



HISTIOCYTOZA

informator dla rodziców



**Instytut
Matki i Dziecka**

HISTIOCYTOZA

informator dla rodziców

Autorzy:

prof. IMiD dr hab. n. med. Anna Raciborska

lek. Zofia Małas

mgr Katarzyna Maleszewska

Realizacja w ramach Programu Rozwoju Badań Klinicznych (PRBK)

Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych, Polska

Numer projektu: 2019/ABM/01/00016,

pn. „Optymalizacja postępowania oraz leczenia małych pacjentów z rozrostami z komórek histiocytarnych – pierwsze polskie badanie niekomercyjne POL HISTIO”.

SPIS TREŚCI

1. Co to jest histiocytoza?
2. Klasyfikacja histiocytozy
3. Histiocytoza z komórek Langerhansa
4. Choroba Rosai-Dorfman
5. Choroba Erdheima-Chester (ECD)
6. Juvenile Xanthogranuloma
7. Czy histiocytoza to choroba nowotworowa?
8. Diagnostyka histiocytozy
9. Jakie są rokowania na wyzdrowienie?
10. Czy histiocytoza jest dziedziczna?
11. Czy choroba wpływa na sposób uczenia się i percepcję dziecka?
12. Czy dziecko chore na histiocytozę powinno mieć stosowaną dietę?
13. Ochrona skóry w trakcie leczenia
14. Utrata włosów w trakcie leczenia
15. Moczówka prosta
16. Badania kliniczne
17. Po zakończonym leczeniu
18. Czy dorośli chorują na histiocytozę?
19. Gdzie szukać rzetelnych informacji o histiocytozie?
20. Piśmiennictwo

1. CO TO JEST HISTIOCYTOZA?



Choroby z kręgu histiocytoz to rzadkie schorzenia o różnorodnym obrazie i przebiegu klinicznym, których patogenеза związana jest z zaburzeniem proliferacji i różnicowania komórek układu fagocyтарnego.

Ze względu na klonalny charakter rozrostów zaliczane są do chorób nowotworowych, mimo że czasami przebieg kliniczny sugeruje inny mechanizm patogenetyczny.

2. KLASYFIKACJA HISTIOCYTOZY

W 2016 roku zmodyfikowano klasyfikację chorób z kręgu histiocytoz, które podzielono na 5 grup:

1. Grupa L - do tej grupy zaliczamy m.in. najczęstszą u dzieci histiocytozę z komórek Langerhansa
2. Grupa C (skórne i skórnośluzówkowe histiocytozy) - do tej grupy zaliczamy m.in. postacie skórne tzw. non-LCH, czyli histiocytozy bez komórek Langerhansa, a także JXG (młodzieńcza postać żółtakoziarniniaka)
3. Złośliwe histiocytozy
4. Choroba Rosai-Dorfman i jej różne postaci. Bardzo rzadko występują u dzieci.
5. Zespoły hemafagocytarne oraz zespół aktywacji makrofagów.

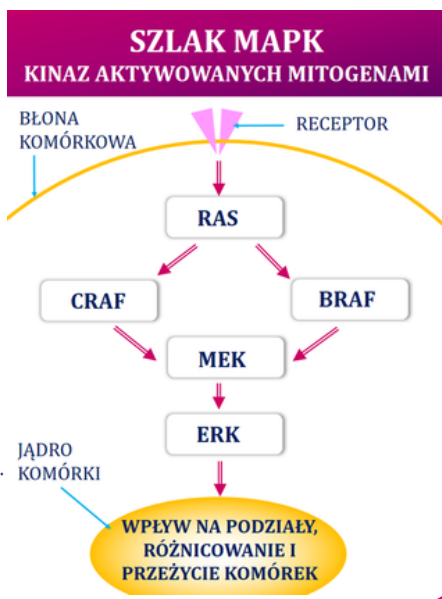


3. HISTIOCYTOZA Z KOMÓREK LANGERHANSA

U dzieci i młodzieży najczęściej występuje histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH). Stwierdza się ją z częstością od 0,1 do 1 nowych zachorowań na 100 000 dzieci na rok, co oznacza, że w Polsce co roku rozpoznaje się ok. 20-25 nowych przypadków. Najczęściej chorują dzieci do 6 r.ż. Przyczyna choroby nie jest do końca poznana. U jej podłoża leży klonalna proliferacja histiocyty (tzw. komórek Langerhansa) immunohistochemicznie oraz morfologicznie przypominających komórki dendrytyczne. Obserwowane objawy choroby są wynikiem zarówno akumulacji tych nieprawidłowych komórek w tkankach i narządach, jak i toczącego się procesu zapalnego.

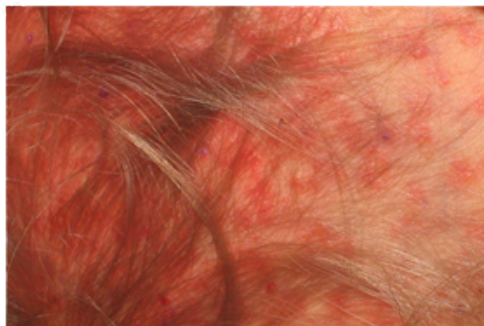
W 2010r. Badalian-Very opublikował pracę, w której opisał obecność mutacji w obrębie genu BRAF V600E w histiocytych u pacjentów z objawami LCH.

Obecnie wiadomo, że u wielu pacjentów można wykryć mutacje w szlaku kinaz MAP w komórkach dendrytycznych. Szczególnie często, bo do 66%, dotyczy to właśnie mutacji w obrębie genu BRAF. Mutację powyższą stwierdza się również w podobnym odsetku u pacjentów z chorobą Erdhaima-Chester. Badanie to w IMID u wszystkich dzieci z LCH wykonuje się nieodpłatnie.



