

# The war of the buttons

---

DR CHARLOTTE DUPRIEZ  
GRAND HÔPITAL DE CHARLEROI  
GBN CONGRESS

# Clinical case

---

Call at 4 : 30 AM

Cesarean for acute fetal distress

Induction 38 weeks of GA for gestational diabetes on Insuline

G1P0

Antenatal US : left pyelocalic dilatation

Group B Streptococcal Smear : negative



# How to characterize this rash?

---

Difference between :

Vesicles



Pustules



Bubbles





# Others antenatal informations

---

Medically assisted reproduction

Non-consanguineous parents

Gestational diabetes on insulin - Macrosomia

Flue in the last weeks of pregnancy

No history of maternal herpes

Serologies : Immune to Rubella and CMV, non Immune to Toxoplasmosis, HIV, HCV, HBV, Syphilis

No medications or drugs taken

No per-partal antibiotic therapy – breakage of the water bag per-operatively

# Informations about the baby and the adaptation

---

Apgar score 9/10/10

Transient tachypnea : CPAP for 10 min

Birth weight : 3370g - Percentile 50-75

T° 36,8°C



# What's your hypotheses ?

---

What's the emergency ?

1/ Infectious diseases !

Empirical treatment

# Differential diagnosis

---

1/ Herpes infection



**Fig 2.** Pink patches, erosions, and grouped vesicles on an erythematous base.

Koch 2009

2/ Congenital cutaneous candidiasis



3/ Neonatal chickenpox



# Differential diagnosis

4/ Bullous pemphigoid



5/ Incontinentia pigmenti



Pozimczoyk, 2014

6/ Transient melanin pustulosis



Figure 1. Pustules du front reposant sur peau saine.



Figure 2. Macules pigmentées punctiformes séquellaires de l'avant-bras.



Figure 3. Desquamation en lambeaux et macules pigmentées profuses du tronc.

Mebazaa, 2011

# What would you do ?

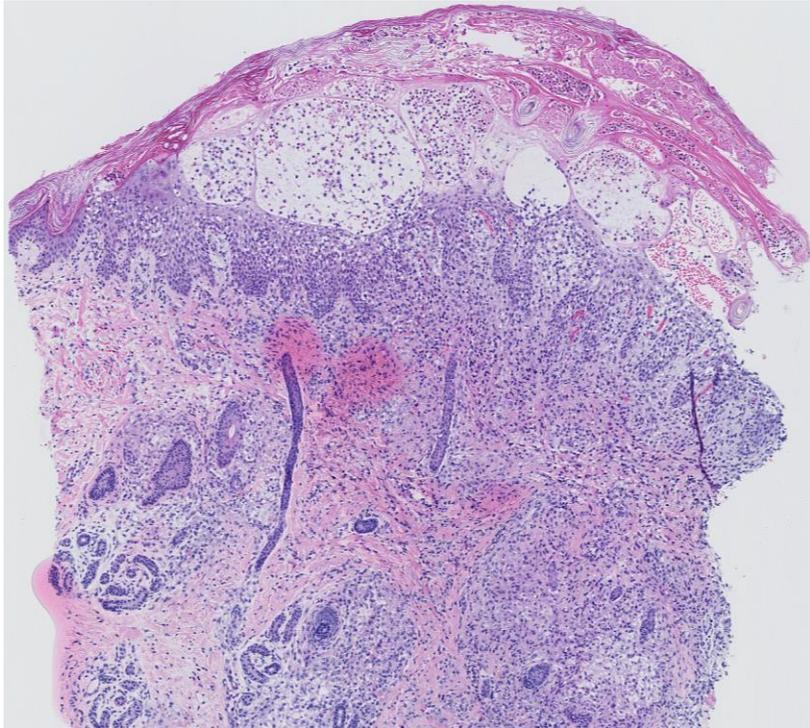
---

## Biological analysis :

- Blood test : thrombocytopenia (80 000/mm<sup>3</sup>), leukopenia (5800/mm<sup>3</sup>), no anemia, cholestasis, no CRP
- Blood cultures : sterile
- Smear of the lesions : bacterial and mycotic culture, HSV et VZV PCR => Negative
- Urine test : CMV PCR => Negative
- Nasopharyngeal suction : COVID PCR => Negative
- Stool : culture, Rotavirus and Adenovirus => Negative
- Control of maternal serologies : Toxoplasmosis IgG-/IgM-, CMV IgG+/IgM-, Syphilis negative, Varicella IgG +/IgM-

