

## บทความพิเศษ

### Langerhans cell histiocytosis

ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์

หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

#### บทนำ

Langerhans cell histiocytosis (LCH) เป็นโรคหนึ่งในกลุ่มของ histiocytosis syndrome เป็นโรคที่เกิดจาก clonal proliferation ของ CD1a+/CD207+ myeloid dendritic cell ที่สามารถเกิดได้ทุกเพศทุกวัย แต่อาจมีความแตกต่างในแง่ของ degree of systemic involvement และอวัยวะที่เกิดโรค

#### เนื้อเรื่อง

สาเหตุในการเกิดโรค LCH นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากการเจริญเติบโตที่มากผิดปกติของ myeloid cell (malignant process) หรือเป็น inflammatory response<sup>1</sup> โรค LCH เป็นหนึ่งในโรคที่มีความผิดปกติของ dendritic cell หรือ histiocyte ที่เป็นหนึ่งในโรคกลุ่ม histiocytosis syndrome ในเด็ก โดย classification ของ histiocytosis syndrome ในเด็กดังแสดงใน Table 1

#### Biology and pathophysiology

เกิดจากการกระตุ้น MAPK/ERK signaling pathway<sup>2</sup> โดยพบว่าร้อยละ 60-70 เป็น somatic mutation ของ BRAF (BRAF<sup>V600E</sup>) อีกร้อยละ 10-25 มาจาก mutation ของ MAP2K1 และ ARAF<sup>3</sup> และที่เหลือไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด<sup>4</sup>

#### Clinical manifestation

โรคนี้มีอาการทางคลินิกได้หลายแบบและสามารถเกี่ยวข้องกับหลายอวัยวะของร่างกาย ไม่ว่าจะเป็น diabetes insipidus, skull หรือ bone มี osteolytic lesions, รอยโรคที่พบใน lung, spleen, GI tract, มีผื่นคล้าย seborrheic dermatitis ในเด็กเล็ก ดังแสดงใน Figure 1, liver involvement พบว่ามี conjugated hyperbilirubinemia จากการมี cholestatic jaundice เนื่องจากมี infiltrative disease ใน sinusoidal และ biliary tract จนถึงมี pancytopenia เนื่องจากมี bone marrow involvement ร่วมด้วย ดัง Table 2 ที่สมัยก่อนจะมีการเรียก LCH แตกต่างกันไป เช่น Letterer-Siwe disease พบใน infant มาพบแพทย์ด้วยปัญหา diffuse rash, gum disease, hepatosplenomegaly และ bone lesion พบ pancytopenia จาก splenic sequestration และ bone marrow infiltration, Hand-Schüller-Christian

disease มาด้วย clinical triad คือ skull lesion, diabetes insipidus และ exophthalmos พบเฉพาะในเด็กเล็ก

#### Diagnosis and Staging

การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดรวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น CBC, urinalysis, LFT, BUN, creatinine, ESR อาจเป็นแนวทางให้เราสามารถตัดโรคอื่นที่อยู่ในการ differential diagnosis ออกได้เท่านั้น ในกรณีที่สงสัยโรค LCH โดยเฉพาะในกรณีผู้ป่วยมาด้วย cradle cap หรือ seborrheic dermatitis-like การทำ film skull อาจพบ punched out lesions โดยพบลักษณะจำเพาะคือขอบของรอยโรค

**Table 1** Classification of histiocytosis syndrome in children

Class	Syndrome
I Dendritic/histiocytic disorder	● Langerhans cell histiocytosis (LCH)
	● Non-LCH
	○ Erdheim-Chester disease - primary in adult
	○ Juvenile xanthogranuloma (JXG) - occur in children and adult
II Macrophage/monocytoid disorder	● Rosai-Dorfman Disease
	● Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
	○ Primary HLH - genetic disorder
	○ Secondary HLH-infectious associated hemophagocytic syndrome (IAHS)
III Malignant disorder	● Malignant histiocytosis (histiocytic sarcoma)
	● Monocytic/myelomonocytic leukemias



