

MULTISISTEMSKA HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH ČELIJA SA DOMINANTNIM LEZIJAMA U PLUĆNOM PARENHIMU

MULTISYSTEMIC LANGERHANS-CELL HISTIOCYTOSIS WITH DOMINANT LESIONS OF THE LUNG PARENCHYMA

Jovan Javorac^{1,2}, Dejan Živanović², Miroslav Ilić^{1,3}, Ana Milenković¹

¹ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija / Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

² Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Katedra za biomedicinske nauke, Subotica, Srbija / College of Vocational Studies for Education of Preschool Teachers and Sport Trainers, Department of Biomedical Sciences; Subotica, Serbia

³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija / University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

APSTRAKT

Histiocitoza Langerhansovih ćelija (LCH) je retka bolest još uvek nedovoljno razjašnjene etiologije koju karakteriše abnormalna monoklonska proliferacija CD1a+/CD207+ mijeloidnih dendritskih ćelija (Langerhansove ćelije) u različitim organima, uključujući kosti, kožu, limfne čvorove, jetru, pluća, koštanu srž i centralni nervni sistem (CNS). Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija (PLCH) se može javiti kao izolovano oboljenje, ili pluća mogu biti zahvaćena u okviru multisistemske bolesti. U radu su prikazani slučajevi dva pacijenta sa multisistemskom LCH, uz dominantno zahvatanje pluća. Kod prvog bolesnika bolest je u terminalnom stadijumu, sa hroničnom respiratornom insuficijencijom koja zahteva dugotrajnu oksigenoterapiju u kućnim uslovima, i sa evidentnim razvojem teške plućne hipertenzije, te se kao jedini potencijalno efikasni terapijski postupak može razmatrati transplantacija pluća. Drugi bolesnik je u početnim stadijumima bolesti, sa još uvek zadovoljavajućom plućnom funkcijom, zbog čega se kod njega može razmatrati upotreba novih, tzv. target lekova u cilju sprečavanja progresije bolesti. Zbog svega navedenog, kod obolelih je neophodno od trenutka postavljanja dijagnoze dosledno primenjivati sve raspoložive farmakološke metode, adekvatno palijativno zbrinjavanje i individualno prilagođenu zdravstvenu negu, jer se samo na taj način može osigurati prihvatljiv nivo kvaliteta života ovih bolesnika.

KLJUČNE REČI: histiocitoza Langerhansovih ćelija, LCH, pluća, lečenje, zdravstvena nega

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease of unknown aetiology characterized by abnormal monoclonal proliferation of CD1a+/CD207+ myeloid dendritic cells (Langerhans cells) in various organs, including bones, skin, lymph nodes, liver, lungs, central nervous system (CNS). Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) may occur as single-system disease or the lungs may be affected within a multisystemic disease. This paper presents cases of two patients with multisystemic LCH, with predominant lung involvement. In the first patient, the disease is in the terminal stage, with chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy at home and development of severe pulmonary hypertension, so the lung transplantation may be considered as the only potentially effective therapeutic procedure at this moment. The second patient is in the initial stage of the disease, with satisfactory pulmonary function for now, so it could be considered to use some new targeted therapy to prevent the progression of the disease. Thus, it is essential to consistently apply, as soon as possible, all available pharmacological treatments, as well as adequate palliative and health care, to ensure a decent quality of life for these patients.

KEYWORDS: Langerhans cell histiocytosis, LCH, lung, treatment, health care.

UVOD

Histiocitoza Langerhansovih ćelija (LCH) je retka bolest još uvek nedovoljno razjašnjene etiologije koju karakteriše abnormalna monoklonska proliferacija CD1a+/CD207+ mijeloidnih dendritskih ćelija (Langerhansove ćelije). Ranije se ova bolest smatrala reaktivnom klonskom proliferacijom Langerhansovih ćelija, ali je poslednjih godina definisana kao neoplazma mijeloidnog porekla (pre svega zbog otkrića BRAF V600E mutacije kod obolelih), sa značajnom upalnom komponentom koja uzrokuje neke od

akutnih i hroničnih manifestacija ove bolesti [1]. Ova evolucija od inflamatornog/imunološkog poremećaja do neoplazije, otvorila je mogućnost i za razvoj ciljane, tzv. target terapije za ovu bolest.