# Results of the biopsies

---



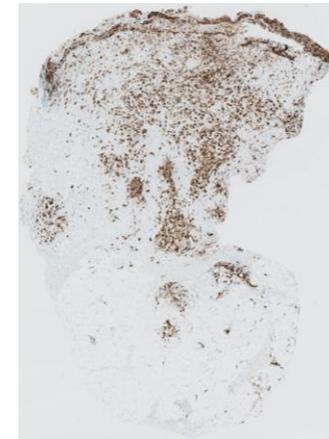
CD1a



PS100



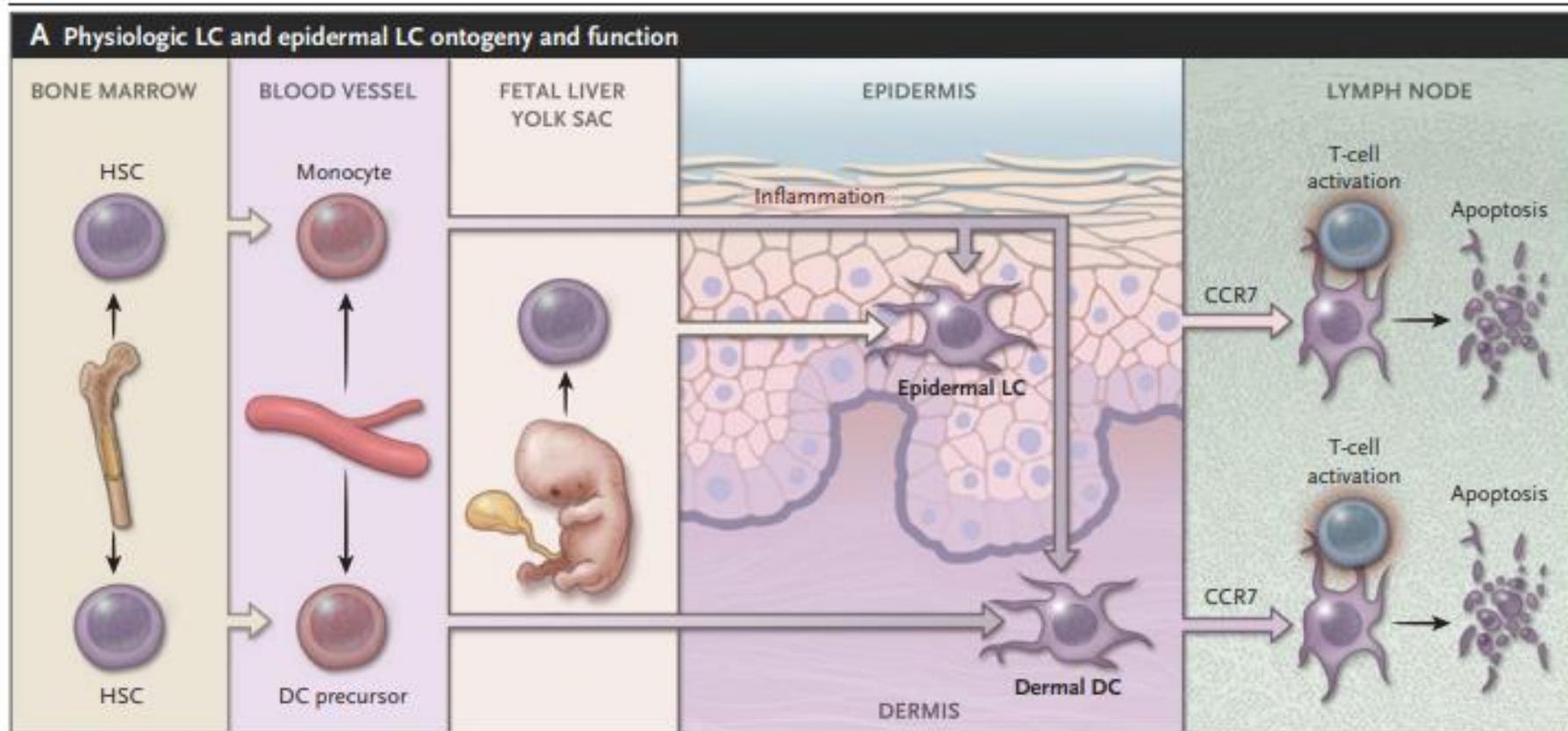
Langerine = CD207



Absence of codon 600 mutation of the BRAF gene.