Histiocytoza z komórek Langerhansa może dotyczyć wielu różnych narządów i układów. U 77-80% chorych objawy są wynikiem zajęcia układu kostnego, u 25-39% dotyczą skóry, limfadenopatię w przebiegu LCH stwierdza się u 19% dzieci (najczęściej przy współistnieniu zmian w układzie kostnym), a zajęcie śluzówek u 13%. U 6% dochodzi do nacieków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). 13% pacjentów ma nacieki w układzie pokarmowym. Niestety choroba ta czasami może trwale uszkadzać tkanki i narządy, co prowadzi do ich nieprawidłowej funkcji utrzymującej się po zakończeniu leczenia (m.in. niedobory hormonalne, zwłóknienie płuc, zespół neurodegeneracyjny). Niewłączenie leczenia na odpowiednio wczesnym etapie choroby zdecydowanie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych zaburzeń powstających w ramach naturalnego przebiegu LCH.

LCH może występować w postaci jednej zmiany lub obejmować swoim zasięgiem jednocześnie wiele regionów ciała. W związku z tym spectrum objawów klinicznych jest szerokie, od stwierdzanych pojedynczych ognisk do objawów z wielu narządów czy układów mogących zagrażać życiu. Obecnie LCH powszechnie dzieli się na dwie kategorie: LCH jednoukładową (zajęcie pojedynczego narządu lub układu – single system, SS) – stwierdza się ją u ok. 55% chorych oraz LCH wieloukładową (obejmuje 2 lub więcej układów/narządów – multisystem, MS).

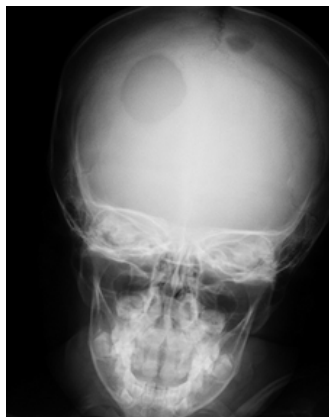


Histiocytoza z komórek Langerhansa - postać skórna

Objawy w przebiegu LCH

ZAJĘCIE KOŚCI

- najczęściej jest to zmiana lityczna kości z często wyczuwalnym, bądź nawet widocznym, guzem wokół i nad zmienioną kością oraz dolegliwościami bólowymi;
- zmiany w kościach mogą być pojedyncze lub mnogie;
- nie zawsze są bolesne, przez co czasami wykrywane są przypadkowo;
- w przypadku zajęcia kręgosłupa może dojść do powstania kręgu płaskiego (vertebra plana);
- zmiany często występują w kościach czaszki, u 60% dzieci z zajęciem kości czaszki stwierdza się zmiany w obrębie ucha;
- zmiany kostne w obrębie żuchwy bądź szczęki z naciekiem mięsnel mogą prowadzić do utraty zębów bądź ich przedwczesnego wyrzynania, a także do utraty zawiązków zębowych.



ZAJĘCIE SKÓRY

- zazwyczaj pojawiają się zmiany plamisto-grudkowe bądź/i rumieniowe, miejscami żółto-brunatne, miejscami złuszczące się, niekiedy są to drobne grudki o zabarwieniu różowym lub w kolorze skóry, krostki i/lub pęcherzyki;
- zmiany skórne pojawiają się przeważnie do 2 roku życia, a najczęściej w pierwszym roku życia dziecka;
- częsta lokalizacja zmian to owłosiona skóra głowy, okolica zausznna, fałdy ciała (pachwiny, pachy, kark, szyja), wokół odbytu i na tułowie, rzadziej kończyny;
- zmiany skórne, zwłaszcza u małych dzieci, mogą być pierwszą manifestacją choroby;
- możliwa jest dobra reakcja na miejscowe leczenie sterydami, zazwyczaj jednak przejściowa.



ZAJĘCIE UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

Należy podejrzewać LCH, gdy parametry morfotyczne krwi ulegają obniżeniu do wartości:

- hemoglobina (Hb) poniżej 10g/dl przy wykluczeniu innych przyczyn, w tym niedoboru żelaza,
- białe ciała krwi (WBC) poniżej $4,0 \times 10^9$
- płytki krwi (PLT) poniżej 100×10^9 również po wykluczeniu innych przyczyn.



ZAJĘCIE UKŁADU ODDECHOWEGO

- kaszel,
- zaburzenia oddychania,
- spontaniczna odma opłucnowa,
- sinica,
- ale możliwy jest też przebieg bezobjawowy,
- konsekwencją zajęcia układu oddechowego może być trwałe uszkodzenie i niewydolność oddechowa (wynik włóknienia i rozedmy),
- zajęcie układu oddechowego u dzieci zwykle dotyczy noworodków, w wieku dorosłym palaczy (a mechanizm powstawania zmian jest inny).



ZAJĘCIE UKŁADU POKARMOWEGO

- często niestety są to niespecyficzne objawy gastryczne (wzdęcia, bóle brzucha, nieprawidłowe stolce),
- zaburzenia trawienia i wchłaniania w przebiegu LCH mogą być przyczyną braku przyrostu masy ciała.



ZAJĘCIE WĄTROBY

- zazwyczaj objawia się powiększeniem wątroby,
- dodatkowo można stwierdzić objawy dysfunkcji narządu tj. hiperbilirubinemię, hipoalbuminemię, koagulopatie, czy wodobrzusze,
- zajęciu wątroby może towarzyszyć zajęcie śledziony,
- jednym z cięższych powikłań w przebiegu LCH jest stwardniające zapalenie dróg żółciowych, które może prowadzić do trwałego uszkodzenia wątroby.



ZAJĘCIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

- moczówka prosta - może pojawić się nawet na wiele miesięcy/lat i wyprzedzać pojawienie się innych objawów klinicznych LCH; czasami stwierdza się ją po zakończonej terapii, co może świadczyć o reaktywacji/progresji choroby;
- czasami obserwuje się opóźnienie dojrzewania płciowego i/lub zaburzenia wzrastania (przy zajęciu przedniej części przysadki);
- naciek w obrębie czaszki wiąże się z większym ryzykiem rozwoju zespołów neurodegeneracyjnych oraz zespołów zapalnych o niejasnej patogenecie mogących prowadzić do trwałych uszkodzeń OUN;
- jednym z pierwszych objawów wspomnianych zmian są zaburzenia pamięci wpływające na wyniki w nauce czy efektywność pracy.



ZAJĘCIE UCHA

- nawracające zapalenia ucha środkowego,
- przewlekły wyciek z ucha,
- zaburzenia słuchu,
- zaburzenia fonetyczne,
- ból,
- zawroty głowy,
- trwałe uszkodzenie słuchu stwierdza się u 7,4% dzieci ze zmianami w obrębie ucha środkowego.

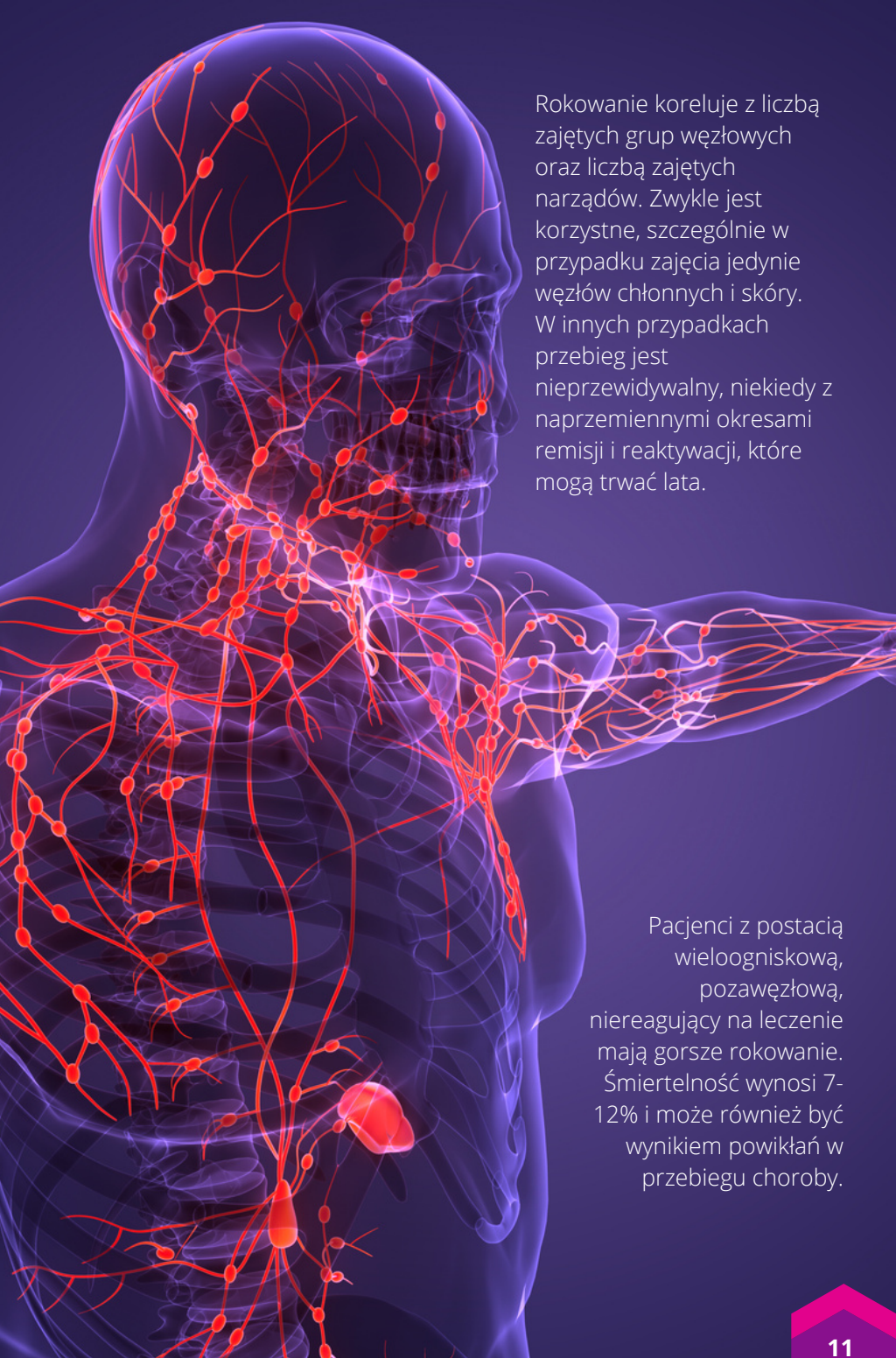


4. CHOROBA ROSAI-DORFMAN

Zespół Rosai-Dorfman (RDS). Rzadka histiocytoza nie wywodząca się z komórek Langerhansa, charakteryzująca się nadprodukcją histiocyty, które gromadzą się w węzłach chłonnych. Występuje z częstością 1:200 000; średnia wieku to 20,6 lat. U większości pacjentów występuje obustronne, masywne i bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych szyi. U części pacjentów występują objawy ogólne: gorączka, nocne poty, utrata masy ciała lub bez nich. 43% chorych ma zajęcie innych narządów (skóra, gałka oczna, ośrodkowy układ nerwowy, układ moczowy, pokarmowy, płuca), u 19% jest to wielonarządowa manifestacja choroby.

Nie określono jednolitego podejścia do leczenia RDS, brak obowiązujących schematów; leczenie dostosowuje się do poszczególnych pacjentów. Uważa się, że pojęcia leczenia pierwszego i drugiego rzutu nie mają zastosowania w terapii RDS. Chemioterapia zarezerwowana jest dla opornych i nawracających przypadków klinicznych.