Patomorfološki supstrat ovog oboljenja su granulomi sastavljeni od Langerhansovih ćelija i infiltrata zapaljenskih ćelija (eozinofili, limfociti, neutrofilni, histiociti) koji mogu biti prisutni u gotovo svakom organu, ali najčešće su zahvaćene kosti, koža, limfni čvorovi, jetra, pluća, koštana srž i CNS (hipofiza) [2]. U zavisnosti

Korespondent:

Jovan Javorac

Veselina Masleše 24/14, 21137, Novi Sad, Srbija

E-mail: javoracjovan@gmail.com

Telefon: +381 64 06 06 861

od proširenosti bolesti, možemo govoriti o jednosistemsjoj LCH (SS-LCH; zahvatanje jednog organa ili sistema), lii multisistemsjoj LCH (MS-LCH; zahvatanje 2 ili više organskih sistema). Pacijenti sa SS-LCH i zahvatanjem skeleta, kože ili limfnih čvorova imaju odličnu prognozu i zahtevaju minimalno, ili ponekad čak i nikakvo lečenje. Klinički ishodi MS-LCH su nepredvidivi, krećući se u rasponu od spontane rezolucije do fulminantne progresije i fatalnog ishoda. Deca sa zahvaćenošću jetre, slezine ili koštane srži su sa najvećim rizikom od smrtnog ishoda zbog LCH [3].

Bolest se javlja u svim starosnim grupama, od neonatalnog perioda do odrasle dobi, mada se čini da je češća kod dece uzrasta 0-15 godina (prosečno oko 4 slučaja na milion stanovnika), sa odnosom muškog i ženskog pola od 1,2: 1,59 [4]. Procenjena incidencija među odraslima je 1 do 2 slučaja na million stanovnika [2], a u toj populaciji se bolest javlja češće kod muškaraca (odnos mušog i ženskog pola je 2:1), i to obično u starosnoj dobi od 20 do 40 godina; najčešće su zahvaćena pluća (bilo kao SS-LCH ili MS-LCH), i u preko 90% slučajeva u pitanju su aktivni ili bivši pušači. Kao dodatni mogući faktori rizika se navode: porodična predispozicija, rasa (veća učestalost kod Latinoamerikanca i niža incidencija kod Afroamerikanaca), povezanost sa infekcijama majke i novorođenčadi, nevakcinisanje u detinjstvu, porodična anamneza oboljenja štitaste žlezde, in vitro oplodnja i lošiji socioekonomski uslovi života [1].

Kliničke prezentacije bolesti zavise od zahvaćenog organa. Kod preko 80% pacijenata zahvaćene su kosti, i to najčešće kosti lobanje, femur, mandibula i kosti karlice, sa kliničkim prezentacijama u vidu bola u kostima ili lokalnog tumefakta [4]. Najčešće forme kožnih lezija su seboroični ekcem kod novorođenčadi ili papule sa centralnom ulceracijom kod starije dece. Kao posledica zahvaćenosti hipotalamo-hipofizne osovine, vrlo često dolazi do destrukcije neurohipofize i nastanka insipidnog dijabetesa sa tipičnim kliničkim prezentacijama (poliurija, polidipsija). Kao posledica destrukcije adenohipofize, može doći do deficita u lučenju hormona rasta, prolaktina, TSH, ACTH, LH i FSH i posledičnih endokrinih poremećaja. Zahvatanje sive ili bele mase mozga i kičmene moždine je retko. Zahvaćenost pluća je česta kod odraslih osoba i klinički se manifestuje se tahipnejom, dispnejom, suvim kašljem i bolom u grudima [5]. Kao posledica zahvaćenosti hematopoeznog sistema (kostna srž i slezina) nastaje pancitopenija i posledični anemijski sindrom, sklonost ka infekcijama i hemoragijski sindrom. Usled zahvaćenosti hepatobilijarnog sistema dolazi do uvećanja jetre i sklerozirajuće upale žučnih puteva.

Za dijagnozu bolesti su neophodni dobro uzeta anamneza, fizikalni nalaz, laboratorijska i funkcionalna ispitivanja, ali od najvećeg značaja su radiološke dijagnostičke metode (RTG, kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca) i patohistološka analiza materijala uzetog biopsijom organa u kom se nalaze granulomi (tzv. zlatni standard).

