

# Histiocytoza

Krzysztof Lewandowski

## Definicja

Według klasyfikacji nowotworów układu chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*) należy do grupy nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (*histiocytic and dendritic cell neoplasms*). Charakteryzują ją klonalna proliferacja zmienionych morfologicznie komórek wykazujących fenotypowe cechy wspólne z komórkami Langerhansa (LC, *Langerhans cells*), czyli pierwotnymi komórkami naskórka prezentującymi antygen. Ostatnie doniesienia dostarczają dowodów na to, że w niektórych przypadkach LC pochodzą z plazmocytoidalnych monocytów, a nie z komórek epidermalnych.

## Epidemiologia

Częstość zachorowań na LCH według różnych zestawień ocenia się na 1–2 do 8–9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji na rok, z przewagą zachorowań u mężczyzn (3,7:1). Rozbieżności w zakresie liczby zachorowań na rok mogą być wynikiem niedoszacowania częstości występowania niektórych postaci choroby (np. z zajęciem skóry), jak też wyższej częstości choroby u dzieci.

## Etiopatogeneza

Etiopatogeneza LCH nie została w pełni poznana. Komórki nowotworowe LCH CD1a+ są zdolne do produkcji szeregu chemokiny zapalnych, w tym CCL5/RANTES, CXCL11/I-TAC i CCL20/MIP3 $\alpha$ . Chemokina CCL20/MIP3 $\alpha$  uczestniczy w procesie rekrutacji limfocytów T do miejsc uszkodzeń narządowych, w tym wywołanych przez LCH. Komórki te wykazują także wysoką ekspresję CD40. Interakcja CD40 z limfocytami z ekspresją liganda dla CD40

(CD40L) skutkuje niekontrolowaną aktywacją obu typów komórek z następową niekontrolowaną produkcją licznych cytokin, w tym interleukin IL-2, IL-4, IL-5, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), IL-1  $\alpha$ , czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-3 i IL-7. Profil wydzielanych cytokin sprzyja rekrutacji progenitorowych LC, ich dojrzewaniu, a także ucieczce od fizjologicznych mechanizmów apoptozy. Skutkuje to patologiczną akumulacją LC, a w wyniku uwalniania przez komórki LC i komórki zrekrutowane dużych ilości wyżej wymienionych cytokin dochodzi do resorpcji kości, włóknienia i martwicy tkanek. Interakcje te mogą wpływać na indywidualny przebieg choroby i sugerować odczynowy zapalny charakter schorzenia. Reaktywny charakter LCH sugerują także wyniki badań genomicznych, wskazujące na oligoklonalną stymulację LC. Między innymi z tego powodu postuluje się istnienie związku pomiędzy wystąpieniem objawów LCH i infekcjami wirusowymi. Jak dotąd nie potwierdzono go jednak w odniesieniu do infekcji HHV-6 (*human herpesvirus 6*), CMV (*cytomegalovirus*) oraz EBV (*Epstein-Barr virus*).

Według aktualnych poglądów schorzenie ma charakter klonalnej choroby nowotworowej. Hipoteza ta znalazła ostatnio potwierdzenie w wynikach badań genomicznych, które na podstawie analizy 983 mutacji w 115 genach kandydackich potwierdziły obecność mutacji o właściwościach autoaktywujących. I tak, występowanie mutacji V608E genu *BRAF* (nt T1799A) potwierdzono u 57% chorych z LCH. Rzadko udaje się wykazać obecność defektów innych genów, w tym genu *TP53* (R175H), genu *KRAS* (allel transformujący G13D) oraz genu *MET* (kandydacki allel transformujący E168D).

