

**Moje dziecko
ma podejrzenie
histiocytozy
z komórek Langerhansa....**



Co to jest histiocytoza?



- Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH) jest rzadką chorobą o niejasnej etiologii.
- U jej podłoża leży klonalne (czyli wychodzące z jednej komórki) nadmierne namnażanie się histiocyków zwanych komórkami Langerhansa - od nazwiska osoby, która po raz pierwszy je zaobserwowała.
- Obserwowane objawy choroby są wynikiem gromadzenia się tych nieprawidłowych komórek w tkankach i narządach.

Co to jest histiocytoza?



- Choroba ta może dotyczyć wielu różnych narządów i układów, np.: kości, skóry, węzłów chłonnych, wątroby, płuc, śledziony, układu krwiotwórczego oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Może występować w postaci jednej zmiany lub obejmować swoim zasięgiem jednocześnie wiele tkanek i narządów (wiele zmian).
- Dzieli się na dwie kategorie: LCH jednoukładowa (zajęcie pojedynczego narządu lub układu – po angielsku *single system, SS*) oraz LCH wieloukładowa (obejmuje 2 lub więcej układów/narządów – po angielsku *multisystem, MS*).

Objawy LCH

- Objawy w przebiegu LCH są związane z aktywnością choroby, jej zaawansowaniem i przebiegiem.
- Pojawiają się w związku z niszczeniem tkanek i narządów przez nieprawidłowe histiocyty.
- Niekiedy uszkodzenia powstałe w wyniku nadmiernej aktywności nieprawidłowych histiocyty w trakcie trwania choroby mogą pozostać na całe życie mimo zakończenia leczenia (np. moczówka prosta, czy zmiany neurodegeneracyjne w OUN).



Najczęstsze objawy LCH

- zmiany w kościach pojedyncze lub mnogie z często wyczuwalnym, bądź nawet widocznym guzem wokół i nad zmienioną kością oraz dolegliwościami bólowymi
- zmiany skórne plamisto-grudkowe bądź/i rumieniowe, miejscami żółto-brunatne, miejscami złuszczone; zmiany o tym charakterze pojawiają się przeważnie do 2 roku życia, a najczęściej w pierwszym roku życia dziecka
- powiększenie węzłów chłonnych
- nawracające zapalenia ucha środkowego, przewlekły wyciek z ucha, zaburzenia słuchu



Najczęstsze objawy LCH



- powiększenie wątroby i/lub śledziona
- gorączka
- obniżenie parametrów morfotycznych krwi (spadek poziomu hemoglobiny, obniżenie ilości białych krwinek, obniżenie ilości płytek krwi)
- kaszel, zaburzenia oddychania, spontaniczna odma opłucnowa
- objawy moczówki prostej (oddawanie dużej ilości jasnego moczu, również w nocy, obfite pragnienie)

Jakie są metody potwierdzenia rozpoznania LCH?



- Do postawienia rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji stwierdzonej zmiany; biopsja ta służy do oceny histopatologicznej pobranego wycinka.
- Kolejno wskazane jest oznaczenie charakterystycznych mutacji, m.in. mutacji w genie BRAF.
- Dla oceny rozległości choroby konieczne jest wykonanie dodatkowych badań zarówno obrazowych (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, usg, badanie radiologiczne, PET, scyntygrafia), jak i badań z krwi oraz moczu. W wielu sytuacjach konieczna jest również konsultacja laryngologa, okulisty, neurologa i psychologa.
- O rodzaju diagnostyki zawsze decyduje lekarz onkolog prowadzący leczenie.

Jak wygląda leczenie histiocytozy?