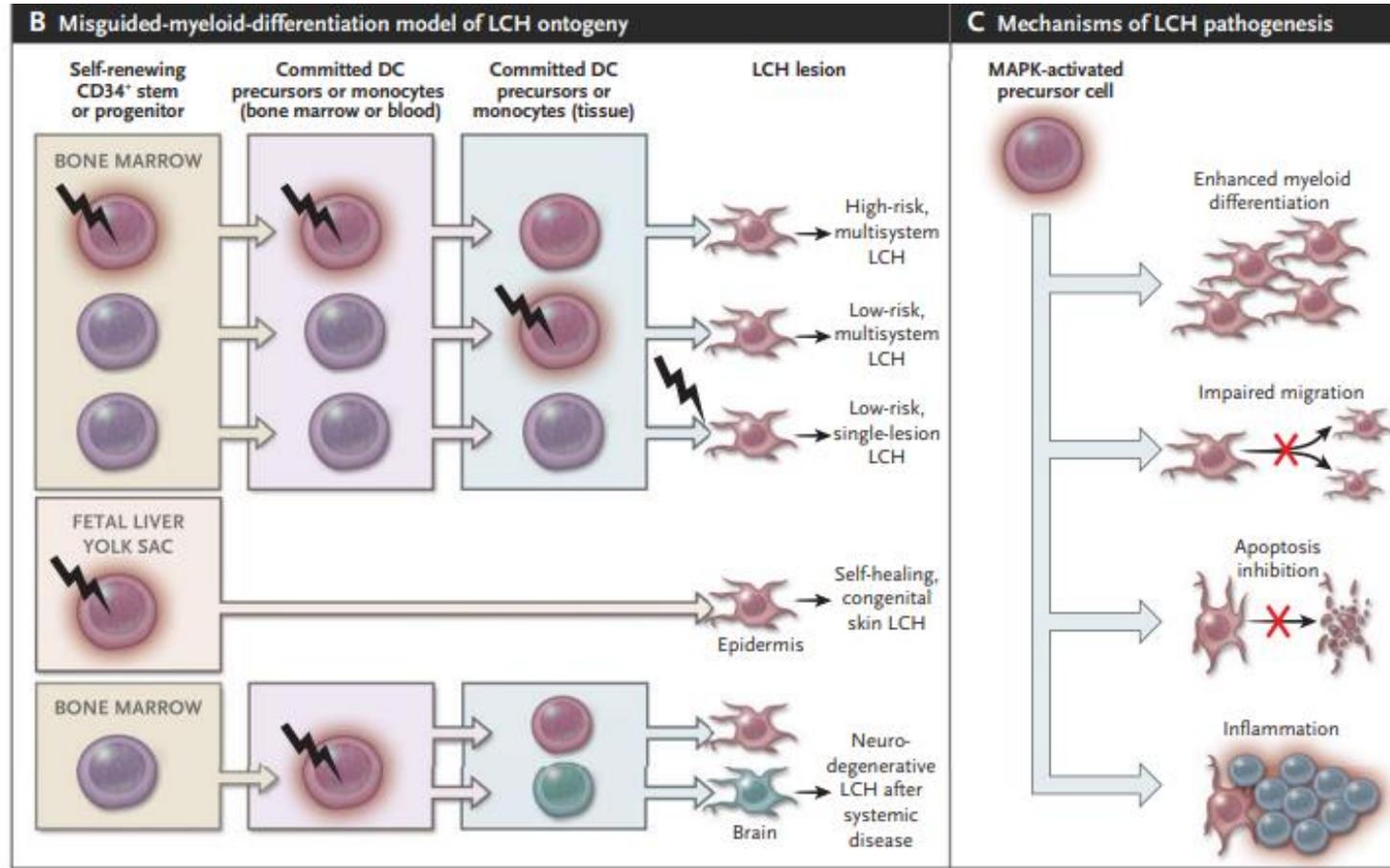
Histology images – Pr Marot - UCL

# Langerhans' cell Histiocytosis



Longo, 2018

# Langerhans' cell Histiocytosis



# Langerhans' cell Histiocytosis (LCH)

## Epidemiology :

- Incidence : 4.6/1 million in children aged <15 years
- B:G 1.2:1
- USA : incidence in Hispanic children > black-skinned children