Znaczenie obecności mutacji V600E genu *BRAF* potwierdzają obserwacje, że ma on charakter onkogenny, dominujący. Białko BRAF jest składową szlaku sygnałowego receptora dla kinaz tyrozynowych. Jego aktywacja prowadzi do modulacji profilu ekspresji genów. Znaczenie obecności mutacji autoaktywujących w patogenezie LCH umniejsza fakt, że w 100% komórek LCH dochodzi do fosforylacji kinaz MEK i ERK i to niezależnie od stanu mutacyjnego genu *BRAF*. Z tego powodu postuluje się, że w przypadkach V600E-ujemnych aktywacja szlaku RAS-RAF-MEK jest wynikiem autoaktywacji receptora dla kinaz tyrozynowych wskutek jego nadmiernej ekspresji lub jego aktywacji wskutek nadmiernej ekspresji jego liganda. Próba oceny związku pomiędzy obecnością mutacji V600E genu *BRAF* a przebiegiem klinicznym LCH wykazała, że jej występowanie jest powiązane z zachorowaniem w młodszym wieku, a u osób dorosłych z zajęciem płuc.

Nowotworowy charakter LCH potwierdzają genetyczna predyspozycja do zachorowań na histiocytozę w rodzinach dotkniętych tą chorobą oraz wyższa częstość występowania schorzenia u drugiego z bliźniąt monozygotycznych (92%) w porównaniu z częstością stwierdzaną u bliźniąt dwuzygotycznych (10%). Genetyczną predyspozycję do zachorowania potwierdza wykazanie u chorych na LCH niestabilności genomowej, objawiającej się między innymi utratą heterozygotyczności w zakresie chromosomów 1., 4., 6., 7., 9., 16., 17. i 22. oraz skróceniem telomerów (obserwowane we wszystkich fazach choroby).

## Obraz kliniczny

Ze względu na to, że w warunkach prawidłowych LC są obecne w skórze oraz węzłach chłonnych, manifestacja kliniczna LCH jest różnorodna, może mieć charakter łagodny i zlokalizowany (LCH jednoukładowa) lub agresywny i dotyczyć wielu tkanek i narządów (LCH wieloukładowa). Klasyfikację zespołów chorobowych, w których główną rolę odgrywają histocyty, przedstawiono w tabeli 46, a podział LCH w tabeli 47.

**Tabela 46. Klasyfikacja schorzeń, w których główną rolę odgrywają histiocyty (wg Filipovich i wsp.; 2010)**

<b>Schorzenia łagodne</b>
<b>Wywodzące się komórek dendrytycznych</b>
Histiocytoza z komórek Langerhansa
Młodzieńcza postać <i>xantogranuloma</i> i schorzenia pokrewne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>— choroba Erdheim-Chester</li> <li>— odosobniona <i>histiocytoza</i> z fenotypem młodzieńczej postaci <i>xantogranuloma</i></li> <li>— wtórne choroby komórek dendrytycznych</li> </ul>
<b>Wywodzące się z monocytów/makrofagów</b>
Hemofagocytarna limfohistiocytoza (rodzinna lub sporadyczna)
Wtórne zespoły hemofagocytarne: <ul style="list-style-type: none"> <li>— związane z infekcją</li> <li>— związane z chorobą nowotworową</li> <li>— związane z chorobą autoimmunizacyjną</li> <li>— inne</li> </ul>
<b><i>Sinus histiocytosis</i> z masywną limfadenopatią (choroba Rosai-Dorfman)</b>
<b>Odosobniona histiocytoza z komórek o fenotypie makrofaga</b>

**Tabela 47. Podział histiocytozy Langerhansa zaproponowany przez *Histiocyte Society* (wg Henter J.I. i wsp.; 2007)**

<b>Jednoukładowa histiocytoza Langerhansa</b>
Pojedyncza zmiana (jeden węzeł chłonny, skóra, płuca, przysadka, kości)
Choroba wieloogniskowa (wieloogniskowe zajęcie kości lub zajęcie mnogich węzłów)
<b>Wieloukładowa histiocytoza Langerhansa</b>
Dwa lub więcej organów zajętych w chwili rozpoznania, bez dysfunkcji narządowej
Dwa lub więcej organów zajętych w chwili rozpoznania, z objawami dysfunkcji narządowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>— wysokiego ryzyka: zajęcie jednego lub wielu narządów, takich jak wątroba, płuca, śledziona lub szpik kostny</li> <li>— niskiego ryzyka: zajęcie innych narządów niż wyżej wymienione</li> </ul>

