

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ И ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ДЕЦЕ С ХИСТИОЦИТОЗОМ ЛАНГЕРХАНСОВИХ ЋЕЛИЈА

Нада КРСТОВСКИ, Драгана ЈАНИЋ, Лидија ДОКМАНОВИЋ, Радивој БРДАР

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хистиоцитоза Лангерхансових ћелија је ретко обољење код деце. Клиничка слика болести је у почетку променљива, а њен ток, прогноза и преживљавање често непредвидљиви.

Циљ рада Циљ рада је био да се прикажу клиничке одлике и резултати лечења деце оболеле од хистиоцитозе Лангерхансових ћелија.

Метод рада Ретроспективно истраживање је обухватило 30 деце лечене од хистиоцитозе Лангерхансових ћелија на Хематолошком одељењу Универзитетске дечје клинике у Београду од 1. јануара 1990. до 31. децембра 2006. године. Анализирани су: клиничка слика болести, врста примењене терапије, број покушаја лечења и укупно преживљавање болесника. У обради резултата коришћен је Каплан-Мајеров (*Kaplan-Meier*) статистички метод.

Резултати Лечено је 30 болесника (18 мушког и 12 женског пола) узраста од четири месеца до 14 година (просечно 3,9 година). Захваћеност једног органског система дијагностикована је код 16 испитаника (53%): код 10 солитарна лезија, а код шест мултифокална лезија кости. Сва деца су била у ремисији и без знакова болести, а у просеку су надгледана 162, односно 82 месеца. Мултисистемски облик хистиоцитозе је дијагностикован код 14 испитаника (47%). Најчешће захваћени органи били су лимфни чворови и кожа, а нешто ређе централни нервни систем (*diabetes insipidus*), плућа, јетра и слезина. Болешћу је било захваћено између два и осам органа (просечно 4,2). Због напредовања болести, умрла су четири болесника после три месеца, 16, 36 и 66 месеци од њеног јављања. Девет болесника је остало у ремисији без знакова болести, с просечним временом надгледања од 117 месеци. Један болесник је наставио лечење у иностранству.

Закључак Клинички ток болести код деце код које је захваћен један органски систем је повољан, док се дисеминовани облици хистиоцитозе морају агресивно лечити уз претходну прецизну процену захваћености свих органа патолошким процесом.

Кључне речи: хистиоцитоза; деца; преживљавање

УВОД

Хистиоцитоза Лангерхансових ћелија (енгл. *Langerhans cell histiocytosis – LCH*) је ретка болест деце и одраслих која настаје клоналном акумулацијом и пролиферацијом абнормалних Лангерхансових ћелија које потичу из костне сржи. Ове дендритичне ћелије заједно с лимфоцитима, еозинофилима и нормалним хистиоцитима инфилтришу разне органе. *LCH* обухвата широк дијапазон клиничких презентација, раније описиваних под именом хистиоцитоза „икс“, еозинофилни гранулом, Ханд-Шилер-Кристијанов (*Hand-Schüller-Christian*) синдром и Абт-Летерер-Сивеова болест (*Abt-Letterer-Siwe*). Ток болести је непредвидљив, варира од спонтане ремисије до рапидне прогресије и смрти, или долази до понављаних реактивација болести, које доводе до иреверзibilних промена и трајног инвалидитета. Деца с локализованим болешћу имају добру прогнозу, а лечење је ретко индиковано. Мултисистемски облик хистиоцитозе је неизвесне прогнозе и захтева примену полихемиотерапије [1-7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу клиничке одлике и резултати лечења деце оболеле од хистиоцитозе Лангерхансових ћелија.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило 30 деце лечене од хистиоцитозе Лангерхансових ћелија на Хематолошком одељењу Универзитетске дечје клинике у Београду од 1. јануара 1990. до 31. децембра 2006. године. Из историја болести су ретроспективном анализом утврђени основни клинички подаци о болесницима (узраст и пол), захваћеност органа и органског система патолошким процесом, патохистолошка дијагноза болести и терапија. Дијагноза болести је дефинисана типичним патохистолошким налазом биоптата ткива с имунохистохемијским бојењем протеина *S100*, односно антигена *CD1a* и *CD68*, или без њега. Према критеријумима које је дефинисало Међународно друштво за хистиоцитозу у трећој међународној студији од априла 2001. године и на основу доступних података, испитаници су сврстани у групе: прву групу су чинила деца код које је било захваћено неколико органа и органских система (енгл. *multisystem disease – MSD*), а другу деца са захваћеношћу једног органског система (енгл. *single system disease – SSD*), међу којима се посебно издвајају тип мултифокалне захваћености кости (енгл. *multifocal bone disease – MFB*) и деца са солитарном лезијом кости или лезијом једног органа [8]. Анализирани су: врста примењене терапије, број покушаја лечења и преживљавање болесника у оквиру наведених група, као и укупно преживљавање болесника према Каплан-Мајеровој (*Kaplan-Meier*) статистичкој анализи.