Još uvek ne postoje ujednačeni stavovi u pogledu terapije LCH, što je posledica nedovoljno razjašnjene etiologije i patogeneze bolesti. Pacijenti sa zahvaćenošću jednog organa obično zahtevaju samo lokalnu terapiju ili observaciju. Pacijenti sa izraženijom kliničkom formom bolesti koja zahvata više organa zahtevaju sistemsku terapiju koja se sprovodi na osnovu preporučenih terapijskih protokola (kortikosteroidi, metotreksat, kladribin, vinblastin, etopozid, bisfosfonati, prostaciklin i ostali lekovi). Kako kod jednog broja obolelih postoji pozitivna BRAF V600E mutacija, ciljna terapija BRAF inhibitorima je budućnost u lečenju ovih bolesnika [6].

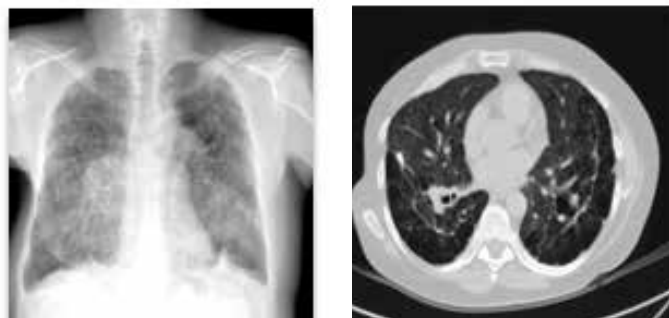
U radu su prikazana dva slučaja bolesnika sa multisistemskom formom LCH, ali sa dominantnom zahvaćenošću plućnog parenhima, s ciljem da se šira stručna javnost upozna sa ovom ret-

kom bolešću u različitim fazama njenog razvoja, kao i sa potencijalnim terapijskim i paliјativnim mogućnostima zbrinjavanja ovih bolesnika.

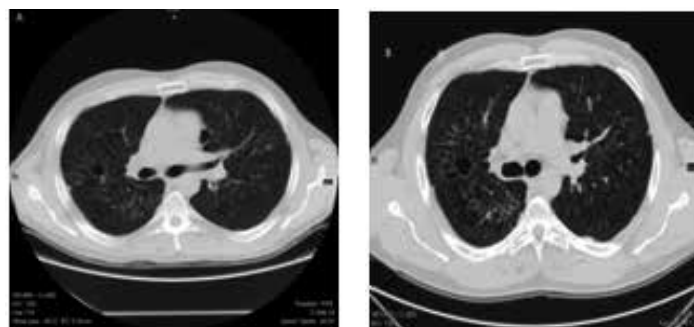
PRIKAZ SLUČAJEVA

Prvi pacijent je muškarac rođen 1976. godine kod koga je u 20-oj godini života postavljena dijagnoza multisistemske histiocitoze Langerhansovih ćelija nakon hirurški zbrinjanih recidivantnih pneumotoraksa. Dijagnoza je postavljena patohistološkim pregledom materijala uzetog transbronhijalnom biopsijom pluća, a pored pluća, granulomi LC su patohistološki viđeni još u bioptatu tumefakta na koži pogravnine, bez zahvatanja kostiju lobanje, i u podviličnoj pljuvačnoj žlezdi. Oboleli je i na supstitucionoj terapiji zbog centralnog diabetes insipidusa i primarnog hipotireoidizma, verovatno nastalih kao posledica osnovnog oboljenja. Pored zabrane pušenja (bio je aktivni pušač u vreme postavljanja dijagnoze), tokom dugogodišnjeg toka bolesti lečen je kortikosteroidima, interferonom alfa, te terapijskim protokolom koji čini kombinacija ciklofosamid-vinkristin-prednisolona (CVP) i etopozida (osam ciklusa). CT nalazi pre i nakon primenjenog CVP-etopozid protokola su stacionarni i pokazuju postojanje brojnih tankozidnih cista sa potpunom destrukcijom plućnog parenhima (slika 1) i posledičnim kontinuiranim pogoršanjem plućne funkcije. S obzirom da se radi o pacijentu sa hroničnom respiratornom insuficijencijom koja zahteva dugotrajnu oksigenoterapiju u kućnim uslovima, progresivnim oštećenjem plućne funkcije i evidentnim razvojem teške plućne hipertenzije, u narednoj fazi lečenja može se razmatrati transplantacija pluća, kao jedini potencijalno efikasni terapijski postupak u završnim stadijumima PLCH.

