Histiocytózy u dětí a dospívajících

Zdenka Křenová, Viera Bajčiová, Jaroslav Štěrba

Klinika dětské onkologie a hematologie FN Brno

Histiocytózy z Langerhansových buněk a histiocytózy z jiných než Langerhansových buněk (LCH a non-LCH) jsou vzácná onemocnění, způsobená proliferací histiocyty, která mohou infiltrovat kůži, kosti, plíce, játra, slezinu a centrální nervový systém. Histiocytózy jsou velmi heterogenní onemocnění, klinické spektrum zahrnuje případy izolovaných lézí, které se zhojí bez léčby, až po případy rychle progredující, vedoucí k závažným následkům a které jsou někdy až život ohrožující. Histiocytózy rozdělujeme na LCH a non-LCH. LCH podle rozsahu onemocnění dělíme na monosystémovou formu (single system, SS-LCH, postižení jednoho orgánu či jednoho systému) a multisystémovou (multiple systém, MS-LCH, postižení dvou a více orgánů či systémů). Pacienti s izolovaným postižením kosti, kůže nebo lymfatických uzlin mají výbornou prognózu a léčba spočívá v lokální terapii nebo nepotřebují léčbu vůbec. Výsledky nejnovějších velkých studií ukázaly, že časná odpověď na léčbu je důležitým prognostickým faktorem. Pacienti s MS-LCH bez postižení „rizikových orgánů“ mají velmi vysokou (více než 95%) šanci na přežití po léčbě standardní chemoterapií sestávající z podání vinblastinu a steroidů. Naopak postižení „rizikových orgánů“ výrazně zhoršuje prognózu. Pacienti s reaktivacemi nebo chronickou nemocí jsou ohroženi dlouhodobými následky, které snižují kvalitu jejich života, zejména pokud se jedná o postižení CNS či plic. Non-Langerhansovy histiocytózy jsou velmi vzácná histiocytární onemocnění. Histologicky jsou definována jako ty histiocytózy, které nesplňují diagnostická kritéria LCH či hemofagocytární lymfohistiocytózy (HLH). V této skupině jsou nejčastějšími diagnózami juvenilní xantogranulom a Erdheim-Chesterova choroba, multifokální retikulohistiocytóza, Rosai-Dorfmanova nemoc a maligní histiocytózy.

Klíčová slova: LCH, non-LCH, BRAF-V600E mutace, aktivace ERK dráhy.

Histiocytoses in kids and young adults

Histiocytoses (LCH and non-LCH) are rare diseases caused by an excess of cells called histiocytes, which can infiltrate the skin, bones, lungs, liver, spleen and the central nervous system. These disorders can range from localized involvement that resolves spontaneously, to progressive disseminated forms that can be debilitating and sometimes life-threatening. There are two widely recognized categories for histiocytoses: LCH and non LCH. According to disease extent we divide LCH to single-system LCH (involvement of a single organ or system) and multisystem LCH (involvement of 2 or more organ systems). Patients with SS-LCH of the skeleton, skin, or the lymph nodes have an excellent prognosis and are felt to need a minimum or sometimes even no treatment at all. Recent large clinical trials have shown that the response to initial treatment is a highly important prognostic factor. Patients with MS-LCH without involvement of “risk organs” have very high (>95%) probability of survival when treated with a standard regimen consisting of vinblastine and steroids. In contrast, involvement of risk organs carries the risk of unfavorable outcome. Patients with reactivations or chronic disease may experience severe permanent consequences (PC) reducing the patient’s quality of life, in particular when they affect the CNS or lungs and lead to hormone deficiencies, a neurodegenerative syndrome, lung fibrosis, etc. The rare histiocytic disorders (RHD), or non-Langerhans cell disorders, is a diverse group of disorders defined by the accumulation of histiocytes that do not meet the criteria for Langerhans cell histiocytosis (LCH) or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). They include: juvenile xanthogranuloma family, Erdheim-Chester disease, multifocal reticulohistiocytosis, Rosai-Dorfman disease and the malignant histiocytoses.