РЕЗУЛТАТИ

Лечено је 30 болесника узраста од четири месеца до 14 година, просечно 3,9 година (47 месеци); медијана 2,3 године (28 месеци), мод две године. Мушке деце је било 18 (60%), просечног узраста од 4,2 године (51 месец), а женске 12 (40%), просечног узраста од 3,6 година (43 месеца).

SSD је дијагностикован код 16 испитаника (53%), осам дечака и осам девојчица, просечног узраста од 4,9 година (59,6 месеци). SSD типа солитарне лезије кости или лезије једног органа дијагностикован је код 10 деце (33%), седам дечака и три девојчице, просечног узраста од 5,8 година (69,5 месеци). У овој групи деце кости су биле захваћене код девет болесника, и то код петоро кости лобање, код троје фемур, а код једног радијус. Код деце код које је патолошким процесом била захваћена лобања, болест типа мастоидитиса се испојила код једног болесника, док је темпоропаријетална локализација дијагностикована код четири испитаника. Код једног болесника болест се испојила отоком меких ткива орбиталног предела. Цитостатском терапијом је лечено пет болесника, код два је примењено локално зрачење са 6,6 и 10 Gy, два болесника нису лечена, док је један болесника наставио лечење у иностранству. Терапија тзв. друге линије примењена је код три болесника: код једног који није лечен, једног који је примао цитостатике и једног

који је зрачен. Сва деца из ове групе су остала у ремисији без знакова болести, а просечно су надгледања 13 и по година.

MFB је дијагностикован код шест испитаника (20%), пет девојчица и једног дечака, узраста од једне године до девет година (просечно три и по године). Код пет болесника биле су захваћене две, а код једног три костне регије. Лобања је била захваћена патолошким процесом код пет испитаника, кичмени стуб код три, ребра код два, а хумерус, илијачна кост и фемур код по једног болесника. Цитостатска терапија – кортикостероиди у комбинацији с винбластином – примењена је према протоколу LCH II Међународног друштва за хистиоцитозу код четири испитаника, а према протоколу LCH III код два. Сва деца из ове групе остала су у ремисији без знакова болести, с просечним временом надгледања од 82 месеца.

MSD је дијагностикован код 14 испитаника (47%) узраста од четири месеца до 13 и по година, просечно 2,9 година (35 месеци). Дијагноза болести је постављена биопсијом коже код шесторо деце, биопсијом лимфног чвора код три детета, а биопсијом кости код два. Дијагноза је код по једног болесника постављена биопсијом јетре, плућа и меког ткива. Најчешће захваћени органи били су лимфни чворови и кожа, а нешто ређе централни нервни систем (*diabetes insipidus*), плућа, јетра и слезина (Табела 1). Код два испитаника дијагностиковани су склерозирајући холанги-

ТАБЕЛА 1. Мултисистемски облик хистиоцитозе: слика болести на почетку.

TABLE 1. Multisystem disease: initial clinical presentation.

Болесник Patient	Кости Bone	Кожа Skin	Лимфни чворови Lymph node	Плућа Lung	Јетра Liver	Слезина Spleen	Инсипидни дијабетес Diabetes insipidus	Костна срж Bone marrow	Мека ткива Soft tissue	Број захваћених органа Number of disease involved organs	Исход Outcome
1	+	-	+	-	-	-	-	-	-	2	Жив Alive
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-	5	Умро Dead
3	+	-	-	+	+	+	+	+	-	6	Жив Alive
4	+	-	+	+	-	-	-	-	-	3	Жив Alive
5	-	+	-	+	-	-	-	-	-	2	Жив Alive
6	+	-	+	-	+	-	-	-	+	4	Жив Alive
7	+	+	+	-	+	+	+	+	+	8	Умро Dead
8	-	+	+	+	+	-	-	-	-	6	Жив Alive
9	+	+	+	-	+	+	+	+	-	7	Жив Alive
10	-	+	+	+	-	-	+	-	-	4	Жив Alive
11	-	-	-	+	-	-	+	-	-	2	Умро Dead
12	-	+	+	-	+	+	-	+	-	5	Умро Dead
13	-	+	-	+	-	-	-	-	-	2	Жив Alive
14	+	+	+	-	-	-	+	-	-	4	Жив Alive