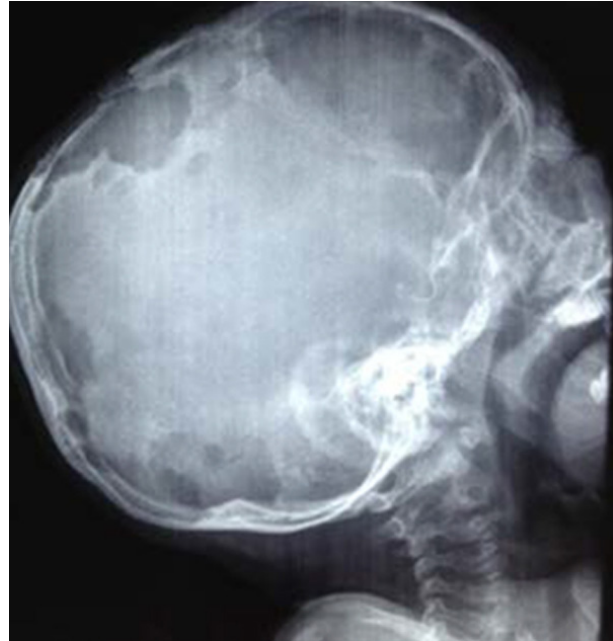
**Figure 1** Seborrheic dermatitis-like lesion in Langerhans cell histiocytosis

**Table 2** Organ involvement in Langerhans cell histiocytosis

Site	Percentage of cases involved
Bone	80
Skin	60
Liver, spleen, lymph node	33
Bone marrow	30
Lungs	25
Orbit	25
Oro-dental	20
Otological	20
Diabetes insipidus	15
GI tract	< 5

ชัดเป็น sclerotic edges ดัง Figure 2 ในกรณีนี้ที่สงสัย diabetes insipidus ควรทำ water deprivation test และตรวจ serum และ urine osmolarity และ MRI brain include pituitary gland เพื่อหารอยโรคนอกจากนั้นการทำ skeletal survey และ bone scan จะช่วยในการค้นหารอยโรคที่บริเวณกระดูกร่วมด้วย

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือการทำ biopsy บริเวณรอยโรคที่สงสัย และย้อมติด CD1-a หรือ CD 207 (Langerin)<sup>5</sup> หรือการตรวจด้วย electron microscopy ที่จะพบ Birbeck granules การตรวจอื่นๆ เช่น bone marrow aspiration/biopsy, chest CT scan,



**Figure 2** Plain film skull demonstrates punched out lesions in Langerhans cell histiocytosis

lumbar puncture ควรทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ว่ามีรอยโรคในอวัยวะนั้นๆ หรือเมื่อสงสัยว่ามี organ involvement มากกว่า 1 organ เพื่อทำการหาลักษณะของ multisystem involvement ในปัจจุบันมีการทำ PET scan แพร่หลายมากขึ้นเนื่องจากมี sensitivity ดีต่อโรค LCH<sup>6</sup>

สำหรับ LCH ในปัจจุบันแบ่งอาการทางคลินิกได้ 2 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ (Table 3)

1. Single system LCH (SS-LCH) ที่แบ่งออกเป็น unifocal หรือ multifocal โดยมากมักพบ solitary lesion ในกระดูกมีอาการปวดและบวมบริเวณดังกล่าว หรือมีก้อนขึ้นเป็นๆ หายๆ ที่สัณยก่อนเรียกว่า eosinophilic granulomas อาจเป็น single bone หรือ multiple bone involvement ก็ได้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยปัญหาทางผิวหนัง โดยเป็นผื่นแบบ maculopapular กระจายทั่วไป ในเด็กเล็กอาจมาด้วย diaper rash ที่ต้องการรักษา หรือเป็น seborrheic dermatitis-like ที่ให้ steroid แล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือมีก้อนที่ต่อมเหงื่อ หรือเป็นตำแหน่งพิเศษ เช่น spine, vertebrae หรือ CNS-risk lesion คือตำแหน่งที่อาจทำให้มี CNS manifestation เป็น complication ตามมาภายหลังได้ คือบริเวณ facial bones หรือ anterior/medial cranial fossa คือ base of skull, mastoid, temporal, maxilla, sphenoidal, ethmoidal, zygomatic bone หรือ orbits ที่พบ intracranial extension ร่วมด้วยและไม่สามารถผ่าตัดออกได้

