

Langerhans cell histiocytosis

(Histiocytosis X, Hand–Schüller–Christian disease, Letterer-Siwe disease, Eosinophilic granuloma)

บทนำ (Introduction)

เป็นหนึ่งในโรคในกลุ่ม histiocytic disorders เกิดจากความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนและการพัฒนาของ macrophages และ dendritic cells ซึ่งประกอบไปด้วย 5 กลุ่มย่อยตาม Histiocytic Society Classification ในปี 2016 ได้แก่

- LCH-related (L group)
- Cutaneous and mucocutaneous non-LCH histiocytoses (C group)
- Rosai-Dorfman disease (R group)
- Malignant histiocytoses (M group)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Macrophage activation syndrome (H group)

Langerhans cell histiocytosis(LCH) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการเพิ่มจำนวน (clonal expansion) ของ myeloid dendritic cells ที่ย้อมติด CD1a และ CD207 (Langerin) การเพิ่มจำนวนที่ผิดปกตินี้ทำให้เกิดการพัฒนาเป็นการอักเสบแบบ granuloma แทรกเข้าไปตามอวัยวะต่างๆ นำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะนั้นๆ โดยปัจจุบันสามารถจัดแบ่ง LCH ได้เป็น Single-system และ Multisystem LCH ดังตาราง

Clinical group	Description
Multisystem	Two or more systems involved
• With risk organ involvement	Involvement of liver, spleen or bone marrow
• Without risk organ involvement	Without involvement of liver, spleen or bone marrow
Single-system	Only 1 system involved
• Single site	Skin, bone, lymph node, other (thyroid, thymus)
• Multiple sites	Multifocal bone disease
• Pulmonary LCH	Isolated lung disease
• CNS LCH	<ul style="list-style-type: none">• Tumorous lesions• Neurodegenerative lesions• LCH-associated abnormal CNS imaging• LCH-associated abnormal CNS symptoms (LACS)

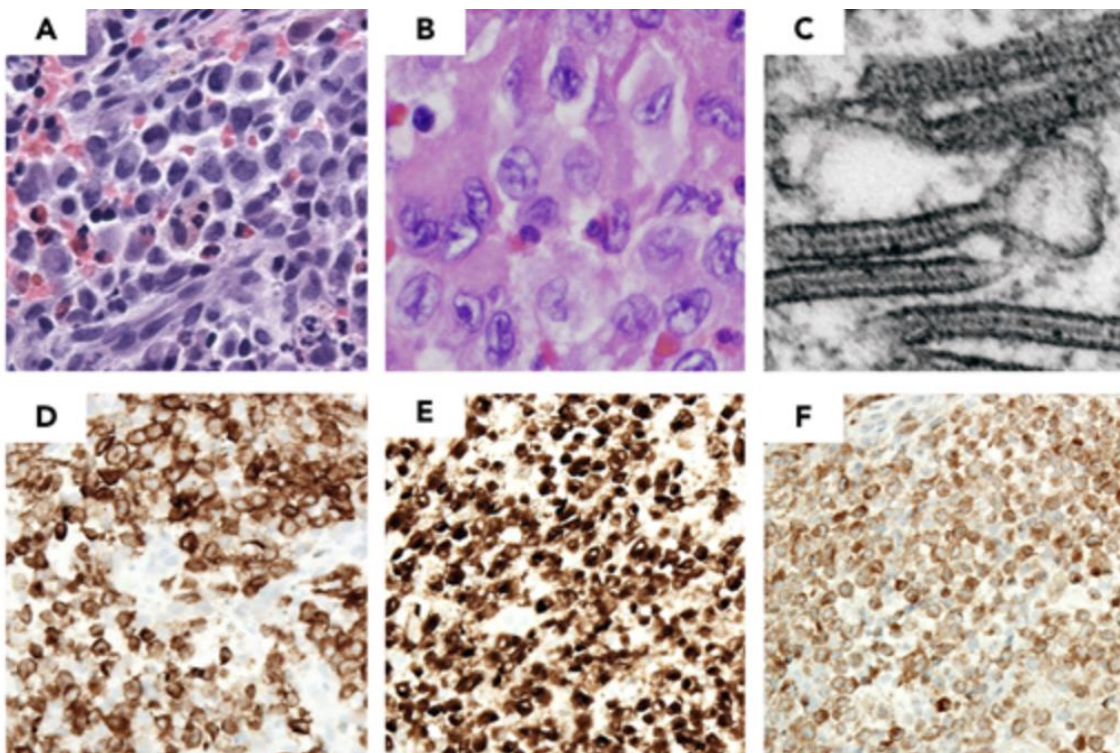
ระบาดวิทยา (Epidemiology)