## Different names depending on the clinic :

- Eosinophilic granuloma (60-80%) = localized
- Hand-Schuller-Christian disease (15-40%) = multisystem involvement without organ at risk
- Letterer Siwe disease (10%) = disseminated and organ at risk
- Hashimoto Prizker's disease = auto-involving and cutaneous

Radioclinical diagnosis and biopsy (histology and immunostaining)

Prognosis 50% survival when disseminated vs 100% when localized

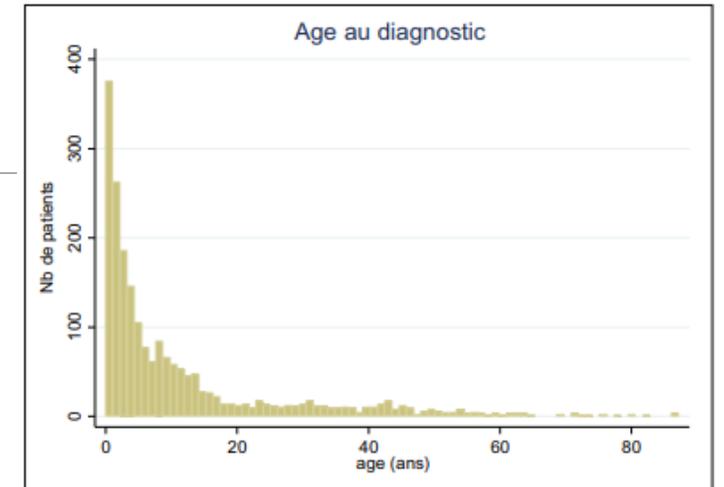


FIGURE 1

Distribution des âges au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes (situation au 15/2/2015 - registre des histiocytoses France 2028 patients enregistrés)

# Disseminated LCH

Extension work-up according to clinical findings but we realize automatically :

- Biology - cofo, ionogram, CRP, liver and kidney function, albumin (as we discussed)
- Bone and chest X-ray : no lesions

For our patient, we did

- Abdominal ultrasound : PC dilatation on the left side, no intraparenchymal lesions in the liver or spleen
- Marrow puncture/biopsy : negative
- Transfontanellar US : normal