2. Multisystem LCH (MS-LCH) โดยจะต้องมี organ involvement มากกว่าหรือเท่ากับ 2 organ ขึ้นไป โดยมี organ ที่

**Table 3** Clinical classification of LCH (LCH-IV study)

Clinical Classification	Number System Involved	Involved Organs
Multisystem LCH (MS-LCH) (Group 1)	≥ 2	Risk organs (RO) e.g. hematology, liver, and/or spleen involved or not involved (RO+/RO-)
Single System LCH (SS-LCH) (Group 2)	1 Unifocal (UF) /multifocal (MF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bone unifocal (UF) (single bone) or multifocal (MF) (more than 1 bone)</li> <li>● Skin</li> <li>● Lymph node (LN)(excluding draining LN of another LCH lesion)</li> <li>● Lungs</li> <li>● Special site (eg. vertebrae, spine)</li> <li>● “CNS-risk”</li> <li>● Central nervous system (CNS)</li> <li>● Other (e.g. thyroid, thymus)</li> </ul>

**Table 4** Definition of organ involvement

RISK Organs	Definitions
Hematopoietic involvement (with or without bone marrow involvement)	Anemia (exclusion of iron deficiency) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobin (Hb) less than 10 g/dL</li> <li>- Infants, Hb less than 9 g/dL</li> </ul> Leukocytopenia <ul style="list-style-type: none"> <li>- White blood cells (WBC) less than 4,000/mm<sup>3</sup></li> </ul> Thrombocytopenia <ul style="list-style-type: none"> <li>- Platelets less than 100,000/mm<sup>3</sup></li> </ul>
Spleen involvement	Enlargement more than 2 cm below costal margin (proven by sonography)
Liver involvement	- Enlargement more than 3 cm below costal margin (proven by sonography) <b>and/or</b> - Liver dysfunction (hyperbilirubinemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, elevated gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase, elevated transaminases, ascites, edema) <b>and/or</b> - Histopathological diagnosis

สำคัญที่เรียกว่า “risk organ” (RO) ที่ประกอบด้วย hematologic, liver และ spleen โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มี risk organ involvement (RO+) และไม่มี risk organ involvement (RO-) โดย criteria ได้กำหนดไว้ใน protocol TPOG 2561 ได้ทำการปรับเปลี่ยนโดยอ้างอิงมาจาก protocol LCH-IV ดัง Table 4 โดยใช้การตรวจทางรังสีวิทยาเป็นตัวยืนยันการพบ spleen และ liver involvement ในขณะที่ LCH-IV ใช้การตรวจร่างกายเป็นหลัก

Multisystem LCH ปัจจุบันใน LCH-IV ได้ตัดปอดออกจาก risk organ เนื่องจากการศึกษาด้วย multivariate analysis ปอดไม่ได้เป็น independent prognosis factor<sup>7</sup> โดยถ้ามีโรคที่ปอดอาจพบเป็น micronodular infiltration, bullous formation และ pneumothorax ส่วนที่ตับอาจพบมีการเพิ่มขึ้นของ transaminases และ conjugated hyperbilirubinemia หรืออาจพบ sclerosing cholangitis พยาธิสภาพที่สมองที่พบบ่อย

สุดคือ diabetes insipidus โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-30 อาจปรากฏอาการก่อนพบลักษณะของ LCH หรือมีอาการพร้อมกันหรือภายหลังรักษาได้

**Treatment**

การรักษาผู้ป่วย LCH จะแบ่ง disease stratification ออกเป็น low risk และ high risk group ขึ้นกับ อาการทางคลินิกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