LCH จัดเป็นกลุ่มโรคเลือดที่พบน้อยมาก มีอุบัติการณ์ (incidence) 1-2 รายต่อล้านประชากรในผู้ใหญ่ และ 4.6 รายต่อล้านประชากรในเด็ก โดยพบสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.2:1 ในการศึกษาแบบ Genome-wide association study พบความสัมพันธ์ระหว่าง SNPs ของ SMAD6 gene กับความเสี่ยงของการเกิดโรค ในเด็กพบ Single-system LCH 50-55% และในผู้ใหญ่พบ Single-system 55-70% โดยพบสัดส่วนของ Single-system pulmonary LCH สูงถึง 40-55% ของผู้ป่วย LCH ทั้งหมด

พยาธิสภาพและพยาธิกำเนิด (Pathogenesis and Pathology)

พยาธิสภาพของ LCH เกิดจากความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนของ Langerhans cells (LCs) โดยเกิดจากความผิดปกติ ที่เป็น somatic mutation ของยีนในกระบวนการ RAS-RAF-MEK/ERK signal-transduction pathway นำไปสู่การเพิ่มจำนวนที่ผิดปกติ การ migration ที่ผิดปกติ ความผิดปกติของขบวนการ apoptosis และการกระตุ้นการอักเสบแบบไม่จำเพาะ โดยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดคือ BRAF V600E mutation ซึ่งพบใน 57% ของผู้ป่วย LCH รองลงมาคือ MAP2K1 mutation (10-25%) และ ARAF mutation

ระยะของการกลายพันธุ์ในกระบวนการพัฒนาของ LCs เป็นสิ่งที่อธิบายความรุนแรงและการดำเนินโรค หากมีการกลายพันธุ์ที่พบใน precursor CD34+ stem cells ซึ่งเป็นเซลล์ตัวอ่อนในไขกระดูก จะทำให้เกิดโรคในหลายอวัยวะ และรุนแรง มากกว่าการกลายพันธุ์ที่พบใน precursor dendritic cells ที่เป็นเซลล์ในระยะพัฒนาในเลือดหรือไขกระดูก ซึ่งทำให้เกิดโรคได้ในหลายอวัยวะเช่นเดียวกัน แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า และหากการกลายพันธุ์เกิดใน LCs ที่อยู่เนื้อเยื่อนั้นๆ จะทำให้เกิดเป็นเพียง Single-system LCH ลักษณะทางพยาธิวิทยาประกอบด้วย การอักเสบในรูปแบบของ eosinophilic granuloma เนื่องจาก LCs ที่ผิดปกติ จะกระตุ้นการอักเสบและนำเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ ได้แก่ eosinophils, neutrophils, lymphocytes และ macrophages เข้ามาเป็นองค์ประกอบ ลักษณะของ LCs จะเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างกลมหรือรี ขนาดใหญ่ นิวเคลียสพบลักษณะของ coffee-bean nuclear groove (ดังภาพ A และ B) เมื่อใช้กล้องอิเล็กตรอนจะพบลักษณะของ Birbeck granule ซึ่งมีลักษณะเป็น pentalaminar structure ใน cytoplasm (ภาพ C) และเมื่อย้อม immunohistochemistry จะติด CD1a, CD207 และ S100 (ภาพ D,E,F ตามลำดับ)



อาการ อาการแสดง และการตรวจทางรังสีวิทยา (Clinical manifestations and Radiographic findings)