No need to biopsy all lesions in the different systems

TABLEAU I  
Bilan de la maladie - évaluation ciblée par organe

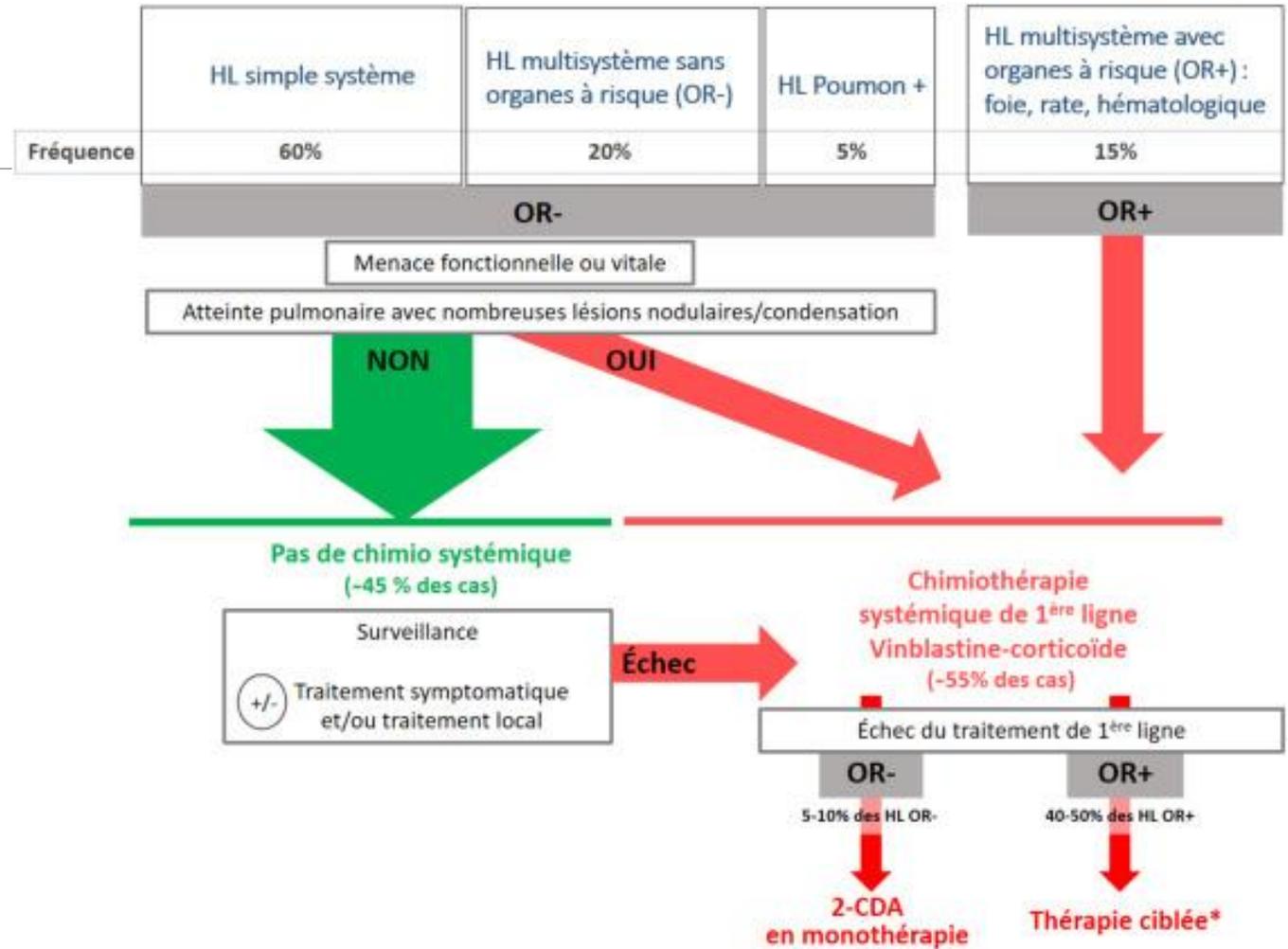
Indication	Examen
Atteinte hématologique	Myélogramme
	Biopsie ostéo-médullaire (2 secteurs)
	Immunomarquage par l'anticorps anti-CD1a
	Typage HLA (en cas de non réponse au traitement initial)
Anomalies de la radio pulmonaire ou Signes fonctionnels respiratoires	TDM pulmonaire de haute résolution
	Explorations fonctionnelles respiratoires
	Biopsie pulmonaire si aspect douteux du TDM et pas de preuve histologique sur un autre organe
	Lavage broncho-alvéolaire
	Échographie cardiaque
	Cathétérisme cardiaque si suspicion d'HTAP
Diarrhée chronique ou Symptômes évocateurs de déshydratation	Biopsies digestives
Anomalie du bilan hépatique ou hépatomégalie	Échographie abdominale
	Cholangio-IRM
	Biopsies hépatiques/à discuter
Anomalie neurologique	RM de l'encéphale avec injection de gadolinium
	Tests psychomoteurs
	Examen avec caméra Positon (PET scan cérébral)
Polyurie, polydipsie, petite taille, cassure de la courbe de croissance, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, galactorrhée, puberté précoce ou retard pubertaire	Évaluation endocrinienne avec tests dynamiques
	IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium
Atteinte gingivale Pertes dentaires	Panoramique dentaire
	TDM de la mandibule et du maxillaire
	Examen stomatologique
Atteinte de l'oreille Surdité	Examen ORL
	Audiogramme
	PEA
	TDM ORL

# Treatment

Diagnosis :

Disseminated LCH

- Cutaneous : vesiculo-pustular rash
- Hematological damage with alteration of the hemogram (multiple transfusions)
- Ganglionnar involvment
- Suspected digestive damage (weight gain difficulties)