Key words: LCH, non-LCH, BRAF-V600E mutace, activated ERK pathway.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdenka Křenová, zkrenova@fnbrno.cz

Klinika dětské onkologie a hematologie FN Brno, Černopolní 9, 612 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(5): 206–209

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2016

Obr. 1. Plicní postižení u LCH

Histiocytární onemocnění jsou skupina nemocí, které jsou charakterizovány nadprodukcí histiocytů. Historicky se LCH poprvé objevila v lékařské literatuře kolem roku 1900 a byla popisována buď jako Hand-Schüllerova nemoc (děti s postižením kůže, kostními lézemi a diabetem insipidem) nebo jako Letterer-Siweho onemocnění (kojenci s mnohočetnými lézemi postihujícími rovněž játra, slezinu a kostní dřeň). V roce 1950 Lichtenstein zaznamenal, že léze popisované jako eozinofilní granulom, Hand-Schüllerova nemoc a Letterer-Siweho onemocnění mají podobnou histologii a navrhol označovat tyto choroby souhrnně jako „Histiocytóza X“. V roce 1970 Nezelof objevil Birbeckova granula, cytoplazmatické struktury asociované s pozitivitou langerinu (CD207) v infiltrátech LCH. Protože Birbeckova granula byla popsána jenom v kožní Langerhansově buňce, Nezelof přejmenoval „Histiocytózu X“ na Langerhansovu histiocytózu (LCH). Od roku 1987 Histiocytic Society (www.histiocyticsociety.org, mezinárodní organizace, která celo-

světově provádí klinický výzkum pro pacienty s histiocytárními onemocněními) klasifikuje tato onemocnění do tří skupin. Do první skupiny patří poruchy dendritické buňky, v této skupině je nejčastější nemocí Langerhansova histiocytóza, vzácněji pak skupina nemocí typu juvenilního xantogranulomu a Erdheim-Chesterova choroba. Do druhé skupiny patří nemoci charakterizované nadprodukcí makrofágů a patří sem hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) a Rosai-Dorfmanova nemoc. Třetí skupina pak zahrnuje maligní histiocytózy, kam spadají určité vzácné druhy leukemií a solidních tumorů.

LCH u dětí

Mezi histiocytárními chorobami je nejčastější Langerhansova histiocytóza (LCH) s četností udávanou až 5 případů na milion dětí (četnost podobná četnosti výskytu Hodgkinova lymfomu u dětí). Je zřejmé, že mnoho případů LCH u dětí (zejména izolované kožní a kostní formy) není diagnostikováno, a je zaměněno za jiné kožní afekce dětského, zejména kojeneckého a batolecího věku. Postižení kůže v podbřišku či za ušima se špatnou či žádnou odpovědí na běžnou topickou terapii by mělo vznést podezření na LCH a vést k biopsii ložiska. Izolované kostní léze LCH často bývají zaměněny za poúrazové změny na skeletu.

LCH jako inflamatorní myeloidní neoplazie

Od sedmdesátých let minulého století do roku 2010 se debaty mezi odborníky z řad vědců i kliniků zabývajících se LCH soustředily na otázku, zda LCH vzniká neoplastickou či imunitně podmíněnou dysregulací fyziologické kožní Langerhansovy buňky (Langerhansova buňka je dendritická buňka hvězdovitěho tvaru nacházející se zejména ve vrstvě stratum spinosum a celkem tvoří asi 2–8% buněk lidské pokožky. Patří mezi antigen prezentující buňky a jako takové jsou složkou imunitního systému). Klíčový objev přítomnosti somatické rekurentní BRAF (proto-onkogen B-Raf) – V600E mutace v klonální populaci buněk LCH v roce 2010 (1, 3) vnesl nový mohutný impuls do výzkumu etiopatogeneze LCH.

