

Langerhans Hücreli Histiositoz Tedavisi



Doç. Dr. Muzaffer Keklik

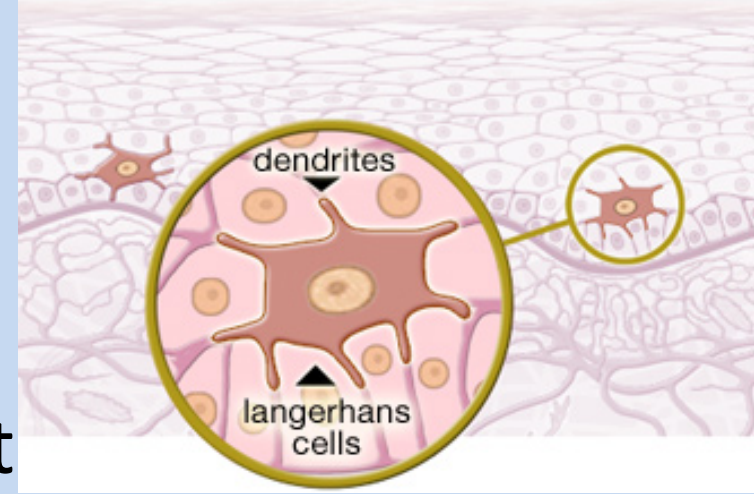
Langerhans Hücreli Histiositoz

- Langerhans hücrelerinin klonal, kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, nadir görülen bir hastalık
- CD1a
- Langerin (CD207)
- S100
- Birbeck granülleri



Terminoloji

- Hand-Schuller-Christian Hast
- Abt-Letterer-Siwe Hastalığı
- Histiositozis X
- Langerhans Hücreli Granülomatozis
- Eozinofilik Granülom
- Diffüz retiküloendoteliozis

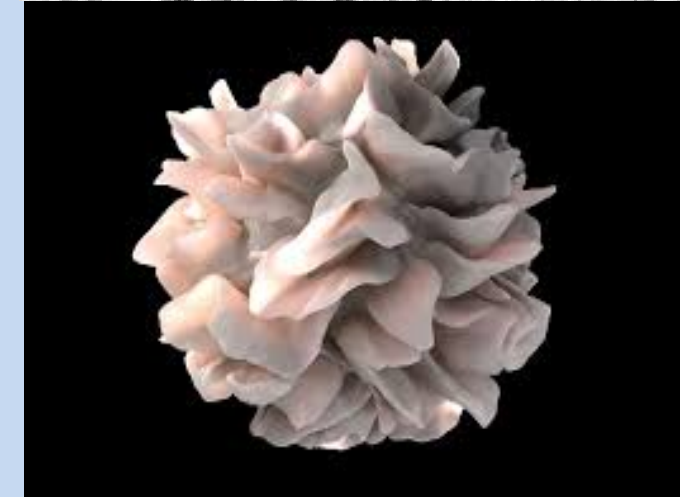
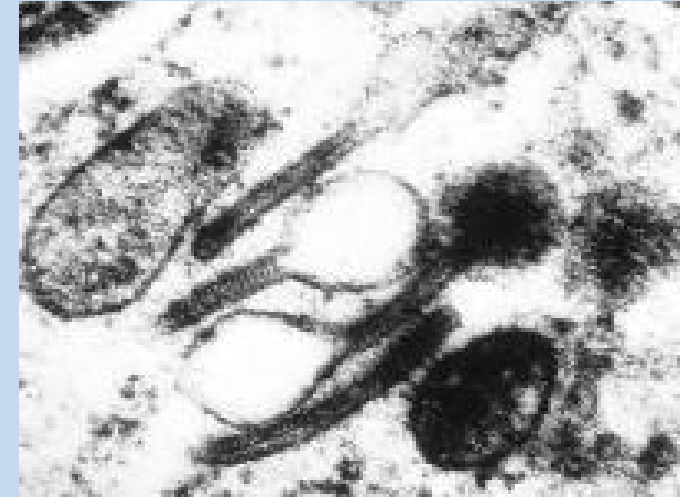
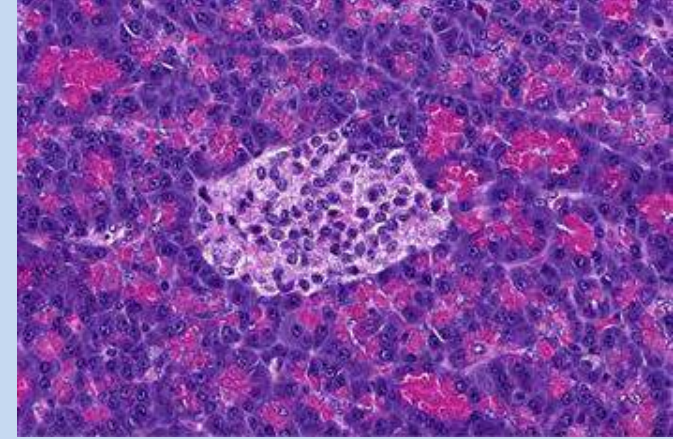


