

HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH ĆELIJA - OD JEDNOSISTEMSKOG DO MULTISISTEMSKOG OBLIKA

Dragana Malčić-Zanić, Jelica Predojević-Samardžić, Biljana Đurđević-Banjac, Olivera Ljuboja

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka
Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Histiocitoza Langerhansovih ćelija je rijetko oboljenje nastalo usljed proliferacije antigen prezentujućih Langerhansovih dendritičnih ćelija iz koštane srži koje infiltrišu različite organe. Bolest je nepredvidivog toka, od moguće spontane remisije pa do teških diseminovanih oblika sa oštećenjem vitalnih organa i letalnim ishodom uprkos primjenjenoj terapiji.

U radu je prikazan slučaj 22 mjeseca stare djevojčice kod koje su se od drugog mjesca života javile promjene po koži sa tendencijom pogoršanja tokom vremena. U dobi od 22 mjeseca djevojčici je verifikovana tumorska masa iza lijevog uha sa znacima diabetes insipidusa (žedjanje, poliurija, polidipsija). Dijagnoza LCH je postvaljena patohistološki na osnovu bioptata kože i tumorske mase lijeve temporalne kosti. Uprkos terapiji bolest se reaktivirala nakon godinu dana terapije zbog čega je primjenjena i sekundarna hemoterapija. Usljed razvijenog diabetes insipidusa uvedena je doživotna supstituciona terapija antiduretskim hormonom.

Izolovane kožne lezije koje ne reaguju na lokalnu terapiju i koje imaju tendenciju pogoršanja bi trebale pobuditi sumnju na LCH. U ovim slučajevima dodatna ispitivanja i bipsija kože su mandatorni radi blagovremene potvrde dijagnoze i adekvatnog liječenja. Uprkos terapiji djeca sa razvijenim multisistemskim oblikom bolesti mogu imati neadekvatan odgovor na terapiju.

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS-FROM SINGLE SYSTEM TO MULTISYSTEM DISEASE

Dragana Malčić-Zanić, Jelica Predojević-Samardžić, Biljana Đurđević-Banjac, Olivera Ljuboja

*University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska
Bosnia i Hercegovina*

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is rare disease caused by clonal proliferation of an antigen presenting Langerhans dendritic cells from bone marrow which can infiltrate different organs. Disease may be presented in variety of clinical forms ranging from spontaneous regression of lesions to severe multisystem disease with bad outcome.

We presented a 22 month old girl with skin changes which was progressively worsened from second months of age. After she developed infiltration of temporal bone what was manifested by tumorous mass of left retro auricular area and a signs of diabetes insipidus (thirsty, polydipsia, polyuria) LCH was suspicious and the diagnoses was confirmed by biopsy of skin and temporal bone. Despite the chemotherapy disease had been reactivated and the secondary chemotherapy had been administrated with delayed response. Diabetes insipidus is unreversal condition and she had to take substitution therapy with antidiuretic hormone for whole life.

Delays in diagnosis of LCH may occur because of its nonspecific signs of skin and a lack of awareness of the condition among the doctors. In this cases skin biopsy and additional investigation are obligated. Children with multisystem disease could have bad response to chemotherapy.

Uvod

Histiocitoze su rijetke bolesti, nepoznate etiologije, nastale uslijed proliferacije i akumulacije ćelija monocitno-makrofagnog sistema i dendritičnih ćelija koje mogu infiltrirati brojne organe kao što su: koža, limfni čvorovi, koštana srž, jetra, slezena, pluća, kosti, endokrini i probavni sistem. Smjer diferencijacije histiocita u pravcu jedne od navedenih linija određen je dejstvom citokina. Na osnovu preporuke Internacionalnog udruženja za histiocitozu, koja je prihvaćena i od strane Svjetske zdravstvene organizacije, bolesti histiocita se dijele na bolesti nepredvidivog biološkog ponašanja (Histiocitoza Langerhansovih stanica, Hemofagocitna limfohistiocitoza, Sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom (Rosai-Dorfmanova bolest, Juvenilni xanthogranulom, Reticulohistiocitom) i maligne bolesti histiocita (Akutna monocitna leukemija (FAB M5), maligna histiocitoza, pravi histiocitni limfom) (1). Bolest se javlja kod 2-9/1 000 000 djece godišnje, sa najvećom učestalosti u uzrastu 2-4. godine života i češćom pojavom kod dječaka (2,3).