+ = орган захваћен патолошким процесом; - = орган није захваћен патолошким процесом
+ = organ involved; - = organ not involved

тис и цироза јетре. Захваћено је између два и осам органа (просечно 4,2). Сва деца ове групе су лечена полихемиотерапијом, која је на почетку најчешће подразумевала примену кортикостероида и винбластина, а према различитим терапијским схемама које су у време лечења биле препоручене у подацима из литературе. Код три од 14 болесника примењена је само једна терапијска схема, док је код осталих, због трајања симптома и знакова болести, примењено неколико терапијских модалитета (просечно 2,7). Услед напредовања болести, преминула су четири болесника после три месеца, 16, 36 и 66 месеци од њеног јављања. Три детета су била узроста до две године. Деведоро деце је остало у ремисији без знакова болести, с просечним временом надгледања од 117 месеци. Болесник са склерозирајућим холангитисом и цирозом јетре наставио је лечење у иностранству.

ДИСКУСИЈА

Нашим истраживањем није се могла прецизно утврдити учесталост појединих облика хистиоцитозе. Како је реч о ретроспективној студији, у анализу нису укључени болесници код којих је болест дијагностикована у амбулантно-поликлиничкој и служби хирургије, јер се болесници са солитарним лезијама кости после дијагностичке биопсије најчешће нису лечили. Такође, будући да је болест ретка, а да се поједини облици хистиоцитозе повлаче спонтано и без лечења, верујемо да изван број болесника с неспецифичним клиничким и радиографским налазом није подвргнут дијагностичком прегледу.

У већини истраживања наводи се захваћеност једног органског система као најчешћа клиничка слика болести, која је у великим међународним студијама и до 65% [9, 10]. Кости су најчешће место захваћено патолошким процесом, а инциденција унифокалне захваћености костију је 19-63% [9, 11]. Мултифокална захваћеност костију се ређе јавља, а њена учесталост је 12-20% [9]. Облик хистиоцитозе праћен изолованим лезијама коже и изолованом захваћеношћу лимфног чвора је веома редак, а није дијагностикован ни код једног нашег испитаника [11]. Клинички ток болести је повољан, а спонтана ремисија се јавља код великог броја болесника. Код деце са солитарном лезијом у почетку је примењена различита терапијска схема, и то: опсервација, кортикотерапија, радиотерапија или полихемиотерапија. Међународне рандомизирани студије су показале да савремено лечење солитарних лезија кости данас не подразумева системску примену лекова. Биопсија и киретажа костне лезије најчешће доводе до излечења, док су радиотерапија и локална примена стероида ретко индиковане [1-3]. Код три болесника нашег истраживања лечених почетком деведесетих година двадесетог века примењена је терапија тзв. друге линије. Искуства су показала да је за потпуну регенерацију кости потребно најма-

ње шест месеци [7]. Сходно томе, сматрамо да је неопходан опрез у процени резидуалне или прогресивне болести. Такође треба имати у виду да скинтиграфска испитивања немају потребну сензитивност за откривање лезије, а прилично је висока учесталост лажно негативних резултата. Сензитивност радиографије костију је 80-100%, а скинтиграфије 35-67% [12, 13]. Ради контроле тока болести, препоручена су редовна радиографска снимања примарно захваћених костију на свака три месеца током две године од почетка болести.

Код деце с мултифокалном захваћеношћу кости примењена је полихемиотерапија према протоколима *LCH II* и *LCH III* [7]. Искуства Међународног друштва за хистиоцитозу у виду смерница за дијагностиковање, лечење и надгледање болесника са *LCH* у значајној мери су допринела да се у овој групи деце не бележе напредовање или релапс болести.