## Kryteria rozpoznania choroby

Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w 1987 roku w celu rozpoznania klasycznej postaci LCH należy potwierdzić za pomocą mikroskopu elektronowego obecność w komórkach nowotworowych ziarnistości Birbecka (BG, *Birbeck granules*) oraz antygenu CD1a w badaniu immunohistochemicznym. Aktualnie „złotym standardem” w diagnostyce histiocytozy jest wykazanie metodą immunohistochemiczną obecności CD1a, lektyny typu C (*langerin*; CD207), białka S100 i/lub BG w komórkach LC. Komórki LC mogą także wykazywać ekspresję wimentyny, CD68 i HLA-DR oraz markerów mieloidalnych (CD13 i CD33), leukocyтарnych (CD45) i cząsteczek adhezyjnych (CD40 i CD44) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

## Różnicowanie

Rozpoznanie LCH wymaga różnicowania z innymi nowotworami z komórek histiocytarnych i dendrytycznych. Ich odróżnienie może stwarzać trudności. Należą do nich: mięsak histiocytarny (HS, *histiocytic sarcoma*), mięsak z komórek Langerhansa (LCS, *Langerhans cell sarcoma*), mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (IDCS, *interdigitating dendritic cell sarcoma*), mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (FDSS, *follicular dendritic cell sarcoma*), nowotwór z komórek fibroblastycznych siateczki (FRCT, *fibroblastic reticular cell tumor*), nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych (IDCT, *indeterminate dendritic cell tumor*) czy też rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniak (JXG, *disseminated juvenile xanthogranuloma*).

Niekiedy mogą pojawić się problemy z diagnostyką różnicową LCH i innych nowotworów układu chłonnego lub krwiotwórczego przebiegających z monocytozą i/lub odczynem histiocytarnym. Ponadto w wielu przypadkach należy różnicować LCH z reaktywnymi stanami, w tym towarzyszącymi zakażeniami wirusowym i chorobom autoimmunizacyjnym, w przebiegu których dochodzi do ujawnienia się zespołu hemofagocytarnego. O rozpoznaniu decydują wyniki badań immunohistochemicznych (tab. 46).

W opinii autora niniejszego rozdziału aktualna klasyfikacja nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych będzie w najbliższym czasie zmieniona. Przypuszczenie to opiera się na wynikach ostatnio opublikowanych prac dotyczących profilu ekspresji genów i obecności mutacji genu *BRAF* w komórkach tych nowotworów.

## Leczenie

Wypryskowe zaczerwienienie skóry jest typową manifestacją skórnej postaci LCH. Samoistną regresję zmian w ciągu kilku miesięcy obserwuje się w około 50% przypadków. Opisano jednak postaci nawrotowe, ulegające progresji do form rozsianych o agresywnym przebiegu klinicznym. Izolowane zmiany skórne mogą być usuwane chirurgicznie lub leczone miejscowo za pomocą środków zmiękczających. Nasilone zmiany skórne mogą być leczone za pomocą fotochemoterapii (psolaren + PUVA) lub miejscowej aplikacji nitrogranulogenu. Dane dotyczące skuteczności miejscowej aplikacji steroidów, cyklosporyny czy też takrolimusu nie są jednoznaczne. U osób dorosłych potwierdzono także skuteczność leczenia za pomocą interferonu podawanego do zmian, radioterapii, winblastyny w monoterapii lub w skojarzeniu ze steroidami, etopozydą, talidomidem oraz izoretinoiną (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

Zajęcie kości jest jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych LCH. U dzieci często dochodzi do pojawienia się izolowanych zmian w obrębie kości czaszki. W przypadkach bez cech złamania kości oraz bez objawów uciskowych jedną z opcji terapeutycznych jest jedynie obserwacja. U dorosłych w przypadkach wymagających terapii poprawę można uzyskać po podaniu indometacyny. Podanie bisfosfonianów zmniejsza nasilenie bólu oraz zapobiega progresji choroby, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności osteoklastów i/lub zmniejszenie miejscowej ekspresji cytokin. U dorosłych pacjentów poprawę może przynieść zabieg chirurgiczny, stosowanie kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z winblastyną, a także radioterapia.