Histiocitoza Langerhansovih ćelija nastaje klonalnom proliferacijom i akumulacijom antigen prezentujućih Langerhansovih dendritičnih ćelija koje potiču iz koštane srži. Prema Radnoj grupi Međunarodnog udruženja za histiocitozu na osnovu proširenosti bolesti histiocitoza Langerhansovih ćelija se klasifikuje u: a) jednosistemsku LCH (*eng. SS - single system*) koja može biti unifokalna i multifokalna i b) multisistemsku bolest (*eng. MS - multisystem disease*) bez ili sa zahvatanjem/disfunkcijom riziko-organa (kštana srž, slezina, jetra)(1).

Dijagnoza se postavlja na osnovu morfoloških karakteristika, površinskih i citohemijskih markera i nalaza elektronske mikroskopije ćelija. Pozitivnost ćelija na CD1a antigen i s-100 neuroprotein je karakteristična za LCH, dok se nalaz Birbeckovih granula pod elektronskim mikroskopom smatra specifičnim (4).

Bolest je nepredvidivog toka, sa mogućom spontanom remisijom pa do teških diseminovanih oblika sa oštećenjem vitalnih organa i uprkos primjenjenoj terapiji letalnim ishodom.

Prikaz slučaja

U radu je prikazana djevojčica koja je u dobi od 22 mjeseca pri put hospitalizovana u Kliniku za dječije bolesti zbog verifikovane tumorske mase retroaurikularno, promjena po koži, gubitka apetita, pojačanog žedjanja, učestalog mokrenja i epizoda povišene tjelesne temperature.

Od drugog mjeseca života su počele da se javljaju promjene po poglavini, retroaurikularno i po koži trupa u vidu crvenih makulopapula koje se vremenom pretvaraju u kruste (slika 1 i 2).

Slika 1. Makulopapulozne i krustozne promjene po koži trupa

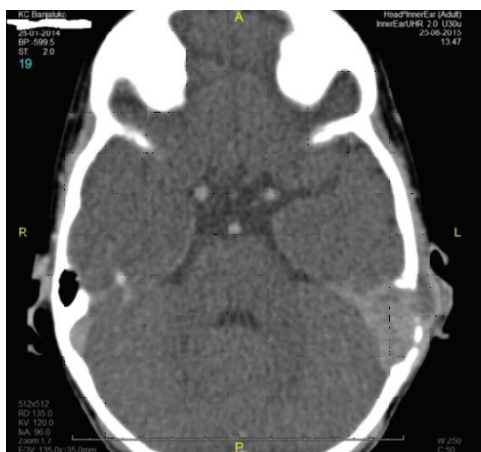


Slika 2. Seboroične promjene po poglavini



Inicijalno sem promjena po koži nije bilo drugih odstupanja u fizikalnom nalazu i laboratorijskim nalazima. Pod dijagnozom seboroičnog dermatitisa i mastocitoze praćena i liječena od strane dermatologa topikalnom terapijom bez evidentnog terapijskog efekta. U jedanaestom mjesecu života mikrobiološkom obradom je u kulturi brisa kože dokazana *Candida crusei* zbog čega su primjenjivani i topikalni antimikotici. Od petnaestog mjeseca života promjene po trupu su u diskretnoj regresiji uz istovremenu maceraciju i pogoršanje promjena u području pelenske regije, intertriginozno i aksilarno. U devetnaestom mjesecu života prvi put se javljaju tegobe u vidu upale vanjskog uha koja se komplikuje pojavom bolnog toka retroaurikularno. Provedena antibiotska terapija je bez terapijskog odgovora. U daljem toku se kod djevojčice javljaju epizode povišene tjelesne temperature do 38.5°C, uz pojačano žedanje i mokrenje. Magnetnom rezonancom glave se verifikuje ekspanzivna promjena koja destruiše koštanu strukturu temporalne kosti u području mastoidnog nastavka i okcipitalne kosti sa ekstenzijom intrakranijalno do transversalnog sinusa i posteriorno iza aurikule (slika 3.)