Lekami wykorzystywanymi w terapii są winblastyna, prednizon, cytarabina, kladrybina, kłofarabina, winkrystyna, metotreksat, tioguanina, cyklofosfamid, doksorubicyna czy merkaptopuryna. Obecnie, w niektórych przypadkach można zastosować terapię celowaną (w oparciu o wynik przeprowadzonego wcześniej badania molekularnego).



Rokowanie koreluje z liczbą zajętych grup węzłowych oraz liczbą zajętych narządów. Zwykle jest korzystne, szczególnie w przypadku zajęcia jedynie węzłów chłonnych i skóry. W innych przypadkach przebieg jest nieprzewidywalny, niekiedy z naprzemiennymi okresami remisji i reaktywacji, które mogą trwać lata.

Pacjenci z postacią wieloogniskową, pozawęzłową, niereagujący na leczenie mają gorsze rokowanie. Śmiertelność wynosi 7-12% i może również być wynikiem powikłań w przebiegu choroby.

5. CHOROBA ERDHEIMA-CHESTERA

Jest to postać histiocytozy nie wywodząca się z komórek Langerhansa. Bardzo rzadko występująca u dzieci; od 1930 r. opisano mniej niż 20 przypadków. Początek choroby dotyczy zazwyczaj wieku średniego (wiek zachorowania 40-60 lat). ECD jest chorobą wieloukładową. Przebieg kliniczny może być różny: od bezobjawowego do wieloukładowych postaci zagrażających życiu. Do objawów ogólnych należy gorączka, osłabienie, spadek masy ciała. Tak jak w przypadku LCH, obserwowane objawy choroby są wynikiem zarówno akumulacji nieprawidłowych komórek w tkankach i narządach.



Cechą patognomoniczną ECD jest stwardnienie kości długich, manifestujące się bólem kości, dotyczące głównie kończyn dolnych (50% przypadków).

Nacieki w przysadce prowadzą najczęściej do wystąpienia moczówki prostej, rzadziej do innych niedoborów hormonalnych. Nacieki mogą być przyczyną wytrzeszczu, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, uszkodzenia nerek, ośrodkowego układu nerwowego (zespół mózdkowy, piramidowy, uszkodzenie funkcji poznawczych, porażenie nerwów, zaburzenia czucia) czy sercowo-naczyniowego. Częstym objawem zajęcia układu sercowo-naczyniowego jest „aorta powlekana” (ang. „coated aorta”). Powikłaniem zmian w osierdziu może być tamponada.

U dzieci brak wytycznych co do standardowego postępowania. W terapii wykorzystuje się doświadczenia pacjentów dorosłych.



Leczeniem z wyboru I linii jest pegylowany interferon alfa, interferon alfa lub anakinra.

W leczeniu II rzutu wykorzystuje się kladrybinę, prednizon, sirolimus, infliximab. U pacjentów, u których stwierdzono konkretną mutację można zastosować terapię celowaną (w oparciu o wynik przeprowadzonego wcześniej badania molekularnego).

Rokowanie w ECD jest zróżnicowane. Zdecydowanie gorsze u pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie odsetek śmiertelności wynosi 26%, a 5-letni okres przeżycia 68%.

6. JUVENILE XANTHOGRANULOMA

JXG to najczęstsza histiocytoza z tzw. grupy non-LCH u dzieci. Najczęściej ma postać skórnią (zmiany występują jedynie na skórze) – jako pojedyncze lub mnogie ogniska, jednak niekiedy może zajmować inne narządy wewnętrzne (m.in. płuca, wątrobę, śledzionę, szpik kostny czy gałkę oczną), bez/lub z zajęciem skóry. Średnia wieku zachorowania to 2 lata, ale może występować już po urodzeniu i pojawiać się w wieku dorosłym. Częstość występowania to ok. 1/1000000, ale może być większa, gdyż zazwyczaj nie zgłasza się do rejestrów dzieci z pojedynczym, małym ogniskiem choroby. Częściej chorują chłopcy i to u nich częściej występują mnogie ogniska. Może współistnieć z Neurofibromatozą typu 1 (NF 1), czy innymi rasopatiami.



U małych dzieci przeważnie jest w postaci jednego ogniska, najczęściej zlokalizowanego na twarzy, głowie, szyi i tułowiu, ale może wystąpić wszędzie. Jako pojedyncza zmiana w jamie ustnej występuje częściej u starszych dzieci. Im mniejsze dziecko tym częściej stwierdza się liczne zmiany skórne; ich liczba może być czasami bliska 100. Niekiedy zmiany mogą być bardzo duże i mieć wymiar nawet powyżej 2cm.

4-10% dzieci ma postać pozaskórną JXG. Średnia wieku, w której rozpoznaje się tę postać choroby, to 3 miesiąc życia. Niestety, aż u połowy z tych chorych nie stwierdza się zmian na skórze, co często opóźnia rozpoznanie. Spektrum objawów zależy od liczby i stopnia zajęcia organów wewnętrznych. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana. U niektórych pacjentów stwierdza się mutacje w szlaku kinaz MAP.

JXG zazwyczaj ma charakter łagodny i samoograniczający, często nie wymaga leczenia. Zmiany mogą samoistnie zaniknąć całkowicie, ale czasami mogą pozostawić przebarwienia, albo resztkę atroficznej tkanki. Często jedyną formą leczenia jest leczenie chirurgiczne (dotyczy pojedynczych ognisk). Należy pamiętać, że zarówno postać pozaskórna, jak i wewnątrzgałkowa wymaga terapii – przeważnie systemowej (chemioterapia, a niekiedy leczenie celowane w oparciu o wynik przeprowadzonego wcześniej badania molekularnego). Niewłączenie leczenia na odpowiednim wczesnym etapie choroby zdecydowanie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń powstających w ramach naturalnego przebiegu JXG.