Epidemiyoloji

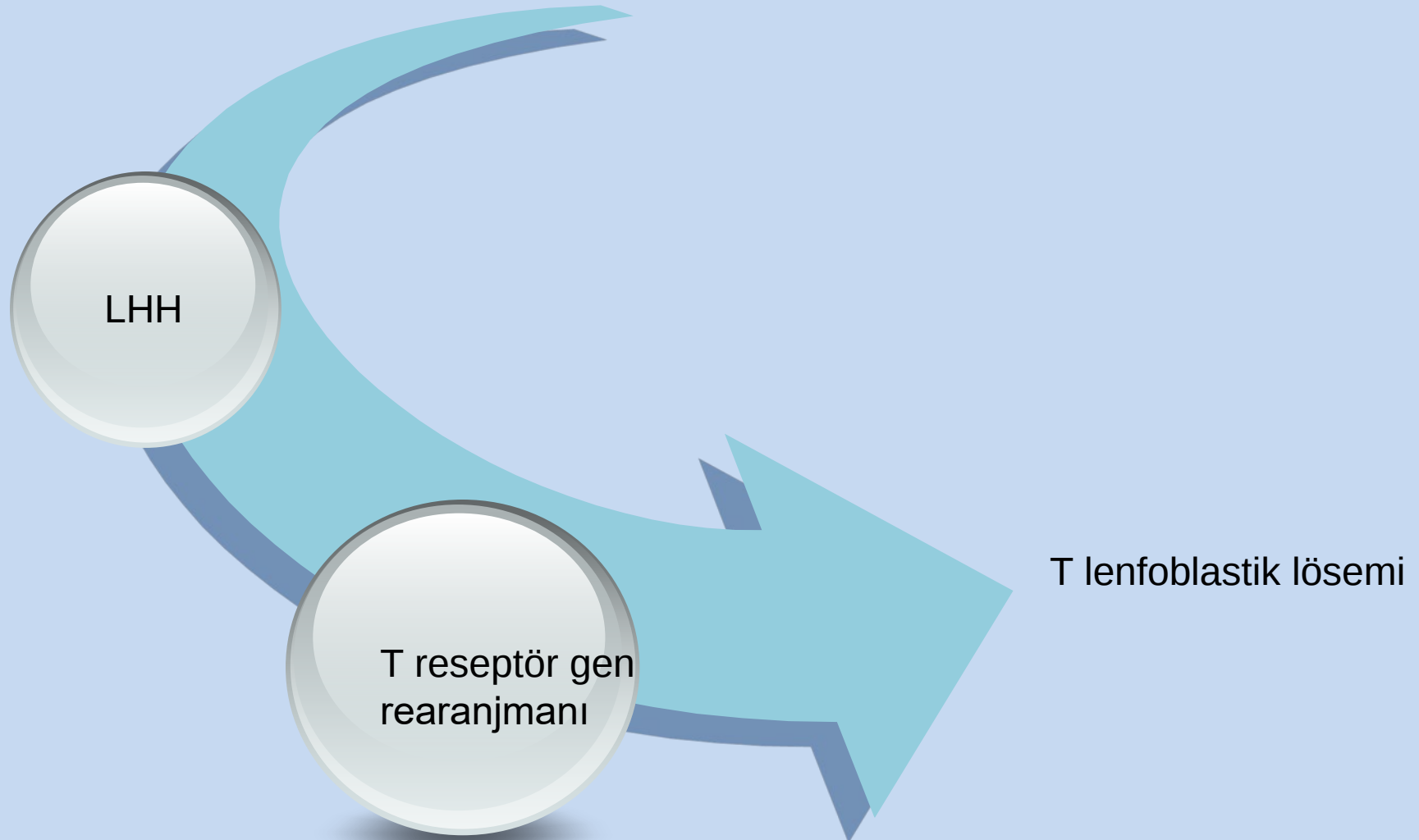
- Çoğu olgu çocukluk çağında tanı alır
- Yıllık insidans: **5 milyonda bir**
- **Erkek > Kadın**
- Zencilerde nadir
- Tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı yüksek