Slika 3. Magnetna rezonanca endokranijuma



Pod sumnjom na intrakranijalni ekspanzivni proces djevojčica je hospitalizovana u Klinici za neurohirurgiju. U kliničkom nalazu evidentira se eritem i edem mastoidne regije lijevo, uz na poglavini evidentne difuzno skvamozne promjene – koje krvare na dodir (slika 4.), te krustozne promjene prednje strane trupa.

Slika 4. Krustozne promjene poglavine koje krvare na dodir



U konsultaciji sa dermatologom učinjena biopsija kože i retroaurikularne promjene a potom djevojčica hospitalizovana u Klinici za dječije bolesti pod sumnjom na histiocitozu.

Na prijemu kod dvadesedvomjesečne djevojčice u fiziklanom nalazu su prisutne promjene na koži i noktima, te otok retroaurikularne regije i pothranjenost uz deficit tjelesne mase (TM) za 30% niži u odnosu na visinu. Drugih odstupanja u fizikalnom nalazu nije bilo. Laboratorijskim pretragama su dobijeni sljedeći nalazi: sedimentacija 33mm/h, C-reaktivni protein 39.8mg/ml, Er 5.22×10^{12} , Hgb 93 g/l, Hct 0.30, Tr 708×10^9 , Le 14.26×10^9 . Testovi jetrene i bubrežne funkcije su bili uredni. Specifična težina urina nakon žedanja od 1000 je nedvosmisleno ukazivala na diabetes insipidus. Magnetnom rezonancom hipofize je utvrđen gubitak normalnog T1 hipersignala neurohipofize uz nešto deblji infundibulum u srednjoj liniji. Na osnovu patohistološkog nalaza bioptata kože sa imunohistohemijski visokom difuznom citoplazmatskom pozitivnosti na CD1a antigen i S100A neuroprotein, postavljena je dijagnoza LCH, multisistemskog oblika LCH sa zahvaćenom kožom, temporalnom kosti i hipofizom. Liječenje je provedeno po Protokolu LCH IV uz supstitucionu terapiju antidiretskim hormonom zbog razvijenog insipidnog dijabetesa. Nakon inicijalne indukcije djevojčica je imala parcijalan odgovor na terapiju. Nakon godinu dana terapije dolazi do reaktivacije promjena po koži, uvećanja limfnih čvorova na vratu i hipertrofije gingiva sa klaćenjem zuba u vilici. PH nalaz ekstirpiranog limfnog čvora je odgovarao patohistološkoj slici LCH, na osnovu čega u dobi od 35 mjeseci kod djevojčice je dijagnostikovao recidiv LCH i započeta sekundarna hemioterapija po Protokolu LCH IV sa zadovoljavajućim terapijskim odgovorom.

Diskusija

Histiocitoza Langerhansovih ćelija je najčešća bolest histiocita, još uvijek u potpunosti nerazjašnjene patogeneze. Prema jednoj hipotezi bolest je rezultat prekomjerne antigene stimulacije i nekontrolisanog imunog odgovora, dok detekcija BRAFV600E mutacije DNA sekvenciranjem govori u prilog neoplastične prirode ovog procesa. Mutacija je prisutna u oko 50% LCH lezija (5).