Postać skórna rokuje bardzo dobrze (nawet 100% wyleczeń), co oznacza, że jeżeli postępowanie dobrane jest prawidłowo wszystkie dzieci mogą wyzdrowieć. W postaci pozaskórnej śmiertelność może być 5-10%. Postać oczna może prowadzić do ograniczenia widzenia.



7. CZY HISTIOCYTOZA TO CHOROBA NOWOTWOROWA?

Ze względu na klonalny charakter rozrostów, histiocytozy zaliczane są do chorób nowotworowych, mimo że czasami przebieg kliniczny sugeruje inny mechanizm patogenetyczny.



8. DIAGNOSTYKA HISTIOCYTOZY

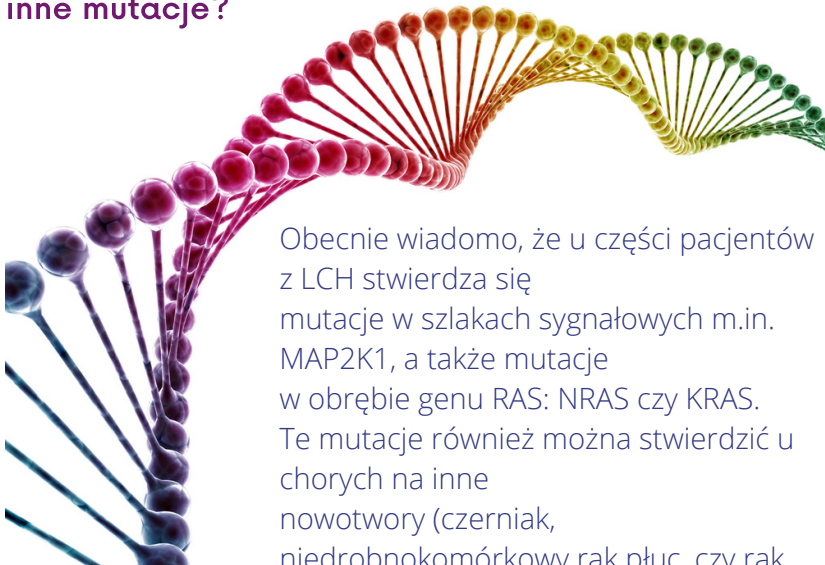
Do postawienia rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji stwierdzonej zmiany; biopsja ta służy do oceny histopatologicznej pobranego wycinka.

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.

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 płuca, 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.

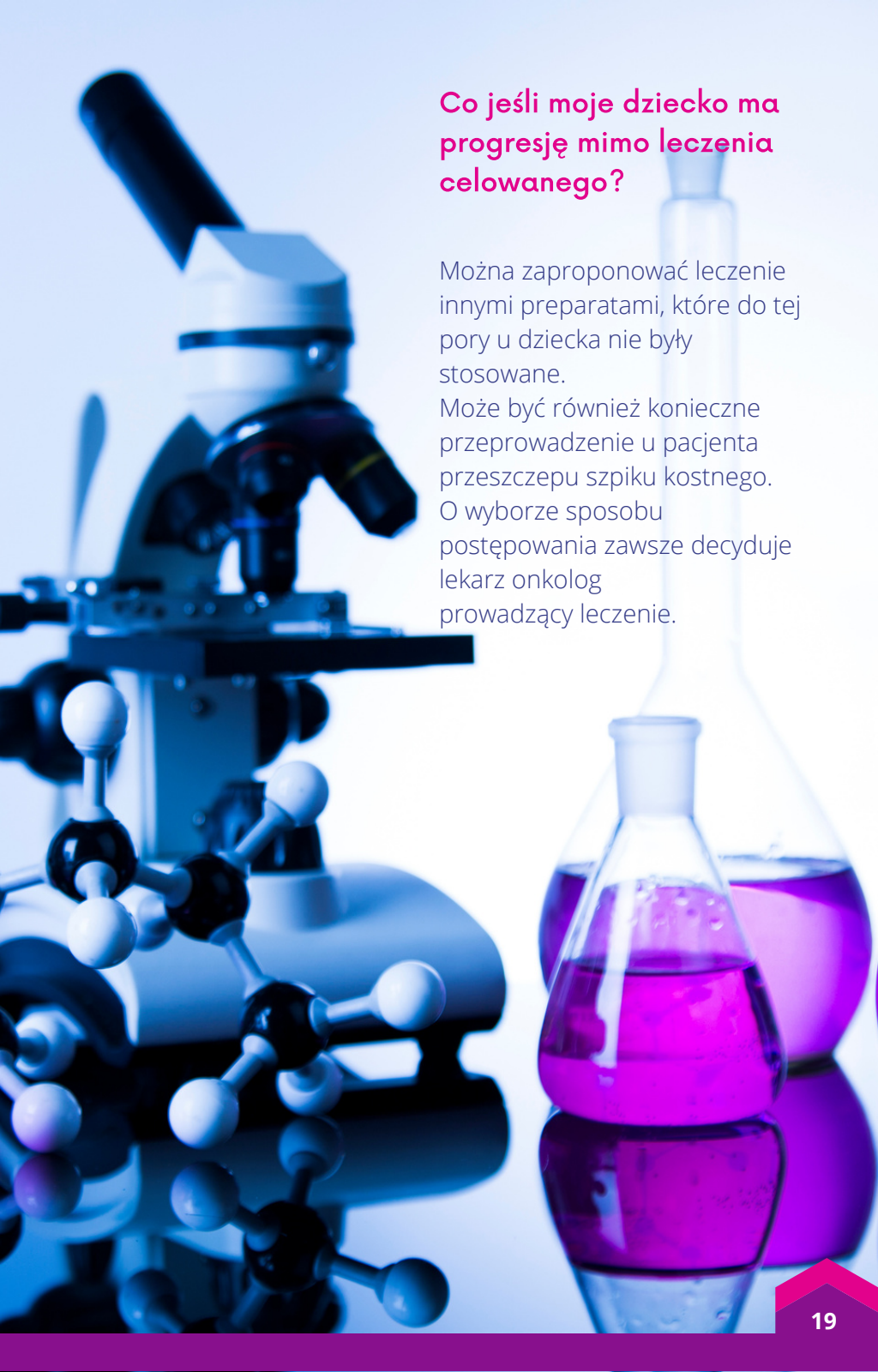
Co jeśli moje dziecko ma inną mutację?