U chorych z postacią mózgową choroby poprawę można uzyskać po podaniu kładrybiny. Opisano także przypadki poprawy po podaniu immunoglobulin w skojarzeniu z chemioterapią lub z kwasem *all-trans* retinowym, a także bardzo dobrej odpowiedzi po podaniu etopozydą.

Przebieg kliniczny LCH może mieć też postać izolowanej moczówki prostej. Jak dotąd nie ma rekomendacji dotyczącej leczenia tej manifestacji choroby. Opisano jednak sporadyczne przy-

padki regresji objawów moczołki prostej w przebiegu LCH po podaniu kladrybiny. U dorosłych pacjentów możliwe jest także zastosowanie radioterapii. Zgodnie z obowiązującymi aktualnie zaleceniami leczenie należy rozpoczynać niezwłocznie w celu zapobieżenia progresji zmian.

Zajęcie płuc w przebiegu LCH ma charakter śródmiąższowy. U części chorych przebieg jest bezobjawowy (25%), a rozpoznanie jest przypadkowe podczas kontrolnego badania radiologicznego. W niektórych przypadkach dochodzi do samoistnej regresji zmian. U dzieci do zajęcia płuc dochodzi najczęściej w przypadkach choroby wieloukładowej. Przeciwnie, do izolowanego zajęcia płuc często dochodzi u osób w wieku 20–40 lat. W większości przypadków są to zmiany ogniskowe, słabo odgraniczone od otaczającej tkanki płucnej. W 90–100% pacjenci z tą postacią choroby to palacze. Najczęstszymi objawami są suchy kaszel oraz duszność wysiłkowa. U części chorych występują także objawy ogólne pod postacią potów nocnych, gorączki oraz spadku masy ciała. Rzadziej dochodzi do samoistnej odmy opłucnowej, pojawienia się bólu opłucnowego czy też krwioplucia. Leczenie obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu. Brak jednoznacznych dowodów na skuteczność steroidów w tych przypadkach. Ich podanie może jednak złagodzić nasilenie objawów ogólnych. Wykazanie nieskuteczności tej formy terapii po 6 miesiącach leczenia jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii za pomocą winblastyny i merkaptopuryny. Ostatnio przedstawiono także dane dotyczące skuteczności kladrybiny w tych przypadkach. U osób z progresywnym przebiegiem choroby prowadzącym do ciężkiego upośledzenia wydolności płuc należy rozważyć celowość wykonania przeszczepienia narządu. Trzeba jednak pamiętać, że po pomyślnym przeprowadzeniu zabiegu może dojść do nawrotu LCH w transplantowanym narządzie. Z tego powodu należy się upewnić, czy przed zabiegiem usunięto wszystkie zmiany chorobowe. Zaleca się także wczesne zgłaszanie przypadków zajęcia płuc w przebiegu LCH do ośrodków przeprowadzających zabiegi przeszczepienia.