Morfoloji

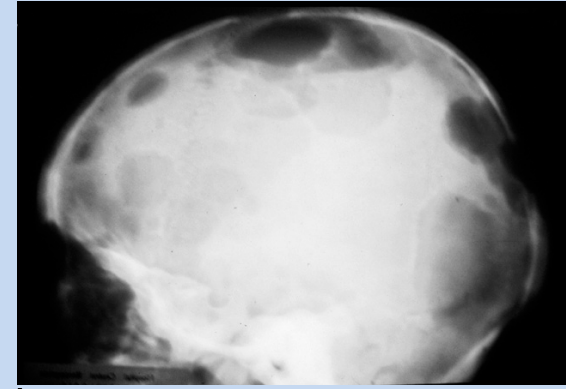
- 10-15 μm , kromatin ağı ince katlantılı çekirdek, yoğun sitoplazma
- Etrafında eozinofil, nötrofil, lenfosit, plazma hücresi
- Erken lezyon; Langerhans hücreleri baskın
- Geç lezyon; köpüksü makrofaj, fibrozis
- Epidermal/dermal Langerhans hücresinden farkı; ovaldir, dendritik çıkıntıları yoktur.



Patogenez ? Transdiferansiyasyon fenomeni..?



Klinik



Tek sistem LHH (adolesan ve erişkin):

Kemikte tek/çok sayıda odakta litik lezyon (%80)
Spontan kırıklar, vertebra çökme kırıkları, mandibula tutulumu
Kranial tutulum: diabetes insipidus
Soliter kitle lezyonları
Lenfadenopati

Multisistem LHH (infant):

Ateş
Sitopeniler
Cilt ve kemik lezyonları
Hepatosplenomegali



Tedavi seçenekleri

- Cerrahi
- Kemoterapi
- Radyoterapi
- PUVA
- Lokal steroid



Tek sistem LHH Tedavi

- Prednizolon±Vinblastin
- Kemik lezyonu: küretaj /düşük doz RT
- Cilt lezyonu: topikal tedavi (steroid, takrolimus, imiquimod, PUVA/UVB)
- Yaygın cilt lezyonu: mtx, talidomid, interferon alfa, isotretinoin

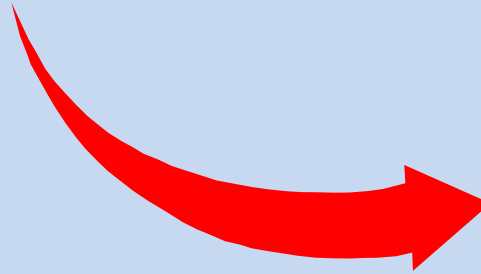


Multisistem LHH Tedavi

- İndüksiyon KT: Prednizolon + Vinblastin*
- İdame: Prednizolon + Vinblastin ± Merkaptopürin**