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.

9. 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.



10. CZY HISTIOCYTOZA JEST DZIEDZICZNA?

Na chwilę obecną brak takich danych.

Mutacje, które wykrywa się u pacjentów są to tzw. mutacje somatyczne, które nie są dziedziczone.

Obecnie nie ma również danych na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby u rodzeństwa. Czy za kilka lat nasza wiedza się nie zmieni w tej materii nie wiadomo, ale dziś nie trzeba się tym martwić.

11. CZY CHOROBA WPŁYWA NA SPOSÓB UCZENIA SIĘ I PERCEPCJĘ DZIECKA?

Czasami tak się zdarza, ale dotyczy to niewielkiego odsetka dzieci. Statystycznie to ok. 15%.

Przede wszystkim objawy te pojawiają się u dzieci, które miały zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub choroba dotyczyła niektórych kości czaszki np. kości skroniowej czy okolicy oczodołu.

Objawy te mogą wskazywać na rozwój tzw. zespołu neurodegeneracyjnego, który bezwzględnie wymaga leczenia.

Dlatego tak ważne jest wykonywanie okresowych badań kontrolnych. Czasami takie zaburzenia występują przejściowo, gdy dziecko otrzymuje sterydy.



12. CZY DZIECKO POWINNO MIEĆ STOSOWANĄ DIETĘ?

Dieta dziecka chorego na histiocytozę powinna być urozmaicona, a podawane produkty świeże i dobrze umyte.

W trakcie leczenia sterydami należy zredukować do niezbędnego minimum produkty zawierające węglowodany, zwłaszcza węglowodany proste.

U dzieci, które mają stwierdzoną alergię lub nietolerancję pokarmową dodatkowo należy stosować dietę eliminacyjną (adekwatną do alergenu).

Nie zaleca się profilaktycznego przyjmowania witamin bez wiedzy lekarza. Najczęściej dzieci z histiocytozą otrzymują dodatkowo witaminę D.

Nie zaleca się również spożywania leków oraz suplementów diety o niezbadanej skuteczności, gdyż mogą one wchodzić w interakcję z lekami stosowanymi w leczeniu histiocytozy, co może pogorszyć wyniki leczenia.



13. OCHRONA SKÓRY W TRAKCIE LECZENIA

W przebiegu histiocytozy z komórek Langerhansa, aż u 30% pacjentów mogą wystąpić różnego rodzaju zmiany skórne. Im młodsze dziecko tym większe prawdopodobieństwo ich wystąpienia. Skóra małych dzieci jest o wiele bardziej delikatna niż dorosłych. Dlatego tak ważna jest jej właściwa pielęgnacja. Najważniejsze w pielęgnacji skóry ze zmianami w przebiegu histiocytoz jest unikanie czynników je zaostrzających oraz zapobieganie nadkażeniom.

Skórę należy myć w letniej wodzie, delikatnymi środkami, najlepiej antyalergicznymi i o neutralnym pH, np. takimi jak dla niemowląt. Niewskazane jest używanie mydła.

Skórę powinno nawilżać się tylko balsamami hipoalergicznymi o wysokiej jakości, np. takimi jak w leczeniu atopowego zapalenia skóry.



Dobrze jest unikać czynników drażniących skórę, takich jak wełna, tkaniny syntetyczne, czy tkaniny zawierające silne barwniki w miejscach mających kontakt bezpośrednio ze skórą dziecka. Prać należy w proszkach dla alergików i najlepiej zrezygnować z płynów do płukania tkanin. Szkodliwe są również roztocza kurzu domowego i dym tytoniowy.

W gorące, słoneczne dni, mocne promienie słońca i opalenizna mogą dodatkowo podrażniać, i to nie tylko zmienione chorobowo miejsca na skórze. Zawsze należy stosować kremy z wysokim filtrem – nawet o wartości 100 SPF.

Ponadto podczas terapii cytostatykami oraz w przypadku przyjmowania leków tzw. celowanych bezwzględnie należy unikać ekspozycji skóry na słońce, by nie narażać dziecka dodatkowo na reakcje fotoulczulające.

Dobrze jest zrezygnować z zabaw na słońcu i wybierać późne popołudnie lub wieczory na czas aktywności dziecka na dworze. Na słońcu należy mieć nakrycie głowy, koszulkę z długim rękawem i spodnie z długimi nogawkami oraz okulary.



14. UTRATA WŁOSÓW W TRAKCIE LECZENIA

Co to jest alopecia?

Jest to zjawisko wypadania włosów. Jest to jeden z efektów ubocznych przyjmowania chemioterapii.

Leki blokują podział komórek szybko się mnożących. W ten sposób ograniczają wzrost nieprawidłowych komórek histiocytarnych. Niestety nie działają tylko na komórki nowotworowe. Uszkadzają m.in. również wzrost komórek włosa, bo one w ok. 80% są w ciągłej fazie podziału.

Łysienie w trakcie leczenia histiocytozy

W przypadku leczenia histiocytozy chemioterapia nie jest tak silna jak w innych chorobach nowotworowych. Dlatego też większość dzieci nie traci włosów, jednak mogą one ulegać przerzedzeniu. Wypadanie włosów zwykle następuje po ok. 3 tygodniach od włączenia leczenia.

Małe dzieci, które najczęściej chorują na histiocytozę, praktycznie nie zauważają faktu wypadania włosów lub szybko się do tego przyzwyczajają.

Jednakże dla rodziców może stanowić to swoistego rodzaju problem, który przypomina o tym, że dziecko jest chore.