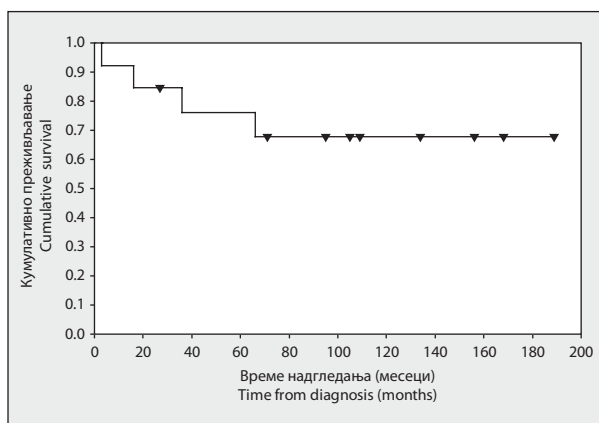
Мултисистемски облик хистиоцитозе се најчешће испољава генерализованим лезијама коже и костију; нешто ређе су захваћени лимфни чворови. Инсипидни дијабетес је најчешћа манифестација захваћености централног нервног система патолошким процесом, а јавља се код 5-30% болесника [1-6, 14, 15]. У нашем истраживању лимфни чворови су били најчешћа клиничка манифестација болести, међутим, треба имати у виду да је увећање лимфних чворова у децем узрсту често и да квалификација захваћености лимфних чворова хистиоцитозом захтева посебан опрез.

Склерозирајући холангитис је компликација која често доводи до фиброзе и цирозе јетре, те се као једина опција за преживљавање болесника нуди трансплантација јетре [1, 16]. Склерозирајући холангитис и цироза јетре доказани патохистолошким прегледом дијагностиковани су код два испитаника нашег истраживања, од којих је један преминуо, а други наставио лечење у иностранству.

Узраст је неповољан прогностички фактор. Три детета која су преминула била су млађа од две године. Абт-Летерер-Сивеова болест је историјски епоним који се користи за описивање *LCH* која се одликује проширеним променама на кожи, захваћеношћу костне сржи, јетре, слезине и плућа, а јавља се управо код деце млађе од две године [1-3].

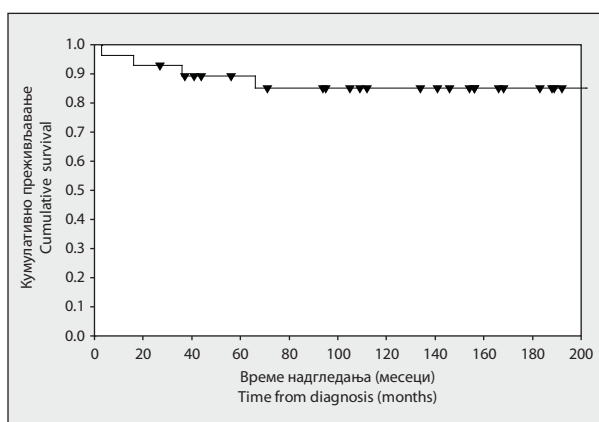
Хистиоцитоза плућа се јавља у два облика: као изолована плућна *LCH* или као део *MSD*. Изолована плућна хистиоцитоза је болест млађег одраслог доба, везује се за пушење и лоше је прогнозе [17, 18]. У нашем истраживању један болесник с тешким обликом хистиоцитозе плућа и инсипидним дијабетесом умро је у 19. години, три године од постављања дијагнозе.

Савремено лечење мултисистемског облика хистиоцитозе подразумева примену кортикостероида, винбластина, меркаптопурина и метотрексата, уз претходну стратификацију болесника у групе ризика [1-3]. Код око 80% болесника ова терапија обезбеђује петогодишње преживљавање [9, 20, 21]. Очигледно је да се лечење *LCH* у последње две деценије у бити ни-



ГРАФИКОН 1. Каплан-Мајерова крива преживљавања деце с мултисистемским обликом хистиоцитозе.

GRAPH 1. Kaplan-Meier's survival in children with multisystem disease.



ГРАФИКОН 2. Каплан-Мајерова крива преживљавања деце с хистиоцитозом (сви болесници).

GRAPH 2. Kaplan-Meier's survival in children with histiocytosis (all patients).

је много променило. Различитим терапијским схемама које укључују ове лекове постигнуто је дугогодишње преживљавање код 70% деце с MSD (Графикон 1), односно 85% деце с LCH (Графикон 2). Код деце с резистентном и прогресивном болешћу понављани и агресивни хемиотерапијски режими нису довели до излечења. Нови терапијски модалитети, као што су примена циклоспорина, антитимоцитног глобулина, 2-хлородеоксиаденозина (2CDA), талидомида, инхибитора *TNF*, анти-*CD52* антитела и трансплантација костне сржи, можда ће наћи своје место у лечењу резистентних облика хистиоцитозе [22-24].