Progresyon

Riskli organ tutulumu



İkinci Sıra Tedavi

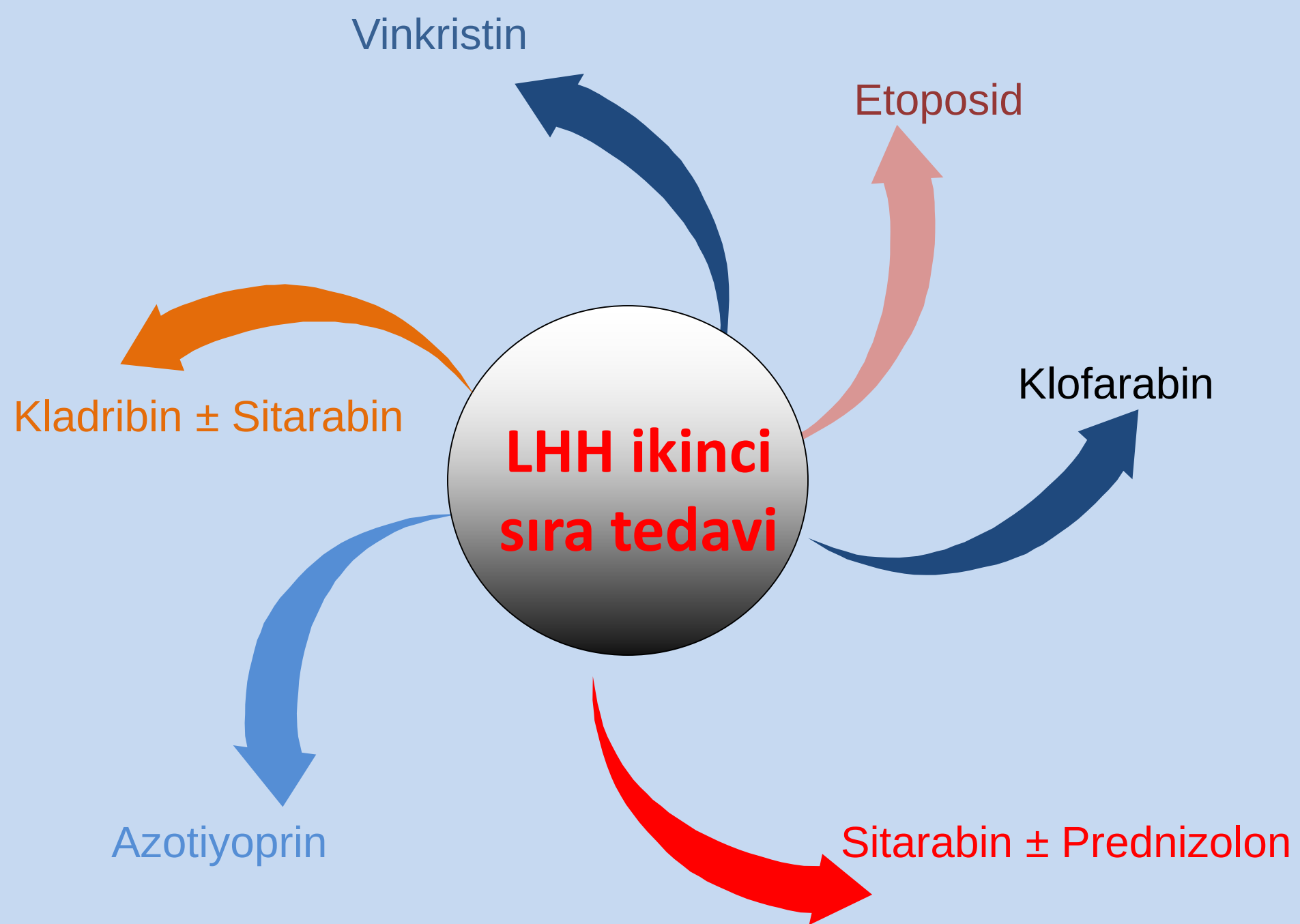
*Prednizolon 40mg/m²/gün,oral, 4 hafta (2 haftada azaltılır).

Vinblastin 6mg/m²/hafta, iv, 6 hafta

**Prednizolon 40 mg/m²/gün, oral, 1-5 gün (3 haftada bir)

Vinblastin 6 mg/m² iv, 1.gün (3 haftada bir) 12 ay

Merkaptopürin 50 mg/m²/gün, oral



Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis - a rare indication in a rare disease

Jan Kriz¹, Hans Theodor Eich¹, Frank Bruns², Reinhard Heyd³, Ulrich Schäfer⁴, Uwe Haverkamp¹, Jens Büntzel⁵, Heinrich Seegenschmied⁶ and Oliver Micke^{7*}

80 tek sistem kemik LHH olgusunun retrospektif analizi:

Radyoterapi: ort doz 15 Gy (3–50.4 Gy)
ort tek doz 2 Gy (1.8-3 Gy)

54 ay izlem;

%77 tam remisyon

%12.5 kısmi remisyon

Uzun dönem kontrol %80...



Original Article

Bisphosphonates in Langerhans Cell Histiocytosis: An International Retrospective Case Series

Deepak Chellapandian,¹ Polyzois Makras,² Gregory Kaltsas,³ Cor van den Bos,⁴ Lamia Naccache,⁵ Raajit Rampal,⁶ Anne-Sophie Carret,⁷ Sheila Weitzman,¹ R. Maarten Egeler¹ and Oussama Ablal¹

13 LHH olgusu (10 tek sistem, 3 multisistem)

Bifosfonat tedavisi: (pam, zol, alen)

Tüm olgularda ağrı kesici özellik

4.5 yıl izlem;

%92 aktif lezyonda düzelme..