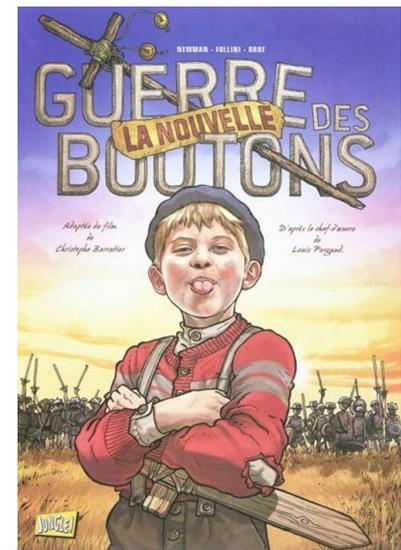
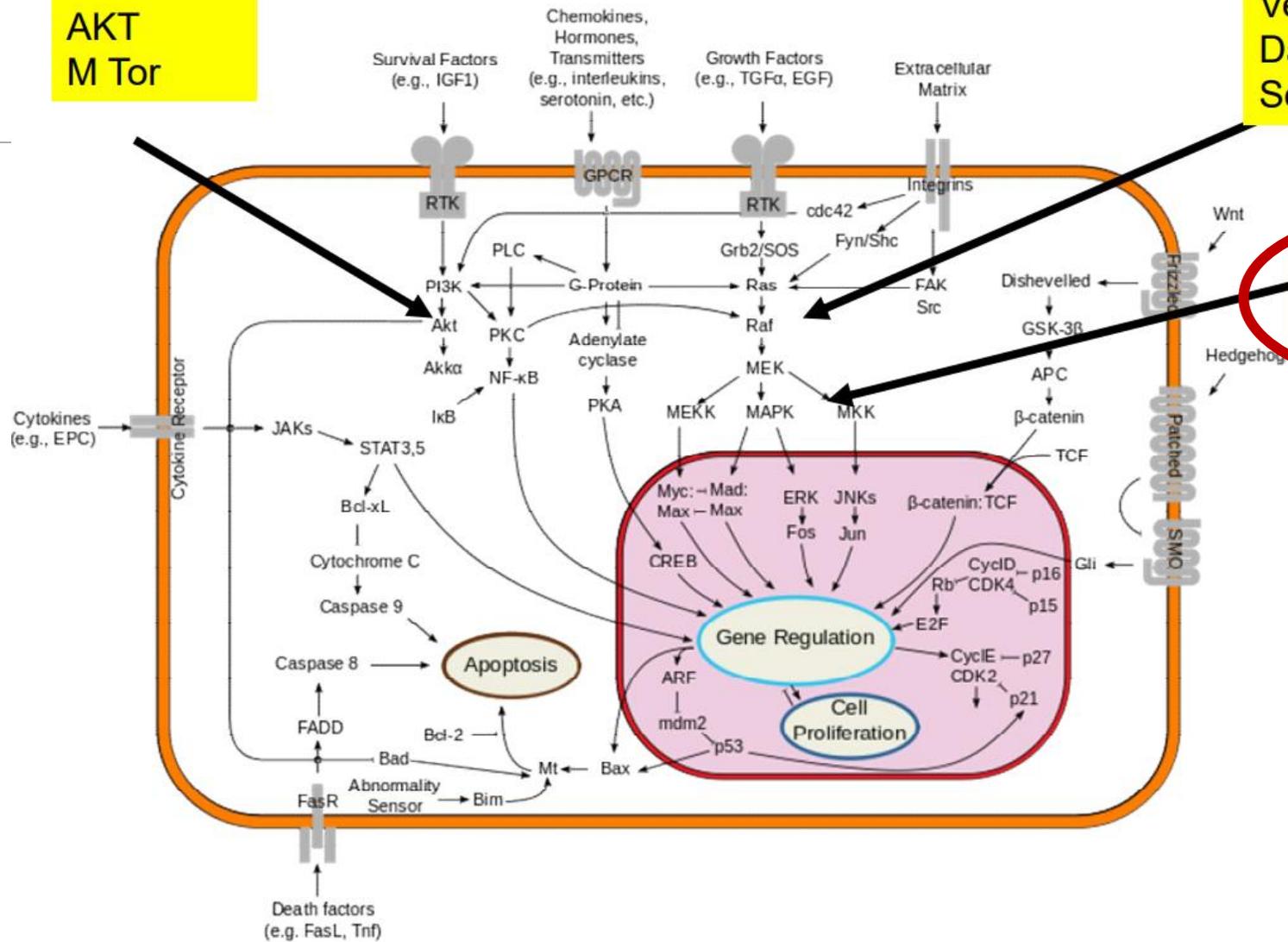
# DAS