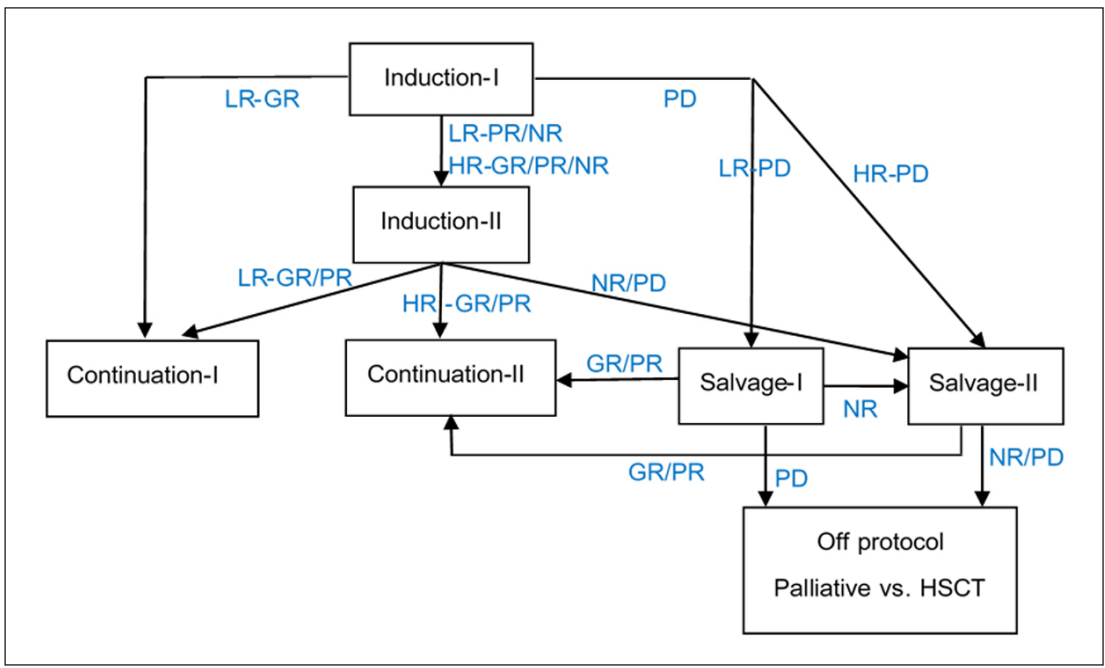
<p><b>Low Risk group</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Single or multiple organ involvement, but <u>WITHOUT</u> involvement of "Risk" organs</li> </ul> <p><b>High Risk group</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multisystem organ involvement patients with involvement of one or more "Risk" organs i.e. hematopoietic system, liver, spleen</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

โดยผู้ป่วยที่เป็น single system with unifocal lesion จะใช้การรักษาโดย local therapy เช่น curettage, surgery, steroid ทาภายนอกหรือ observation เป็นหลัก นอกเหนือจากนั้นจะใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีดังต่อไปนี้

1. Low risk LCH (Single-system or multisystem-without risk organ)
  - Skull lesions in mastoid, temporal, or orbital bones (CNS-risk lesion)

- Vertebral or femoral bone lesions (lesion at risk for collapse)
  - Multiple bone lesions
  - Combinations of skin, lymph node or pituitary gland; with or without bone lesions
2. High risk LCH ประกอบด้วยมีรอยโรคที่อวัยวะต่อไปนี้
    - Spleen involvement
    - Liver involvement
    - Hematologic involvement

หลักการการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย LCH นั้นมียาหลักประกอบด้วย vinblastine, prednisolone และ 6-mercaptopurine (6-MP) เป็นหลัก โดย intensity ของการ treatment ขึ้นอยู่กับ risk group และเน้นการให้ยาที่ยาวนาน เนื่องจาก prolongation of therapy จะสามารถลด disease reactivation ได้ ดังนั้นในกรณีที่ เป็น low risk group จะให้การรักษาที่ให้นาน แต่ให้ยาเป็นระยะเวลานาน 6-12 เดือน ในขณะที่การรักษา high risk group ต้องใช้ intensified chemotherapy จึงจะสามารถเพิ่ม survival ของผู้ป่วยได้ และให้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี โดยในปี พ.ศ. 2561 มีการปรับปรุง national protocol สำหรับ LCH ใหม่ โดยสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย LCH สำหรับ TPOG 2561 ที่ดัดแปลงมาจาก LCH-IV protocol และ JLSG-96 protocol โดยการให้ยาในกรณีที่ เป็น high risk group ให้ยาเป็นระยะเวลานานขึ้นจาก 1 เป็น 2 ปี และมีการปรับ protocol salvage เป็น 2 แบบคือ ในกรณีเป็น high risk หรือ low risk ที่เป็น progress disease ดัง Algorithm 1