Carl E. Allen a spolupracovníci (1) nyní navrhuje model LCH patogeneze a klinické prezentace v závislosti na tom, ve kterém

Obr. 2. Multiorgánová LCH s masivním kožním postižením

vývojovém stadiu diferenciace myeloidního dendritického prekursoru se objeví patologická ERK (extracellular signal-regulated kinases) aktivace. Aktivace ERK u hematopoetických kmenových buněk by pak měla za následek vysoce rizikovou formu multisystémové LCH s postižením jater, sleziny, kostní dřeně (klinická prezentace blízká kojenecké akutní myeloidní leukemii, 15% mortalita, 40% reaktivace, vysoké riziko CNS nemoci a dlouhodobých následků (1, 2). Aktivace ERK u více diferencovaných prekursorů dendritické buňky pak vede k mnohočetné, ale nízké rizikové formě LCH. Na tkáň vázaný prekursor dendritické buňky dá vzniknout izolované formě LCH. Zánětlivé pozadí lézí LCH pak zřejmě hraje ne

Obr. 3. Postižení kosti – eozinofilní granulom

nepodstatnou roli v celkové etiologii a klinické prezentaci nemoci, nikoliv však roli klíčovou.

Dnes již tedy převažuje konsenzus, že LCH je klonální onemocnění charakterizované proliferací myeloidních prekursorů, nikoliv dediferencovaných Langerhansových buněk, toto tvrzení je rovněž podpořeno výsledky profilace genové exprese. LCH nejlépe definujeme tedy jako inflamatorní myeloidní neoplazii (1, 3).

Většina LCH pacientů má mutovanou BRAF (BRAF-V 600E) či MAP2K1 (mitogen-activated protein) kinázu. V individuálních případech byla mutována ARAF (serine/threonine-protein kinase A-Raf) a ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3). U 15–40 % případů zatím nebyla nalezena žádná z MAPK somatických mutací. Nicméně u všech případů LCH byla finálně aktivována ERK dráha, tedy zmíněných 15–40 % případů aktivace ERK bude předmětem intenzivního výzkumu. Hlubší porozumění biologii nemoci LCH přineslo rovněž nové terapeutické možnosti – BRAF a MEK (mitogen-activated protein kinase) inhibitory byly již v praxi použity.

Klinická prezentace, diagnostika, léčba a probíhající studie

LCH může postihnout jakýkoliv orgán lidského těla, zejména kůži, kost, lymfatické uzliny, játra, plíce, slezinu, mozek, hypofýzu a kostní dřeň. Nejčastěji však postihuje kosti: 78 % pacientů s LCH má kostní postižení, z čehož je nejčastěji postižena lebka (49 %), kyčelní a pánevní kosti (23 %), horní končetiny (17 %), žebra (8 %). Postižení kůže se objevuje u 50 % pacientů, z toho menší část má pouze izolované kožní onemocnění. Až 40 % pacientů referovaných jako pouze kožní LCH mělo při zevrubném vyšetření multisystémovou nemoc (1). Plicní postižení vidíme u 20–40 % dětských pacientů, postižení lymfatických uzlin je relativně méně časté a dosahuje 30 %. CNS LCH zahrnuje diabetes insipidus, dysfunkci adenohypofýzy, infiltraci glandula pinealis a tumorózní léze šedé nebo bílé hmoty CNS. Do definice CNS LCH spadá i pozdní neurodegenerativní syndrom (ataxie a kognitivní poruchy), jejichž anatomickým podkladem jsou oboustranné anatomické léze v mozečku, mozkovém kmeni a bazálních gangliích. Kromě pacientů, kteří mají měřitelné LCH infiltráty v CNS a kteří nesou celoživotní riziko vzniku diabetes insipidus a pozdního neurodegenerativního syndromu (a to i po úspěšně zakončené léčbě LCH) je početná řada pacientů s diagnózou LCH bez měřitelné nemoci CNS, kteří rovněž toto riziko nesou. Jsou to pacienti s postižením očníce, spánkové kosti (zejména jejího bradavkového výběžku) a klínové kosti. Dále jsou to pacienti s multisystémovou chorobou, která postihuje rovněž rizikové orgány (kostní dřeň, játra, slezina). To jsou především dětské pacienty mladší 2 let, nesoucí BRAF-V600E mutaci v CD207+ buňkách. Vyšší riziko CNS komplikací nesou také ti pacienti, kteří pomalu nebo vůbec neodpovídali na léčbu první linie (2).