Bolest ima širok spektar kliničkih manifestacija od solitarnih koštanih lezija koje se mogu odstraniti kiretažom do potencijalno letalnog multisistemskog oblika. Oko 65% oboljelih ima jednosistemski oblik bolesti i većina njih ima odličnu prognozu (2,3,6). Najčešće su zahvaćene kosti lobanje, femur, tibija, skapula, vilica, humerus, pršljenovi i rebra. Klinički se karakterišu pojavom bolnog otoka oko mjesta infiltracije, a radiološki litičnim lezijama sa ili bez sklerotičnih rubova (7). Kod više od 80% bolesnika nalaze se infiltrati u koži. Samo 12% bolesnika sa SS oblikom bolesti ima zahvaćenu kožu, dok su kožne lezije u multisistemskom obliku prisutne kod čak 53% oboljelih (2,6,8). Izolovane kožne lezije se javljaju kod 12%-60% oboljelih sa SS oblikom bolesti i prezentuju se češće kao seboreične papule koje ne reaguju na uobičajenu terapiju, a rjeđe u vidu purupričnih, petehjalnih ili vezikuloznih promjena (6,8,9). Pojava petehija na podlozi seboreičnih lezija mora pobuditi sumnju na LCH (9). Kožne promjene su najčešće lokalizovane, na poglavini, trupu, u intertriginoznim zonama i lumbosakralnoj regiji. Prema Battistelli i saradnicima zahvaćenost stopala i šaka govori u prilog spontane rezolucije LCH (10). U pojedinim slučajevima prisutne su i promjene na noktima u vidu pojave uzdužnih brazdi, hiperkreatoze ili gubitka nokatne ploče i pokazatelj su nepovoljnog toka bolesti (11). Uprkos dobroj prognozi, kod 33% pacijenata sa izolovanim kožnim lezijama bolest može progredirati u multisistemski oblik (10,12). Prema nekim autorima 53% oboljelih sa multisistemskim oblikom bolesti ima i kožne lezije (1,2,8). Pojava kožnih lezija nakon 3 mjeseca života koje progrediraju tokom vremena, razvoj eksternog otitisa ili lezije na sluzokoži nedvojbeno se javljaju kod pacijenata koji će razviti multisistemski oblik bolesti (13).

Disfunkcija različitih organa poput jetre, pluća, nervnog i endokrinog sistema se najčešće javljaju u sklopu multisistemskog oblika bolesti. Diabetes insipidus može nastati prije ili za vrijeme manifestacije LCH i prisutan je kod 24% oboljelih, od čega čak njih 6% ima ispoljen DI na dijagnozi bolesti (14,15).

Medjunarodno udruženje za bolesti histiocita je dalo jasne preporuke za dijagnozu i liječenje oboljelih sa LCH. Pored kompletnog fizikalnog pregleda sa obligatnim antropometrijskim mjerenjima, obavezna su laboratorijska hematološka ispitivanja, koagulacioni testovi, funkcionalna ispitivanja jetre, osmolalnosti urina, radiološka ispitivanja skeleta i pluća. Shodno simptomima neki pacijenti zahtijevaju ispitivanje plućne funkcije ili biopsiju pluća, jetre, crijeva, mijelogram, ortopan, endokrinološka ispitivanja, audiometriju ili kompjuterizovanu tomografiju/magnetnu rezonancu centralnog nervnog sistema ili drugih organa (1).

Liječenje se provodi prema svjetski prihvaćenim standardizovanim protokolima shodno proširenosti bolesti i zahvaćenosti riziko-organa (1). Oboljeli sa ekstenzivnim kožnim lezijama češće zahtijevaju hemoterapiju u odnosu na oboljele sa diskretnim promjenama koje pokazuju spontanu rezoluciju ili mogu biti tretirani samo topikalnim kortikosteroidima (16). Kod kortikosteroid rezistentnih slučajeva kožne lezije se mogu tretirati i topikalnim nitrogen mustradom ili psoralenom uz ultravioletnu A svjetlost (PUVA) (1,13). Solitarne koštane lezije mogu biti liječene samo kiretažom uz lokalnu intralezionu primjenu kortikosterida. Oboljeli sa multisistemskim oblikom bolesti sa/bez zahvatanja riziko organa zahtijevaju sistemsku polihemioterapiju prema LCH protokolu. BRAF i MEK inhibitori bi mogli predstavljati terapiju budućnosti (13).