Wieloukładowa LCH występuje przede wszystkim u dzieci. Przebiega zwykle z gorączką, uogólnionymi zmianami skórными i kostnymi, limfadenopatią, hepatosplenomegalią, zajęciem płuc i szpiku kostnego oraz pancytopenią we krwi obwodowej. U tych chorych podejmowane są próby terapii skojarzonej opartej na winblastynie, prednizonie i merkaptopurynie lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny i kladrybiny. U części chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Według opublikowanych ostatnio danych z 44 ośrodków pediatrycznych w przygotowaniu przedprzeszczepowym u większości pacjentów możliwe jest zastosowanie terapii mieloablacyjnej (busulfan, cyklofosfamid, VP-16) i/lub napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*). U osób w starszym wieku duże nadzieje wiąże się z możliwością przeprowadzenia allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, *reduced-intensity conditioning*) za pomocą kombinacji w różnych wariantach fludarabiny, melfalanu, całkowitego napromieniania tkanki limfatycznej (TLI, *total lymphoid irradiation*), TBI, globuliny antytymocytarnej lub przeciwciała anty-CD52 (alemtuzumab). Ze względu na to, że allo-HSCT jest obciążone dużym ryzykiem śmiertelności, ważne jest odpowiednie wybranie czasu wykonania zabiegu, rodzaju terapii przygotowującej oraz dawcy.

Ostatnio opublikowano dane dotyczące zastosowania wemurafenibu, inhibitora BRAF V600E, u chorych z oporną na leczenie wieloukładową LCH z obecną mutacją *BRAF* V600E.

W 3 opisanych przypadkach, ze znaczącą poprawą po zastosowaniu leku, LCH współwystępowała z chorobą Erdheim-Chester (ECD, *Erdheim-Chester disease*) — rzadką postacią histiocytozy (*polyostotic sclerosing histiocytosis*) niewywodzącą się z LC i charakteryzującą się obecnością nacieków tkankowych w postaci piankowatych histiocytoz CD68+ CD1a-. Co ciekawe, w 54% przypadków ECD stwierdza się obecność mutacji *BRAFV600E*. W opisanych przypadkach vemurafenib stosowano w dawce początkowej 1920 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych. Po około 30 dniach terapii dawkę leku zmniejszono do 960 mg/dobę, głównie z powodu obecności świądu i rumienia skóry, a także pojawienia się uszkodzeń skóry typu *keratosis pilaris*.

## Rokowanie

W przypadkach LCH przebiegających z zajęciem jednego układu rokowanie jest bardzo dobre. Rzadko zdarza się progresja zmian do postaci wieloukładowej. Czynnikiem zwiększonego ryzyka jest zajęcie szpiku kostnego, śledziony, wątroby lub płuc (tab. 47). W wieloukładowej LCH rokowanie jest znacznie gorsze. Praktycznie jedyną szansą na uzyskanie długotrwałego przeżycia, a nawet wyleczenia, jest przeprowadzenie allo-HSCT. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi wtedy około 55%. W przypadku zastosowania innych metod leczenia odsetki te są znacznie niższe.

## Zalecane piśmiennictwo

- Abla O., Egeler R.M., Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 354–359.
- Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. i wsp. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2012; 156: 163–172.
- Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. i wsp. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 1919–1923.
- Badalian-Very G., Vergilio J.A., Fleming M. i wsp. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2013; 8: 1–20.
- Filipovich A., McClain K., Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2010; 16: S82–S89.
- Gadner H., Grois N., Pötschger U. i wsp. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111: 2556–2562.
- Haroche J., Cohen-Aubart F., Emile J.F. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013; 121: 1495–1500.
- Heaney M.L. Saving orphans: BRAF targeting of histiocytosis. *Blood* 2013; 121: 1487–1488.
- Henter J.I., Horne A., Aricó M. i wsp. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 124–131.
- Kairouz S., Hashash J., Kabbara W. i wsp. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 924–928.
- Rosenberg A.S., Morgan M.B. Cutaneous indeterminate cell histiocytosis: a new spindle cell variant resembling dendritic cell sarcoma. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28: 531–537.
- Steiner M., Matthes-Martin S., Attarbaschi A. i wsp. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 215–225.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Tadmor T., Tiacci E., Falini B., Polliack A. The BRAF-V600E mutation in hematological malignancies: a new player in hairy cell leukemia and Langerhans cell histiocytosis. *Leuk. Lymphoma* 2012; 53: 2339–2340.