- Pacjenci z jednoukładową LCH albo wymagają minimalnego leczenia, albo mogą być jedynie pozostawieni w obserwacji.
- U pacjentów z pojedynczym ogniskiem kostnym często jedynym leczeniem jest biopsja zmiany; niekiedy konieczne staje się wyłyżeczkowanie ogniska i miejscowe podanie sterydu lub zastosowanie radioterapii.
- Część dzieci ze zmianami w obrębie układu kostnego może wymagać okresowego unieruchomienia. O możliwości ponownego uruchamiania czy obciążania kończyn decyduje lekarz chirurg onkolog w zależności od tempa gojenia się zmian.
- W przypadku konieczności włączenia terapii ogólnej najczęściej stosowanymi lekami w pierwszej fazie leczenia są wimblastyna i prednizon.
- Jeśli odpowiedź na leczenie to jest niezadowalająca lub stwierdza się progresję choroby, stosuje się inne cytostatyki lub, w przypadku stwierdzenia konkretnej mutacji, terapie celowane.
- O wyborze sposobu postępowania zawsze decyduje lekarz onkolog.



Co to jest BRAF?



- W 2010r. Badalian-Verly opublikował pracę, w której opisał obecność mutacji w obrębie genu *BRAF*^{V600E} w histiocytach u pacjentów z objawami LCH.
- Mutacja jest to zmiana w obrębie materiału genetycznego; jej obecność oznacza, że w chorych histiocytach nastąpiła taka zmiana.
- Obecnie wiadomo, że u ok. 60% pacjentów z objawami LCH stwierdza się powyższą mutację.
- Ta mutacja może wystąpić również u pacjentów chorych na czerniaka, raka płuc, tarczycy, nowotwór jelita grubego, a także białaczkę włochatokomórkową.

Czy mogą być obecne inne mutacje?



- Obecnie wiadomo, że u części pacjentów z LCH stwierdza się mutacje w szlakach sygnałowych m.in. MAP2K1, a także mutacje w obrębie genu RAS: NRAS czy KRAS.
- Te mutacje również można stwierdzić u chorych na inne nowotwory (czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc, czy rak jelita grubego).

W jaki sposób potwierdzenie mutacji genu BRAF wpływa na leczenie?



- Pacjenci z obecnością mutacji w genie BRAF mają zdecydowanie większe ryzyko wznowy i/lub progresji choroby.
- W przypadku, gdy u pacjenta jest obecna mutacja w genie BRAF, a lekarz stwierdził brak reakcji na leczenie standardowe, można zaproponować podanie tzw. leczenia celowanego, czyli w tym przypadku leku o nazwie *Vemurafenib* w dawce ustalonej dla leczenia dzieci z LCH.
- To leczenie na chwilę obecną zarezerwowane jest dla pacjentów z oporną na leczenie konwencjonalne LCH.
- Do podania konieczna jest zgoda Komisji Bioetycznej.
- Pacjent leczony *Vemurafenibem* musi być ściśle monitorowany wg określonego programem schematu.

Co jeśli moje dziecko ma inną mutację?



- W przypadku, gdy u pacjenta lekarz stwierdził brak reakcji na leczenie standardowe, a znana jest konkretna mutacja, można zaproponować podanie tzw. leczenia celowanego.
- Rodzaj leku zależy od stwierdzonej mutacji.
- Pamiętajmy, że taki rodzaj leczenia na chwilę obecną zarezerwowany jest dla pacjentów z oporną na leczenie konwencjonalne LCH.
- Do podania konieczna jest zgoda Komisji Bioetycznej.
- Pacjenci, u których prowadzona jest terapia lekiem celowanym, powinni być ściśle monitorowani wg określonych programami schematów.

Co jeśli moje dziecko ma progresję mimo leczenia celowanego?



- Można zaproponować leczenie innymi preparatami, które do tej pory u dziecka nie były stosowane.
- Może być również konieczne przeprowadzenie u pacjenta przeszczepu szpiku kostnego.
- O wyborze sposobu postępowania zawsze decyduje lekarz onkolog prowadzący leczenie.

Jakie są rokowania na wyzdrowienie?



- Bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź na wstępne leczenie.
- Pacjenci z jednoukładową LCH mają często doskonałe rokowanie.
- Przebieg wieloukładowej LCH jest nieprzewidywalny, od samoistnego cofnięcia się choroby do błyskawicznej jej progresji, prowadzącej do śmierci nawet u 30% pacjentów.
- Pacjenci z obecnością mutacji, w tym mutacji w genie BRAF mają zdecydowanie większe ryzyko wznowy i/lub progresji choroby.

Jak często po zakończonym leczeniu należy przeprowadzać kontrole onkologiczne?



- Przez wiele lat po zakończeniu terapii dziecko poddawane jest regularnym kontrolom wielospecjalistycznym w ośrodku onkologicznym, z powodu możliwości wystąpienia odległych powikłań, jak również wznowy czy reaktywacji choroby.
- Terminy kontroli są ściśle określone w programach do leczenia LCH.
- Im dalej od zakończenia leczenia, tym terminy wizyt kontrolnych są od siebie bardziej oddalone.
- Najczęściej kontrola trwa minimum 5 lat od rozpoznania bądź zakończenia leczenia.
- W ostatnim etapie obserwacji pacjent zgłasza się na kontrolę tylko 1raz w roku.



- Należy pamiętać, że zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu LCH mogą pojawić się nawet wiele lat po zakończeniu leczenia i jeśli nie będą odpowiednio leczone mogą w znacznym stopniu, często trwale, pogarszać jakość życia.
- Jednym z pierwszych objawów wspomnianych zmian są zaburzenia pamięci wpływające na wyniki w nauce czy efektywność pracy.
- Pacjenci, u których rozpoznano LCH (zwłaszcza postać wieloukładową) wymagają okresowych testów neuro-psychologicznych.
- Pamiętajmy, że wczesne wykrycie nieprawidłowości prowadzi do wcześniejszego wdrożenia odpowiedniego leczenia i zmniejsza ryzyko trwałego kalectwa.

Na czym polega badanie kliniczne LCH IV?



- Badanie kliniczne to sposób wprowadzania i sprawdzania **nowych**, zazwyczaj wcześniej niestosowanych, **metod czy schematów leczenia**.
- W badaniu klinicznym LCH IV lekarze chcą się dowiedzieć, czy leczenie histiocytozy z komórek Langerhansa mogłoby być jeszcze bardziej skuteczne i bezpieczne.
- Badanie to pomoże również dowiedzieć się czegoś nowego na temat leczenia tej choroby.
- Informacje zebrane w tym badaniu wpłyną nie tylko na leczenie Państwa dziecka, ale w przyszłości również na leczenie innych pacjentów z tą chorobą. Informacje te mogą znacznie poprawić szanse chorych zarówno na całkowite wyleczenie, jak i dobrą jakość życia po zakończonym leczeniu.

Gdzie jest ono prowadzone?



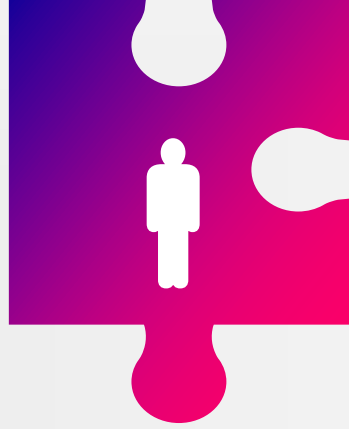
- W Polsce jedynym ośrodkiem, gdzie prowadzone jest badanie LCH IV jest Instytut Matki i Dziecka w Warszawie.
- Badanie to jest zarejestrowane w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
- Posiada aktualną zgodę Komisji Bioetycznej.
- Uczestnikiem badania może być każdy, kto choruje na LCH i zgłosi się na leczenie do Kliniki Onkologii w Instytucie Matki i Dziecka.
- Inne kraje, które uczestniczą w badaniu to: Stany Zjednoczone, Australia, Nowa Zelandia, Kanada, Kraje Europy Zachodniej: Belgia, Czechy, Dania, Francja, Holandia, Hiszpania, Irlandia, Niemcy, Szwecja, Serbia, Włochy, Wielka Brytania, a także Szwajcaria, Norwegia, Rosja, Białoruś, Indie, Izrael, Korea Pd., Argentyna i Turcja.