Prognoza bolesti zavisi od uzrsta, zahvaćenosti organa, proširenosti bolesti i odgovora na terapiju. Značajno

lošiju prognozu imaju dojenčad i djeca koja imaju multisistemsku bolest te zahvaćen hematopetski sistem, jetru, slezinu ili pluća. Djeca koja nakon šestosedmične indukciono terapije nemaju aktivnu bolest ili pokazuju regresiju promjena imaju stopu preživljavanja od 88-91%, dok ona iznosi svega 17-34% kod djece koja na prvoj procjeni ne pokazuju regresiju inicijalno prisutnih promjena (17).

Uprkos liječenju LCH može imati dugoročne sekvele po oboljele koje se mogu ispoljiti i nakon nekoliko godina. Prema podacima Bernstranda 51% bolesnika (33% sa multisistemskom bolest, 67% jednosistemskom bolesti) prežive bez trajnih oštećenja, ali kod bolesnika s multisistemskom bolesti 19% ima oštećenja CNS-a (18). Kod 3-5% oboljelih razvije se neurodegenerativna LCH sa posljedičnom cerebelarnom disfunkcijom, psihomotornom retardacijom i neuropsihijatrijskim poremećajima (14). Kasne posljedice se mogu manifestovati i disfunkcijom jetre u vidu sklorizirajućeg holangitisa i bilijarne ciroze, na plućima se može razviti fibroza sa respiratornom insuficijencijom restriktivnog tipa (14).

Pored toga, činjenica da se i kod djece sa jednosistemskim oblikom bolesti i spontanom rezolucijom promjena mogu javiti kasni recidivi ili progresija bolesti u multisistemski oblik zahtijeva brižljivo praćenje ovih pacijenata tokom prvih 5 godina po završenom liječenju (13).

Zaključak

Uprkos činjenici da je histiocitoza Langerhansovih ćelija rijetka bolest, pojava kožnih promjena koje nalikuju sebroidnom dermatitisu i koje ne reaguju na topikalne preparate i tokom vremena pokazuju sklonost ka krvarenju bi trebale bi pobuditi sumnju na ovu bolest. Visok stepen sumnje vodi ka blagovremenim neophodnim ispitivanjima i postavljanju dijagnoze bolesti prije progresije u multisistemski oblik.

Literatura

1. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J. Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical workup, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175-84.
2. Yagci B, Varan A, Caglar M, Soylemezoğlu F, Sungur A, Orhan D, Yalcin B, Akyuz C, Kutluk T, Buyukpamukcu M. Langerhans cell histiocytosis: Retrospective analysis of 217 cases in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:399-408.
3. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, Kelsey A, Birch JM, Eden TO. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:555-60.
4. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer Suppl* 1994;23:4-10.
5. Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2013;8:1-20.
6. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:108-14.
7. Khung S, Budzik J.F, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotton A. et al. Skeletal Involvement in Langerhans Cell Histiocytosis. *Insights into Imaging* 2013; 4: 569-79.
8. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, Kudo K, Ishii E; HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:98-102.
9. Munn S, Chu AC. Langerhans' cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 269-86.
10. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 66-71.
11. Timpatanapong P, Hathirat P, Isarangkura P. Nail involvement in Histiocytosis X. A 12-year retrospective study. *Arch Dermatol*. 1984;120:152-6.
12. Longaker MA, Frieden IJ, LeBoit PE, Sherertz EF. Congenital "self-healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 910-16.
13. Morren MA, Vanden - Broecke K, Vangeebergen L, Sillevis-Smitt JH, Van Den Berghe P, Hauben E. et al. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:486-92.
14. Weitzman S, Egele MR. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:23-29.
15. 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; 46:228-33.
16. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocyte society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 291-95.
17. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-34.
18. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JI. Long-term follow up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years experience at a single centre. *Acta Pediatr* 2005;94(8): 1073-84.