อาการแสดงขึ้นกับอวัยวะที่ได้รับผลกระทบจากการแทรกซึมของ LCs ในเด็กจะพบโรคในกระดูกสูงถึง 77% ตามมาด้วยผิวหนัง 39% และพบรอยโรคใน CNS เพียง 6% อย่างไรก็ตามในผู้ใหญ่จะพบความผิดปกติของ ปอด 50%, กระดูก 30-50%, ผิวหนัง 15-40%, ต่อมใต้สมองและบริเวณใกล้เคียง 25%, ตับ 10-15%, ม้าม 10-15% และ CNS 5-10%

ความผิดปกติของผิวหนัง พบผื่นลักษณะ eczematous rashes คล้ายคลึงกับการติดเชื้อรา Candida sp. ลักษณะผื่นอื่นๆที่พบได้ คือ pustular, purpuric, vesicular และ papulonodular lesions นอกจากนี้ยังอาจพบแผลในเยื่อช่องปาก หรือการอักเสบของเหงือกได้

ความผิดปกติของกระดูกส่วนมากมักไม่มีอาการ ไปจนถึงมีอาการปวดหรือมีปุ่มนูนของกระดูก โดยภาพรังสีจะพบลักษณะที่แตกต่างกันไปในแต่ละบริเวณ ดังนี้

- บริเวณ skull, metaphysis และ diaphysis ของ long bone พบลักษณะ punch-out bone lytic lesions ซึ่งอาจจะมีเงาของ soft tissue ที่ได้รับผลกระทบอยู่โดยรอบ
- บริเวณ flat bone เช่น pelvis จะพบเป็น lytic lesion และ sclerotic rim
- บริเวณ กระดูกสันหลัง พบลักษณะ vertebra plana (flattening of vertebral body) ในเด็ก และ asymmetrical collapse ในผู้ใหญ่ซึ่งทำให้เกิด neurological deficit ได้ถึง 30%
- ความผิดปกติของกระดูกสันหลังเป็นบริเวณที่พบบ่อยที่สุด 20-30% รองลงมาคือกระดูกสันหลัง 15-20% กระดูกซี่โครง 10-17% และกระดูกซี่โครง 5-7%

ความผิดปกติของปอดส่วนมากสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ โดยเป็นหนึ่งในโรค interstitial lung diseases ภาพรังสีปอดจะพบ cysts และ centrilobular pulmonary nodules ที่กระจายเด่นในปอดส่วนบน การตรวจการทำงานของปอดจาก pulmonary function test จะพบ restrictive lung physiology และการลดลงของ DLCO (Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)

ความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางที่พบได้บ่อยที่สุดคือความผิดปกติของต่อมใต้สมองและไฮโปทาลามัส

โดยพบลักษณะการหนาตัวของ pituitary stalk หรือ pituitary gland และการหายไปของ pituitary bright spot

รองลงมาคือความผิดปกติของสมองส่วนอื่น ได้แก่การพบก้อนที่บริเวณเยื่อหุ้มสมอง เยื่อโพรงน้ำและเนื้อสมอง ซึ่งให้ลักษณะทาง MRI เป็น hypersignal intensity ในภาพ T2W และ iso/hyposignal intensity ในภาพ T1W

ความผิดปกติที่พบได้อีกรูปแบบหนึ่งคือ Neurodegenerative LCH (LCH-ND) ซึ่งพบความผิดปกติของสมองน้อยและก้านสมอง ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงเช่น ataxia, tremors และ motor spasticity

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อเกิดจากพยาธิสภาพของต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนที่ได้รับผลกระทบหลักคือฮอร์โมนของต่อมใต้สมองส่วนหลัง ทำให้พบภาวะเบาจืด (diabetes insipidus) ถึง 25-50% โดยพบได้ตั้งแต่ก่อน ระหว่างและหลังการรักษา การศึกษาพบว่า

Multisystem LCH ที่มี craniofacial involvement เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเบาจืด 5 เท่าเมื่อเทียบกับ LCH กลุ่มอื่น และผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองเพียง 50% จะพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา แต่ในทุกรายที่พบความผิดปกติ จากภาพรังสีจะพบภาวะเบาจืดด้วยเสมอ

ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหน้าพบได้ 15-33% ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยพบเมื่อวินิจฉัย และอีกครั้งหนึ่งพบเมื่อติดตามไปที่ 5 ปี โดย growth hormone deficiency เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือ hypogonadotropic hypogonadism และพบ central hypothyroidism/ secondary adrenal insufficiency น้อยมาก

ที่สำคัญความผิดปกติของต่อมไร้ท่อจะยังพบได้แม้หลังการรักษาที่เหมาะสม

การประเมินและการรักษา (Evaluation and treatment)

การประเมินก่อนการรักษาจะเป็นการตรวจหาอวัยวะที่เกี่ยวข้องเพื่อจัดกลุ่มโรค และได้มาซึ่งชิ้นเนื้อ เพื่อการตรวจย้อมทางพยาธิวิทยา เพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้แก่

Organ/system	Recommended initial study	Additional tests
Endocrinology	Serum sodium, urine volume	<ul style="list-style-type: none"> • Water deprivation test • Anterior pituitary hormone assessment with or without dynamic testing: IGF-1, FT4, TSH, Cortisol, ACTH, Testosterone or estradiol, FSH/LH • MRI brain with pituitary gland protocol
Musculoskeletal	Bone surveys, Bone scan, Full body PET-CT	Biopsy of lytic bone lesions
Hematology	CBC, Coagulation profile	Bone marrow in case of abnormal CBC
Pulmonary	CXR, PFTs	HRCT of the chest
Skin	Thorough skin examination	Skin biopsy
CNS	Complete neurological examination	MRI of the brain

Histiocytosis Association of America and the Euro-Histio-Net ได้จำแนกกลุ่มโรค LCH เพื่อการรักษาและติดตามเป็น 2 กลุ่มตามความเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำคือ low risk และ high risk group

Low-risk group ได้แก่ LCH ที่มี single or multiple organ involvement โดยไม่มี CNS หรือ "Risk" organs involvement

- การรักษาในกรณี single-system with unifocal lesion จะเป็นการรักษาเฉพาะจุด เช่นการผ่าตัด การทำ curretage หรือการติดตามอาการในกรณีไม่มีอาการ
- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ skull (with CNS risk lesion), bone lesion with high risk for fracture, multiple bone lesions และ combinations of skin, lymph node or pituitary gland

และ High-risk group ได้แก่ LCH ที่มี multisystem organ involvement ซึ่งมี CNS หรือ "Risk" organs involvement

- เป็นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่ cytarabine หรือ cladribine ร่วมกับ methotrexate
- การรักษาด้วย targeted therapy ผ่าน MAPK-pathway inhibition เช่น vemurafenib และ dabrafenib สำหรับผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของยีน BRAF V600E พบว่ามี response rate ถึง 41-83%

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. N Engl J Med. 2018;379(9):856–68.
2. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020;135(16):1319–31
3. Gersey ZC, Zheng I, Bregy A, Agarwal N, Komotar RJ. Intracranial Langerhans cell Histiocytosis: A review. Interdiscip Neurosurg. 2020;21(100729):100729.

4. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders. *Radiographics*. 2014;34(7):2008–24.
5. Montefusco L, Harari S, Elia D, Rossi A, Specchia C, Torre O, et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Intern Med*. 2018;51:61–7
6. Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:594.
7. Mittheisz E, Seidl R, Prayer D, et al. Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:50.
8. García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS, et al. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Pituitary* 2010; 13:298.
9. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004; 144:344.
10. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998.
11. Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, Yarman S. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine* 2015; 48:949.
12. Maghnie M, Bossi G, Klersy C, et al. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3089.
13. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1370.
14. ซาลินี มนต์เสรีนุสรณ์. Langerhans cell histiocytosis. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต*; 2019; 29(2): 153-158.
15. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121:1495-500.
16. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018; 4:384-8.
17. Bhatia A, Ulaner G, Rampal R, et al. Single-agent dabrafenib for BRAFV600E- mutated histiocytosis. *Haematologica* 2018; 103(4):e177-e180.