ЗАКЉУЧАК

Клинички ток LCH код деце са захваћеношћу једног органског система је повољан, док се раширени облици хистиоцитозе морају агресивно лечити уз претходну прецизну процену захваћености свих органа патолошким процесом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arico M, Clementi R, Caselli D, et al. Histiocyte disorders. *Hematol J* 2003; 4:171-9.
2. Arceci RJ. The histiocytosis: The fall of tower of Babel. *Eur J Cancer* 1999; 35(5):747-69.
3. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50:157-74.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:157-66.
5. Webb DKH. Histiocyte disorders. *Br Med Bull* 1996; 52(4):818-25.
6. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. Historical review the Langerhans cell histiocytosis: X files revealed. *Br J Hematol* 2002; 116:3-9.
7. Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol* 2003; 5:269-78.
8. Gardner H, Grois N, Minkov M, Potschger U, Thiem E. LCH-III Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans Cell Histiocytosis. *Histiocyte Society*; April 2001. Available at: http://www.histio.org/site/c.kiKTLPLQLvF/b.1767369/k.AAF9/Current_Treatment_Protocols.htm
9. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz J, Gardner H. Pattern and course of single system disease in Langerhans cell histiocytosis data from DAL-HX 83 and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:108-14.
10. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJQ, Kelsey A, Birch JM, Eden TOB. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954-1998. *Ped Blood Cancer* 2007; 48:555-60.
11. Kusumakumary P. Langerhans cell histiocytosis involving single sistem. *Indian Pediatrics* 2001; 38:658-62.
12. Crone Munzebrock W, Brassow F. A comparasion of radiographic and bone scan findings in histiocytosis X. *Skeletal Radiol* 1983; 9:170-3.
13. Kumar R, Balachandran S. Relative roles of radionuclide scanning and radiographic imaging in eosinohylic granuloma. *Clin Nucl Med* 1980; 5:538-42.
14. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138(5):728-34.
15. Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gardner H. Responce to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:581-5.
16. Dina I, Copaescu C, Herlea V, Wrba F, Iacobescu C. Liver involment in Langerhans cell histiocytosis. Case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15(1):57-9.
17. Braier J, Latella A, Balancini B, Castons C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumotorax. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2):241-4.
18. Odame I, Li P, Lau L, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(7):889-93.
19. Muller J, Garami M, Hauser P, et al. Hungarian experience with Langerhans cell histiocytosis in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(2):135-42.
20. Jubran RF, Marachelian A, Dorey F, Malogolowkin M. Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:37-42.
21. Braier J, Chantada G, Rosso D, et al. Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patient at single institution. *Ped Hem Oncol* 1999; 16(5):377-85.
22. McClain KI, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(1):44-9.
23. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multicentre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with hematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005; 41(17):2682-9.
24. Henter JI, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001; 345:1577-8.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OF CHILDREN WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Nada KRSTOVSKI, Dragana JANIĆ, Lidija DOKMANOVIĆ, Radivoj BRDAR
University Children's Hospital, Belgrade

INTRODUCTION Langerhans cell histiocytosis is a rare disease in children, initial presentation is variable, clinical course, prognosis and survival are mostly unpredictable.

OBJECTIVE To summarise clinical characteristics and treatment results in children with Langerhans cell histiocytosis.

METHOD Retrospectively there were analysed patients with LCH diagnosed and treated at Haematology Department of University Children's Hospital in Belgrade from 1990 to 2006. Clinical presentation, therapy and survival according to Kaplan-Meier's statistical test was analysed.

RESULTS 30 patients were treated, aged from 4 months to 14 years, mean 3.9 years, median 2.3 years, 18 (60%) males, 12 (40%) females. A single system disease was diagnosed in 16 (53%) patients, of whom 6 patients with multifocal bone disease. All patients were in complete remission averagely following 162 and 82 months respectively. Multisystem disease was found in 14 (47%) patients. The lymph nodes and skin were more frequently involved organs than the central

nervous system (diabetes insipidus), lung, liver and spleen. The number of involved organs ranged from 2 to 8, mean 4.2. Four patients died due to disease progression 3, 16, 36 and 66 months after diagnosis. Nine patients with multisystem disease were in remission with 117 months of follow-up. One patient was lost on follow-up.

CONCLUSION The clinical course of patients with a single system disease is usually benign while a multisystem disease has to be aggressively treated with precise initial evaluation and staging before therapy.

Key words: histiocytosis; children; survival

Nada KRSTOVSKI
Univerzitetaska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel.: 011 2060 693, 2060 694
E-mail: nada.krstovski@udk.bg.ac.yu