Należy pamiętać, że:

- Uczestnictwo w badaniu jest całkowicie dobrowolne.
- Można nie wyrazić zgody na branie udziału w badaniu lub wycofać się z niego w każdym czasie, bez żadnych konsekwencji.
- Nawet po rozpoczęciu udziału w badaniu można wycofać się z niego w dowolnym momencie bez konieczności podawania przyczyny.
- Jeśli pojawią się nowe informacje dotyczące choroby lub jej leczenia, które mogłyby mieć wpływ na wyniki prowadzonej terapii, zawsze zostaną Państwo o tym poinformowani. Zyskują wtedy Państwo szybki dostęp do aktualnej wiedzy medycznej w tym temacie.
- Za udział w badaniu ani pacjent, ani lekarz nie otrzymują pieniędzy.
- Leczenie w ramach badania jest **całkowicie bezpłatne**.



Czy dorośli chorują na histiocytozę?



- LCH to choroba, którą najczęściej stwierdza się w pierwszej dekadzie życia, jednak może dotyczyć ona również pacjentów dorosłych.
- W stosunku do populacji dziecięcej, u dorosłych dużo częściej obserwuje się izolowane zajęcie płuc, a rzadziej izolowane zajęcie kości.
- Dużo częściej postać płucna rozwija się u palaczy (90-95% pacjentów z postacią płucną LCH paliło/pali papierosy).
- Palenie papierosów jest jedynym obecnie znanym czynnikiem rokowniczym wystąpienia postaci płucnej LCH.

Gdzie mogę szukać innych rzetelnych informacji dotyczących tej choroby?



- <https://histiocytesociety.org/>
- https://www.eurohistio.net/e1570/e1747/e2626/index_pol.html
- <https://www.histio.org/>
- <http://www.imid.med.pl/pl/dzialalnosc-kliniczna/kliniki-i-oddzialy/kliniki/klinika-onkologii-i-chirurgii-onkologicznej#leczenie>

Piśmiennictwo

- *Raciborska A, Rogowska E, Słowińska M.* Pacjent z Histiocytozą z komórek Langerhansa. Co ważnego dla Pediatri. *Pediatr Dyplom* 2018
- *Green AL, Rodriguez-Galindo C.* Langerhans cell histiocytosis. W: *Pediatric Head and Neck Tumors.* Rahbar R, Rodriguez-Galindo C, Meara JG, Smith ER, Perez-Atayde AR (red.) 1st ed. Springer, New York 2014
- *Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ.* Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2010 Sep 16;116(11):1919-23
- *Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer 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 work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Feb;60(2):175-8
- *Hutter C, Minkov M.* Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther.* 2016 Oct 12;5:81-91
- *Adam E, Jubran R, Weitzman S.* Epidemiology and clinical manifestation of Langerhans cell histiocytosis in children. W: *Histiocytic disorders.* Abla O, Janka G (red.) 1st ed. Springer, 2018



Autorzy

- prof. nadzw. dr hab. n. med. A. Raciborska
- lek. E. Rogowska
- lek. K. Bilaska
- lek. Z. Małas
- dr n. med. B. Sopyło
- lek. T. Koziński

Opracowanie:
mgr K. Maleszewska





Instytut Matki i Dziecka



Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

REJESTRACJA: 22 32 77 050/051

e-mail: klinika.onkologii@imid.med.pl

tel: (+48 22) 32 -77- 205

tel/fax: (+48 22) 63 -29- 851

Poradnia: (+48 22) 32 -77- 251

Facebook: [Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży](#)