Optimal Therapy for Adults with Langerhans Cell Histiocytosis Bone Lesions

Maria A. Cantu¹, Philip J. Lupo², Mrinalini Bilgi³, M. John Hicks⁴, Carl E. Allen³, Kenneth L. McClain^{3*}

58 erişkin LHH olgusunun retrospektif analizi;

1 yıl içinde relaps

Vinblastin/ Prednizolon %84 (%75 nörolojik toksisite)

Kladribin %59 (%37 hematolojik toksisite)

Sitarabin %21 (%20 hematolojik toksisite)

MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients

E. Derenzini^{1*}, M. P. Fina¹, V. Stefoni¹, C. Pellegrini¹, F. Venturini¹, A. Broccoli¹, L. Gandolfi¹, S. Pileri², S. Fanti³, E. Lopci³, P. Castellucci³, C. Agostinelli², M. Baccarani¹ & P. L. Zinzani¹

7 multifokal/multisistem LHH olgusu

MACOP-B kemoterapi rejimi (mtx, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin) ile 12 hafta tedavi:

5 olguda tam yanıt, 2 olguda kısmi yanıt

6.5 yıl izlem;

3 olguda relaps...

.....Erişkin LHH reaktivasyon % 25-38..

Kök hücre nakli?

Bone Marrow Transplantation (2006) 37, 713–715

© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 0268-3369/06 \$30.00

www.nature.com/bmt

LETTER TO THE EDITOR

Reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic transplantation in an adult with Langerhans cell histiocytosis and thrombocytopenia with absent radii

Sustained remission in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis following T-cell depleted allogeneic cell transplantation

[Xicoy B](#), [Ribera JM](#), [Batlle M](#), [Feliu E](#). [Med Clin \(Barc\)](#). 2006 Nov 11;127(18):716.

Hedeflenen tedaviler...

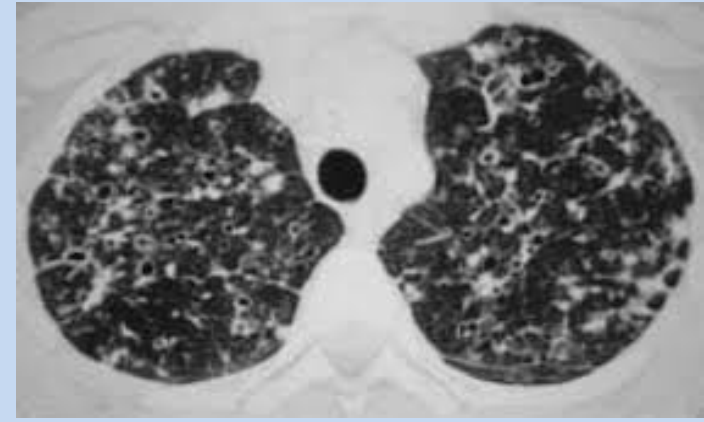
- **RAS yolağı inhibitörleri:** %60 LHH biyopsi örneğinde *BRAF* V600E mutasyonu; vemurafenib¹⁻², NCT01677741
- **Tirozin kinaz inhibitörleri:** İmatinib mesilat³
- TNF-alfa inhibitörleri:infliximab
- Stereotaktik radyocerrahi
- Antiinflamatuvar ajanlar: rofecoxib,trofosfamid
- Antianjiostatik tedavi

1. Haroche J, et al. Blood 2013,121;1495-500.
2. Charles J, et al. J Am Acad Dermatol 2014, 71; 97-9.
3. Janku F, et al. J Clin Oncol 2010, 28; 633-6.

LHH izlem

- Tanı anındaki tutulum ve aktivite;
3-12 ayda bir değerlendirme
(Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, göğüs radyogramı, usg...) 3-5 yıla kadar..

Pulmoner LHH



- 20-40 yaşlarda sık
- Olgularda sigara öyküsü %90-100
- Klonal değildir
- Reaktif bir süreç şeklinde prezente olur.
- Distal bronşiolillerin etrafında hava yolunu destrükte eden lezyonlar
- Tedavi: Sigara mutlaka bırakılmalı ($\pm$ kladribin, steroid,...., akciğer transplantasyonu)

Gebelikte LHH

- Gebelik LHH sürecini nasıl etkiler?
- Plasental enzim vazopressinaz etkisi?
- Sezaryen doğru seçim mi?

....veri gerekli

1. Sharma R, Maplethorpe R, Wilson G: Effect of pregnancy on lung function in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006, 19: 67-8.

2. DiMaggio LA, Lippes HA, Lee RV: Histiocytosis X and pregnancy. Obstet Gynecol. 1995, 85: 806-9.



Teşekkür ederim..