<i>Variable</i>	<i>Modality</i>	<i>Score</i>
Bone (a)	Pain	1
	No pain	0
Bone (b)	Compression of other organs (orbital or spinal)	2
	No compression	0
Fever (> 38.5°C)	Yes	1
	No	0
Lung (a)	Pneumothorax	2
	No pneumothorax	0
Lung (b)	Mechanical ventilation	5
	Oxygen requirement	2
Skin	CO diffusion impairment alone or abnormal radiography	1
	No dysfunction	0
	<5	2
	5-25%	1
DI	Below 5%	0
	> 5 cm diameter	2
	2-5 cm max diameter	1
Soft tissue tumor (including CNS tumor)	0-2 cm diameter	0
	Yes	1
Nodes (> 2 cm)	No	0
	Below umbilicus	2
Liver	Enlarged above umbilicus	1
	Not enlarged	0
Spleen	Below umbilicus	2
	Enlarged above umbilicus	1
Liver (enzymes)	Not enlarged	0
	> 10 N	2
	From 3 N to 10 N	1
Liver (gamma GT)	<3 N	0
	> 10 N	2
	From 3 to 10 N	1
Albumin	<3 N	0
	Perfusion required in past week	3
	No perfusion but < 30 g/l	1
Platelet: requirement in the past week	> 30 g/l	0
	More than two transfusions/week	4
	One or two transfusions/week	3
	Low platelet without transfusion	2
Red cells: requirement in the past week	Normal count	0
	More than two transfusions/week	4
	One or two transfusions/week	3
	Hb below 10 g/dl no transfusion	1
	No transfusion	0

Inhibiteurs  
AKT  
M Tor

Vemurafenib  
Dabrafenib  
Sorafenib

Cobimetinib  
Trametinib



# Risk of after-effects in 30% of cases

---

- Neurodegenerative syndrome (even long after being in remission) 5%
- Pulmonary fibrosis, chronic respiratory insufficiency
- Hepato-cellular insufficiency, sclerosing cholangitis
- Pituitary disease (diabetes insipidus, hormonal deficiencies, etc.)
- Deafness

Tableau 6 : Score Séquelle

	Score	
Hormones DI	4	Panhypopituitarisme et/ou syndrome hypothalamique ne pouvant pas être corrigée par un traitement hormonal
	3	Diabète insipide et déficit anté hypophysaire substitué en hormone
	2	Déficit post hypophysaire substitué en hormone
	1	Diabète insipide partiel pas de traitement par Minirin
	0	Pas de déficit hormonal
-Ataxie cérébelleuse	3	Ataxie sévère avec Score >40 Ou autre déficit neurologique moteur sévère
	2	Ataxie modérée (entre 20 et 40)
	1	Ataxie légère (score < 20)
	0	Pas d'ataxie
Déficit intellectuel	3	Déficit sévère de l'apprentissage (QI < 70) ou trouble du comportement sévère ou trouble psychologique sévère <u>Non améliorable</u> par une prise en charge thérapeutique
	2	Difficulté d'apprentissage modérée ((QI 71 79) ou trouble psychologique sévère <u>améliorable</u> par un prise en charge thérapeutique
	1	Difficulté d'apprentissage léger ou trouble psychologique sévère <u>améliorable</u> par une prise en charge thérapeutique
	0	Pas de problème d'apprentissage, pas de déficit intellectuel, pas de trouble du comportement
Déficit auditif	4	Déficit bilatéral de l'audition sévère, non améliorable par un appareillage
	3	Déficit bilatéral de l'audition sévère, améliorable partiellement par un appareillage
	2	Déficit bilatéral modérée ou unilatéral sévère, améliorable par un appareillage
	1	Pas de déficit bilatéral de l'audition ou déficit unilatéral léger, pas de nécessité d'appareillage
	0	Aucun déficit auditif
Orthopédie	3	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle majeure
	2	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle modérée, bien améliorée par la prise en charge thérapeutique
	1	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle légère, ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique
	0	pas de séquelle orthopédique
Poumon	3	Dyspnée d'effort sévère - dyspnée au repos
	2	Dyspnée d'effort modérée – activité physique restreinte
	1	Dyspnée d'effort modérée – activité physique normale
	0	Pas de dyspnée d'effort / état normal
Dysmorphie faciale – Dents	3	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique sévère ou cicatrice rendant nécessaire une chirurgie répétée ou majeure
	2	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique ou cicatrice amendable par une chirurgie simple
	1	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique ou cicatrice amendable ne rendant pas nécessaire une chirurgie
	0	Pas d'anomalie faciale ni orthodontique
Foie	3	Présence d'une dégradation des fonctions hépatiques rendant nécessaire une transplantation du foie
	2	Cholangite sclérosante modérée avec ictère SANS atteinte des fonctions hépatiques
	1	Cholangite sclérosante modérée SANS ictère et SANS atteinte des fonctions hépatiques
	0	Aucune atteinte hépatique
Obésité	3	Obésité pathologique avec un index de masse corporelle > 35
	2	Obésité pathologique avec un index de masse corporelle entre 30 et 35
	1	Obésité modérée index masse corporelle > 20 et < 30
	0	Pas d'obésité
Vision	3	Déficit bilatéral de la vision sévère, non améliorable par un appareillage
	2	Déficit bilatéral de la vision, améliorable partiellement par un appareillage
	1	Déficit bilatéral de la vision modérée ou unilatéral sévère, améliorable par un appareillage
	0	Pas de déficit de la vision bilatéral ou déficit unilatéral léger, pas de nécessité d'appareillage
Autre Séquelles:		En clair