Slika 1. Rentgenski (A) i CT snimak (B) iz avgusta 2019. godine (pacijent 1)



Slika 2. CT snimak iz marta 2017. godine (A) i avgusta 2019. godine (B) (pacijent 2)



Drugi pacijent je muškarac rođen 1981. godine kod koga je u 36-oj godini života postavljena dijagnoza multisistemske LCH, takođe nakon spontanog pneumotoraksa i urađene transbronhi-

jalne biopsije posle toga. Pored pluća, radiološkim i funkcionalnim ispitivanjima dokazano je postojanje centralnog diabetes insipidusa, sekundarnog hipotireoidizma, hipogonadotropnog hipogonadizma i hipopituitarizma, nastalih kao posledica granulomske destrukcije selarne regije i hipofize. Na CT snimku grudnog koša opisane su multiple tankozidne cistične promene sa zadebljanjem intesticijuma između njih (slika 2A), a nalaz je stacionaran i nakon dvogodišnje primene oralne kortikosteroidne terapije, uz savet za obavezan prestanak pušenja (slika 2B). Aktuelna ispitivanja plućne

funkcije su zadovoljavajuća, tako da je pacijent trenutno jedino na supsticionoj terapiji pratećih endokrinoloških poremećaja. Kao što se iz prethodno prikazanog slučaja može videti, ovaj pacijent je u riziku od daljeg pogoršanja plućne funkcije i kao takav predstavlja idealnog kandidata za uključivanje u neku od studija koje se aktuelno izvode u cilju ispitivanja novih terapijskih modaliteta, poput ciljane terapije sa BRAF ili MEK inhibitorima koji, prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, predstavljaju budućnost lečenja ovog teškog oboljenja.

ZAKLJUČAK

Histiocitoza Langerhansovih ćelija je i dalje nedovoljno istražena bolest, kako u pogledu etiologije i patogeneze, tako i u pogledu lečenja. Pred zdravstvenim radnicima koji se susreću sa ovim bolesnicima nalazi se više izazova. Pre svega, s obzirom da se radi o izuzetno retkoj bolesti, obično je potreban dug vremenski period da bi se postavila dijagnoza. Tome naročito doprinosi činjenica da skoro bilo koji organ može biti zahvaćen, što jasno ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i angažovanje stručnjaka različitih kliničkih specijalnosti. Iako ponekad može imati i povoljan klinički tok, kod velikog broja obolelih LCH vremenom napreduje, dovodeći do progresivnog oštećenja funkcije organa koje zahvata. Komplikacije se pojavljuju kod 30-50% pacijenata, a najčešće su u pitanju poremećaji u koštano-zglobnom sistemu, oštećenje sluha, insipidni dijabetes, pojava ožiljaka

na koži i različitih neuropsiholoških poremećaja i oštećenja (anksioznost, depresija, intelektualni i kognitivni deficit), što značajno smanjuje kvalitet života obolelih osoba [8]. Čini se ipak da zahvaćenost pluća dovodi do najveće onesposobljenosti pacijenta. U odsustvu adekvatne terapije, plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija dovodi do teške respiratorne insuficijencije koja zahteva kontinuiranu kiseoničnu terapiju kod kuće, i tada transplantacija pluća preostaje jedini potencijalno efikasni vid lečenja. Zbog svega navedenog, neophodno je od trenutka postavljanja dijagnoze LCH dosledno primenjivati sve raspoložive farmakološke metode lečenja uz adekvatno palijativno zbrinjavanje obolelih, kao i holistički usmerenu i individualno prilagođenu zdravstvenu negu, jer se samo na taj način može osigurati prihvatljiv nivo kvaliteta života ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Monsereenusorn J, Rodriguez-Galindo C. *Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis.* *Hematol Oncol Clin N Am.* 2015;29(5):853-873.
2. Allen C, Merad M, McClain K. *Langerhans-cell histiocytosis.* *N Eng J Med.* 2018;379(9):856-868.
3. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. *Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification.* *Blood.* 2008;111:2556-62.
4. Windebank K, Nanduri V. *Langerhans cell histiocytosis.* *Arch Dis Child.* 2009;94(11):904-8.
5. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. *Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases.* *Cancer.* 1995;76(12):2471-84.
6. Tazi A. *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.* *Eur Respir J.* 2006;27(6):1272-85.
7. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. *BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups.* *J Exp Med.* 2014;211(4):669-83.
8. Vrijmoet-Wiersma CM, Kooloos VM, Koopman HM, Kolk AM, van der Laan I, Grootenhuis MA, et al. *Health-related quality of life, cognitive functioning and behaviour problems in children with Langerhans cell histiocytosis.* *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):116-22.