Duży problem z akceptacją wypadania włosów mają nastolatki. W trudnym okresie dojrzewania poszukują akceptacji wśród rówieśników, chcą czuć się atrakcyjni, a ładne, zadbane włosy traktuje się jako dodatkowy atut.

Czy w leczeniu celowanym histiocytozy włosy mogą wypaść?

W terapii niektórymi lekami celowanymi niestety zdarzenia niepożądane w postaci wypadania lub przerzedzenia włosów także mogą mieć miejsce.

Czy włosy odrosną?

Problem z wypadaniem włosów zanika po zakończeniu terapii cytostatykami. Włosy po kilku tygodniach się regenerują i można cieszyć się fryzurą jak sprzed terapii.

15. MOCZÓWKA PROSTA

Moczówka prosta (DI) należy do rzadkich chorób, które charakteryzują się nadmiernym oddawaniem moczu, czyli tak zwaną poliurią (pacjent może produkować wtedy nawet ponad 10 litrów moczu na dobę). Odwodnienie organizmu pojawiające się zazwyczaj w przebiegu nieleczonej DI może prowadzić do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, czy przeciążenia układu krążenia.

Przyczyną tej choroby są nieprawidłowości w działaniu lub wydzielaniu hormonu podwzgórza – wazopresyny, zwanego także hormonem antydiuretycznym.

Jakie są objawy?

Charakterystycznymi objawami ośrodkowej moczówki prostej (CDI) są wielomocz i nadmierne pragnienie. Nierzadko chory traci na wadze. U dzieci często pojawia się nykturia, czyli zwiększone oddawanie moczu w nocy, co jest szczególnie męczące.

Nadmierna utrata wody z organizmu prowadzi do szybkiego odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. U dzieci z CDI mogą pojawić się takie objawy jak: moczenie nocne, wzmożone pragnienie, zwiększone stężenie sodu we krwi, ospałość, drażliwość, nawet zaburzenia świadomości, zahamowanie wzrostu, czy spadek masy ciała. U niemowląt objawem CDI może być gorączka, wymioty, zaparcia.

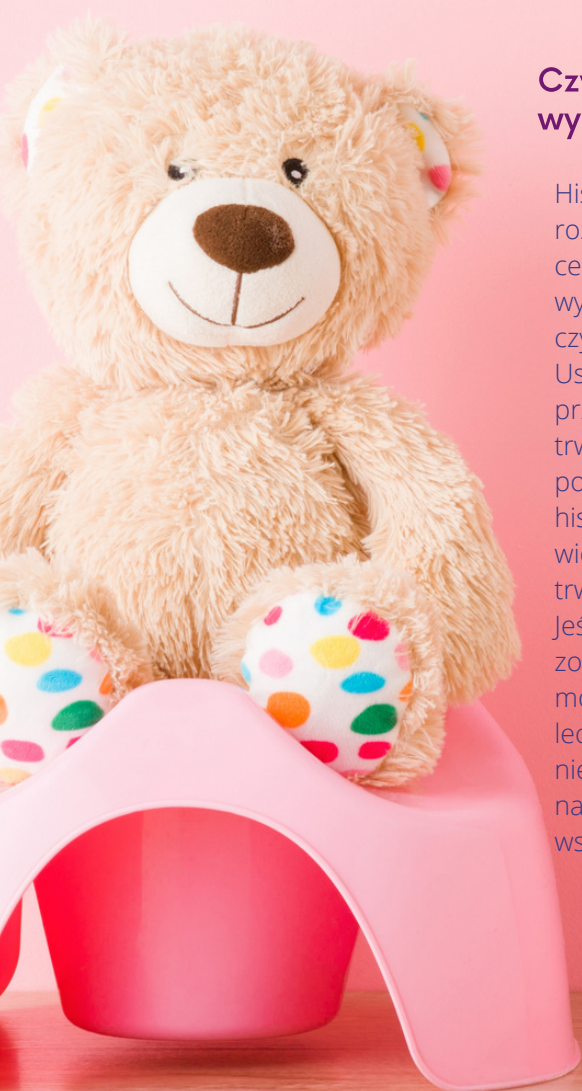
Jak leczymy moczówkę?

Przede wszystkim ważne jest znalezienie przyczyny i prowadzenie leczenia w tym kierunku (czyli tzw. leczenie choroby zasadniczej), jeśli określono przyczynę DI.

Zawsze pacjent pozostaje pod stałą opieką endokrynologa, który albo prowadzi leczenie sam lub jest wsparciem dla innych specjalistów (w zależności od przyczyny DI). Najczęściej leczenie objawowe polega na włączeniu leku o nazwie Desmopresyna. Jest to długodziałający analog wazopresyny. Dawkowanie jest indywidualne, zawsze pod kontrolą objawów klinicznych, a także wyników badań tj. stężenie sodu we krwi i osmolalności osocza.

Czy moczówkę można wyleczyć na stałe?

Histiocytoza może prowadzić do rozwoju moczówki prostej centralnej. Niekiedy DI może wyprzedzać na wiele miesięcy, czy lat rozpoznanie histiocytozy. Uszkodzenie przysadki w przebiegu histiocytozy może być trwałe. Im dłużej choroba podstawowa, w tym przypadku histiocytoza, jest nieleczone, tym większe prawdopodobieństwo trwałych następstw. Jeśli w przebiegu histiocytozy zostanie zdiagnozowana moczówka, mimo skutecznego leczenia przyczynowego, niekiedy dziecko będzie musiało na stałe przyjmować wcześniej wspomniane leczenie.



16. BADANIA KLINICZNE

Badanie kliniczne to medyczne projekty, które mają na celu odkrycie lub potwierdzenie skutków działania produktu leczniczego, a także sprawdzanie nowych, zazwyczaj wcześniej niestosowanych, metod czy schematów leczenia.

Należy pamiętać, że:

- Uczestnictwo w badaniu klinicznym 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 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.
- Leczenie w ramach badania klinicznego jest całkowicie bezpłatne.