# Take home messages

---

With vesiculo-pustular eruption, help you with :

- the timing of appearance
- the localization
- the evolution
- See if associations of other systems or if BEG and isolated

Always exclude infectious cause because treatment must be initiated rapidly

Differences between auto-involutive and disseminated LCH

Assessment of extension according to clinical involvement

Multidisciplinary teamwork (pediatricians in the delivery room, dermatologists, radiologists and pediatric oncologists)

Hope for targeted therapies in the future



# Thanks for your attention !

---



cine  
comedies  
.com

Petit Gibus

“Oh ben mon vieux, si j'aurais su, j'aurais pas venu !”

*La Guerre des boutons (1962)*

© Les Productions de la Guéville

# Bibliography

---

- Mebazaa A., et al, « *Mélanose pustuleuse néonatale transitoire* » *Archives de Pédiatrie* 2011; **18** : 291-293
- Frade A., et al, « *Congenital Langerhans cell histiocytosis : a good prognosis disease?* » *An Bras Dermatol.* 2017; **92**(5 Suppl 1): 40-2
- Barbarot D., « *Une éruption vésiculo-pustuleuse du nouveau-né* » *Images en Dermatologie* 2008; **1 (3)**: 92-97
- Coutellier A., et al, « *Dermatologie néonatale* » *Louvain Médical* 2018; **137**: 99-114
- Morgan K., et al, « *Self-healing Congenital Langerhans Cell Histiocytosis Presenting as a Neonatal Papulovesicular Eruption* » *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 486-489
- Shmitt D., et al, « *La cellule de Langerhans. Cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses* » *médecine/sciences* 1989 ; **5**: 103-111
- Diamond E., et al, « *Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms* » *Nature* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1012-y>
- Hart I., « *Fetal and Neonatal Histiocytoses* » *Pediatr Blood Cancer* 2006; **47**: 123–129
- Corey L., « *Maternal and Neonatal Herpes Simplex Infections* » *The New England Journal of Medicine* 2009; **361**: 1376-85
- Aoun A., et al, « *Incontinentia pigmenti avec hétérotopie sous-corticale en bande* » *Archives de Pédiatrie* 2014; **22**: 109-110
- Allen C., et al, « *Langerhans Cell Histiocytosis* » *The New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 856-68
- Koch L., et al, « *Congenital herpes simplex virus infection: Two unique cutaneous presentations associated with probable intrauterine transmission* » *J Am Acad Dermatol* 2009; **60**: 312-5
- Poziomczyk C., et al, « *Incontinentia Pigmenti* » *An Bras Dermatol.* 2014; **89(1)**: 26-36
- Sarkar R., et al, « *Advances in Pediatric Dermatology - 2: Neonatal Dermatology* » 2014; **Chap 9** : 110-120
- Diop K., et al, « *Neonatal pemphigus : A case report at Dakar* » *Our Dermatol Online.* 2021; **12(Supp. 2)**: 30-34
- Eberting C., et al, « *Dermatitis and the Newborn Rash of Hyper-IgE Syndrome* » *ARCH DERMATOL* 2004; **140**: 1119-1125
- Donadieu J, et al, « *Histiocytose langerhansienne de l'enfant* » *Presse Med.* 2017; **46**: 85–95
- Protocole national de diagnostic et de soins – « *Histiocytose Langerhansienne (enfant de moins de 18 ans)* » 2021; 1-57
- Héritier, et al, « *Histiocytose langerhansienne chez l'enfant* » *Perfectionnement en Pédiatrie* 2021; **4 (3)**: 248-256