuric protein intolerance (*SLC7A7*)
 - 5.1.3.2. *HMOX1*
 - 5.1.3.3. Andere Mendeliaanse verstoringen van ontsteking
 - 5.1.4. Familiale HLH van onbekende oorsprong met met Mendeliaanse overerving
- 5.2. Secundaire HLH (niet-Mendeliaanse HLH)
 - 5.2.1. Infectie-geassocieerde HLH
 - 5.2.1.1. Virus-geassocieerde HLH
 - 5.2.1.1.1. EBV-geassocieerde HLH
 - 5.2.1.1.2. CMV-geassocieerde HLH
 - 5.2.1.1.3. HLH geassocieerd met andere herpes virus infecties

- 5.2.1.1.4. HIV-geassocieerde HLH
- 5.2.1.1.5. Influenza-geassocieerde HLH
- 5.2.1.1.6. HLH geassocieerd met andere virale infecties
- 5.2.1.2. Bacterie-geassocieerde HLH
- 5.2.1.3. Parasiet-geassocieerde HLH
- 5.2.1.4. Schimmel-geassocieerde HLH
- 5.2.2. Kanker-geassocieerde HLH
- 5.2.2.1. Kanker-uitgelokte HLH (HLH bij het ontstaan van kanker)
- 5.2.2.1.1. Hematologische maligniteiten
- 5.2.2.1.1.1. T cel lymfoblasten lymfoma/leukemie
- 5.2.2.1.1.2. T cel non-lymfoblasten lymfoom
- 5.2.2.1.1.3. B cel leukemie
- 5.2.2.1.1.4. B cel lymfoma (non Hodgkin)
- 5.2.2.1.1.5. Hodgkin lymfoma
- 5.2.2.1.1.6. NK cel lymfoma/leukemie
- 5.2.2.1.1.7. Myeloïde maligniteiten
- 5.2.2.1.1.8. Andere hematologische maligniteiten
- 5.2.2.1.2. Vaste tumoren
- 5.2.2.1.3. Niet geklassificeerde kankers
- 5.2.2.2. HLH tijdens chemotherapie (niet geassocieerd met de eerste diagnose)
- 5.2.2.3. HLH geassocieerd met kanker, maar niet nader omschreven
- 5.2.3. HLH geassocieerd met bepaalde reumatische aandoeningen (MAS-HLH)
- 5.2.3.1. HLH geassocieerd met systemische juveniele idiopathische arthritis
- 5.2.3.2. HLH geassocieerd met volwassen vorm van ziekte van Still
- 5.2.3.3. HLH geassocieerd met serum lupus erythematosus
- 5.2.3.4. HLH geassocieerd met vasculitis
- 5.2.3.5. HLH geassocieerd met andere specifieke vormen van auto-immune condities
- 5.2.3.6. HLH geassocieerd met niet omschreven vormen van auto-immune condities
- 5.2.4. Transplant-gerelateerde HLH
- 5.2.4.1. HLH geassocieerd met iatrogene immuun activering
- 5.2.4.2. HLH geassocieerd met iatrogene immuun suppressie
- 5.2.4.3. HLH geassocieerd met andere niet-Mendeliaanse condities
- 5.2.5. HLH van onbekende oorsprong

Ziedaar dus de moderne indeling, gebaseerd op de meest recente inzichten vanuit de moleculaire biologie, de pathologische ontleedkunde en de klinische contexten. De indeling is tot stand gekomen dankzij goede communicatie en wisselwerking tussen heel veel verschillende vakdisciplines. Er wordt beoogd om deze indeling ook te laten opnemen in de grote classificatie systemen van de Wereld Gezondheids Organisatie. Het voorgestelde werk is dus niet alleen up-to-date, maar heeft ook een wereldwijd belang voor de komende decennia.

Intussen wordt het LCH-IV protocol verder uitgerold in de wereld. België is, met steun van LCH Belgium, een heel goede leerling in de klas. Onder mijn verantwoordelijkheid werd het protocol in België geïmplementeerd. De Belgische kinderen worden geïncorporeerd, en worden conform de protocol richtlijnen behandeld. Sinds mijn vertrek naar Aachen/Keulen is de protocolverantwoordelijkheid overgenomen door professor dr. Sandra Jacobs, die haar PhD thesis in het domein van stamcel immunologie onder mijn leiding heeft gemaakt. Met het bestuur van LCH Belgium zal ik binnenkort samenzitten om mijn rol in LCH Belgium te bespreken. In elk geval is het zo dat second opinions van mij kunnen blijven bekomen worden in de UK Aachen, waar ik telkens op woensdag en donderdag aanwezig ben op de raadpleging.