**Algorithm 1** แนวทางการรักษา LCH ตาม TPOG 2561 protocol

Definition of clinical response	
Good Response (GR)	Resolution of all signs or symptoms
Partial Response (PR)	Regression of sign or symptoms, no new lesions
Not Response (NR)	Persistence of signs or symptoms, no new lesions
Progressive Disease (PD)	Progression of signs or symptoms and/or appearance of new lesions
<b>Note:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lytic bone lesions can take months to year for resolution. Stable or any resolution of lytic bone lesion is considered Good Response (GR)</li> <li>● Start PCP prophylaxis as soon as possible and continue until 6 months after end of therapy</li> </ul>	

โดยสรุปผู้ป่วยทุกรายที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะได้รับยา induction phase และ continuation phase ประกอบด้วย vinblastine และ prednisolone<sup>8,9</sup> ยกเว้นกรณีที่เป็น non-response หรือ progressive disease จึงจะเข้าสู่ salvage protocol ที่ประกอบด้วย cytosine arabinoside<sup>10</sup>, vincristine, 6-MP และ methotrexate<sup>11</sup> ตาม LCH-IV protocol stratum II, second line therapy for risk organ negative LCH reactivation ในกรณีที่เป็น low risk with progressive disease ส่วน high risk disease with progressive disease จะใช้ salvage II regimen ที่ประกอบด้วย cytosine arabinoside, vincristine, prednisolone, methotrexate, doxorubicin และ cyclophosphamide ที่รับมาจาก JLSG-96 protocol ของประเทศญี่ปุ่น<sup>12</sup>

### Relapse or recurrent LCH

พบได้ร้อยละ 20-50 ของผู้ป่วย LCH ทั้งหมด โดยแบ่งการกลับเป็นซ้ำของโรค 2 แบบ คือ

1. Low risk: single system-multifocal bone หรือ multi-system risk organ negative

- พบ disease reactivation ได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย
- พบว่าการให้ยานานขึ้นสามารถช่วยให้โรคสงบได้
- ตอบสนองดีต่อการรักษาแบบ second line therapy

2. High risk: multi-system ที่มี risk organ positive มักไม่ตอบสนองต่อการรักษา อัตราการรอดชีวิตต่ำ โดยสรุปมีการรักษาที่แนะนำดัง Table 5<sup>1,13</sup>

**Table 5** Salvage therapy for relapse or recurrent Langerhans cell histiocytosis

Multisystem-LCH without risk organ involvement	Multisystem-LCH with risk organ involvement
1. Cladribine	1. Cytarabine with cladribine
2. 6-MP with methotrexate	2. Clofarabine
3. Bisphosphonate (local skin and bone)	3. BRAF inhibitor
4. Clofarabine	4. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)
5. Imatinib mesylate	

### สรุป

โรค LCH นั้นมีความหลากหลายในแง่ของอายุผู้ป่วย อาการและอาการแสดง ทำให้ต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจชิ้นเนื้อที่แม่นยำ การรักษาประกอบด้วย การรักษาเฉพาะที่ การผ่าตัด ตลอดจนยาเคมีบำบัด แต่อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการรักษาอย่างต่อเนื่อง เคอร์ครัด จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดี และผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Monserenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:853-73.
2. Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:1-20.
3. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, van Halteren AG, van den Bos C, Bovee JV, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2014;123:3152-5.
4. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood.* 2014;124:3007-15.
5. Ablu O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:354-9.
6. Agarwal KK, Seth R, Behra A, Jana M, Kumar R. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in Langerhans cell histiocytosis: spectrum of manifestations. *Japanese Journal of Radiology.* 2016;34:267-76.
7. Ronceray L, Potschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M, German Society for Pediatric H, et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161:129-33 e1-3.
8. Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121:5006-14.

9. Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *Br J Haematol.* 2015;169:299-301.
10. Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:265-70.
11. Womer RB, Anunciato KR, Chehrensa M. Oral methotrexate and alternate-day prednisone for low-risk Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1995;25:70-3.
12. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer.* 2006;107:613-9.
13. Monsereenusorn C, Minkov M, Rodriguez-Galindo C. Current treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016;4:1057-68.