Jakie obecnie prowadzone są w Polsce badania kliniczne dot. histiocytozy?

LCH IV

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 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.

POLHISTIO

Głównym celem projektu POL HISTIO jest poprawa diagnostyki u pacjentów z rozrostami z komórek histiocytarnych poprzez ocenę profilu molekularnego w tkance guza oraz jego monitorowanie we krwi. Na podstawie otrzymanych wyników będzie można ocenić m.in. skuteczność leczenia, a także dobrać jego rodzaj.

Kolejnym celem POL HISTIO jest udostępnienie wszystkim chorym dzieciom (zwłaszcza opornym na konwencjonalną terapię) możliwości leczenia celowanego w oparciu o wynik badania molekularnego. Leczenie to jest całkowicie finansowane ze środków Agencji Badań Medycznych. Badania kliniczne prowadzone w ramach projektu obejmują swoim zasięgiem pacjentów z całej Polski. Realizację projektu wspiera również wiodący ośrodek onkologii dziecięcej z USA.



HISTIOGEN

Oszacowanie profilu molekularnego oraz przydatności i bezpieczeństwa użycia fluorodeoksyglukozy (18F-FDG) w obrazowaniu PET-TK u małych pacjentów z rozrostami z komórek histiocytarnych.

Poszerzona diagnostyka o badanie PET-TK (pozytonowa tomografia emisyjna) oraz o badania molekularne mogą wpływać nie tylko na dobór rodzaju i intensywności procedur, ale i na końcowy wynik leczenia.

Celem badania jest zbadanie profilu molekularnego u małoletnich pacjentów z rozrostami z komórek histiocytarnych, a w przypadku wykrycia konkretnej mutacji, jej monitorowanie oraz oszacowanie przydatności i bezpieczeństwa badania PET-TK z użyciem fluorodeoksyglukozy (18F-FDG).

W ramach badania wykonywane są:

- badania molekularne w tkance guza, która została pobrana lub będzie pobrana w trakcie rutynowej biopsji diagnostycznej
- oznaczanie statusu mutacji we krwi w wolnokrążącym DNA guza (ctDNA), a w przypadku wykrycia, jej monitorowanie
- badanie PET-TK

BRAVO

Optymalizacja czasu leczenia i dawkowania wemurafenibu u małoletnich pacjentów z opornymi na konwencjonalną terapię rozrostami z komórek histiocytarnych z obecnością mutacji w genie BRAF.

Cele szczegółowe:

1. Określenie optymalnej długości leczenia wemurafenibem chorych z opornymi na konwencjonalną terapię rozrostami z komórek histiocytarnych w wieku poniżej 18 lat
2. Określenie optymalnego schematu dawkowania substancji badanej u pacjentów poniżej 18 lat
3. Określenie bezpieczeństwa leczenia wemurafenibem chorych z opornymi na konwencjonalną terapię rozrostami z komórek histiocytarnych w wieku poniżej 18 lat
4. Określenie parametrów farmakokinetycznych
5. Ocena reakcji klinicznej na leczenie wemurafenibem w odniesieniu do farmakokinetyki/stężenia leku w surowicy
6. Ocena działań niepożądanych wemurafenibu
7. Ocena obecności mutacji w wolnokrążącym DNA jako czynników rokowniczych w porównaniu z innymi, uznanymi czynnikami.

TRAM

Optymalizacja czasu leczenia i dawkowania trametinibu małych pacjentów z opornymi na konwencjonalną terapię rozrostami z komórek histiocytnych bez mutacji w genie BRAF lub po niepowodzeniu leczenia wemurafenibem.

Cele szczegółowe:

- 1.Określenie optymalnej długość leczenia trametinibem chorych poniżej 18 lat z opornymi na konwencjonalną terapię rozrostami z komórek histiocytnych w wieku poniżej 18 lat
- 2.Określenie optymalnego schematu dawkowania substancji badanej u pacjentów poniżej 18 lat
- 3.Określenie bezpieczeństwa leczenia trametinibem chorych z opornymi na konwencjonalną terapię
- 4.Określenie parametrów farmakokinetycznych
- 5.Ocena reakcji klinicznej na leczenie trametinibem w odniesieniu do farmakokinetyki/stężenia leku w surowicy
- 6.Ocena działań niepożądanych trametinibu
- 7.Ocena obecności mutacji w wolnokrążącym DNA jako czynników rokowniczych w porównaniu z innymi, uznanymi czynnikami.



17. PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU

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. 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 1 raz 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.

18. 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.

19. GDZIE SZUKAĆ RZETELNYCH INFORMACJI O HISTIOCYTOZIE?

- <https://histiocytesociety.org/>
- <https://www.eurohistio.net>
- <https://www.histio.org/>
- <http://www.imid.med.pl>

20. PIŚMIENNICTWO

1. Raciborska A, Biliska K, Węclawek-Tompol J, Gryniwicz-Kwiatkowska O, Hnatko-Kolacz M, Stefanowicz J, Pieczonka A, Jankowska K, Pierelejewski F, Ociepa T, Sobol-Milejska G, Muszyńska-Roslan K, Michoń O, Badowska W, Radwańska M, Drabko K. Clinical characteristics and outcome of pediatric patients diagnosed with Langerhans cell histiocytosis in pediatric hematology and oncology centers in Poland. *BMC Cancer*. 2020 Sep 11;20(1):874.
2. Raciborska A, Małas Z, Tysarowski A. Vemurafenib in refractory langerhans histiocytosis. *Dev Period Med*. 2018;22(4):376-378.
3. Raciborska A, Rogowska E, Słowińska M. Pacjent z Histiocytozą z komórek Langerhansa. Co ważnego dla Pediatri. *Pediatr Dyplom* 2018
4. 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
5. 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
6. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, RodriguezGalindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J; Euro Histio 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
7. 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
8. 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

Warszawa 2022