Diagnóza LCH může být obtížná z důvodu různorodosti klinické prezentace a možné podobnosti jejich projevů s méně vážnějšími onemocněními. Průměrný čas od prvotních symptomů k diagnóze přesahuje tři měsíce (1). Diagnóza je postavena na potvrzení výsledku biopsie patologem při využití speciálních imunohistochemických protilátek CD 1a a langerin (CD 207).

Léčba LCH v ČR se uskutečňuje dle LCH-IV, multicentrické studie histiocytózy

z Langerhansových buněk pro děti a adolescenty, číslo protokolu 1.2 z 25. 11. 2014, Eudra CT number 2011–001699–20. Národním koordinátorem této studie v ČR je MUDr. Karel Švojgr z Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol Praha, v Brně se účastní Klinika dětské onkologie a Oddělení dětské hematologie FN Brno pod vedením MUDr. Zdenky Křenové, aktivní účast ve studii byla zahájena v červnu 2016. Základem léčby je podávání vinblastinu a kortikosteroidů v první linii, ve druhé linii pak cytarabinu, cladribinu až po možnost transplantace kostní dřeně u nejzávažnějších případů.

Hlavní cíle studie

Snížit mortalitu u pacientů s multisystémovou LCH (MS-LCH) s postižením rizikových orgánů, kteří neodpoví na první linii léčby, a to časnou změnou léčby na léčbu záchrannou (15% mortalita, rekurence od 30–40 %, CNS endokrinopatie a CNS neurodegenerace jako nejzávažnější dlouhodobý následek LCH) (2, 4–8).

Pomocí randomizací optimalizovat délku podávání udržovací chemoterapie pro definované skupiny pacientů (7 skupin), a tím snížit procenta reaktivací a výskytu pozdních následků: diabetes insipidus, růstového deficitu, centrálních endokrinopatií, ztráty sluchu, zubů, kostních malformit, neurologických následků.

Studie si dále klade za cíl zmapovat kumulativní incidenci klinických a radiologických známek neurodegenerace u pacientů s „CNS rizikovou“ kostní lézí a u pacientů s poléčebným endokrinologickým deficitem, kteří v rámci LCH IV nedostali CNS zaměřenou léčbu (2).

IRHDR (International Rare Histiocytic Diseases Registry (irhdr.registry@sickkids.ca))

Řídící výbor (Steering committee Histiocytic society) pro vzácné histiocytózy pod hlavičkou Histiocytární společnosti, zahájil od roku 2014 sběr dat pro mezinárodní registr vzácných histiocytóz. Součástí studie jsou následující vzácná histiocytární onemocnění (RHD): skupina juvenilního xantogranulomu, Erdheim-Chesterovo onemocnění, mnohočetná retikulohistiocytóza, Rosai-Dorfmanovo onemocnění a maligní histiocytózy. Jedním z pěti nominovaných členů Steering committee Histiocytic society je MUDr. Zdenka Křenová, zkrenova@fnbrno.cz.

LITERATURA

1. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015; 126(1): 26–35.
2. Krenova Z, Sterba J. Langerhans Cell Histiocytosis: The Time has Come to Consider a CNS-directed Prophylactic Approach. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(6): 493–495.
3. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116(11): 1919–1923.
4. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013; 121: 5006–5014.
5. Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 228–233.
6. Vanicek J, Adam Z, Balsíková K, et al. [MR-documented remission of pituitary stalk infiltration in patients with Langerhans cell histiocytosis following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine]. [Article in Czech] *Vnitr Lek*. 2011; 57: 871–5.
7. Totadri S, Bansal D, Trehan A, Srinivasan R, Varma N, Kakkar N, Saxena AK, Bhatia P. The 5-Year EFS of Multisystem LCH With Risk-Organ Involvement Is Suboptimal: A Single-center Experience From India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jan; 38(1): e1–5.
8. Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. Japan LCH Study Group (JLSG). *Int J Hematol*. 2015; 101: 191–197.