

Langerhanscelhistiocytose: een vanuit klinisch en biologisch oogpunt intrigerende myeloïde aandoening

Langerhans cell histiocytosis: a clinically and biologically intriguing myeloid disorder

dr. A.G.S. van Halteren¹, dr. J.A.M. van Laar² en dr. C. van den Bos³

Samenvatting

Langerhanscelhistiocytose (LCH) is een zeldzame ziekte die zich op alle leeftijden en in allerlei vormen kan presenteren. De ziekte wordt van oudsher gezien als een inflammatoire aandoening, die wordt veroorzaakt door 1 of meerdere ophopingen van afwijkend gedifferentieerde histiocyten, die, net als dendritische cellen, monocyt en macrofagen, behoren tot het mononucleaire fagocytair systeem, wat zijn oorsprong heeft in het myeloïde compartiment van het beenmerg. De voor LCH karakteristieke inflammatoire gebieden worden LCH-laesies genoemd. Recentelijk is er meer duidelijkheid gekomen over de pathogenese van deze weinig bekende ziekte. In dit overzichtsartikel worden de nieuwste etiologische inzichten samengevat. Daarnaast worden de huidige richtlijnen voor diagnose en behandeling van LCH uiteengezet en wordt kort stilgestaan bij recente ontwikkelingen betreffende de toepassing van nieuwe therapeutische mogelijkheden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:174-81)

Summary

Langerhans cell histiocytosis is a rare heterogeneous disease which may present itself at any given age. The disease is historically described as an inflammatory condition, which is caused by an accumulation, at 1 or several locations, of aberrantly differentiated histiocytes, which, like dendritic cells, monocytes and macrophages, are part of the mononuclear phagocyte system. Collectively these cells form the progeny of bone marrow-residing myeloid progenitor cells. The characteristic LCH-associated areas of inflammation are called LCH lesions. More conclusive evidence regarding the pathogenesis of this barely known disease has recently been published. New insights regarding the aetiology of LCH are summarized in this review. In addition, current guidelines for diagnosis and treatment of LCH are discussed, as well as recent developments regarding the application of novel therapeutic agents.

Inleiding

Reeds in 1865 is een casus met congenitale afwijkingen in de schedel en de huid beschreven die, met het huidige arsenaal aan diagnostische mogelijkheden, zeer waarschijnlijk de diagnose Langerhanscelhistiocytose (LCH) zou hebben gekregen.¹ Ook aan later in de tijd gerapporteerde ziektebeelden als de ziekte van Hand-Schüller-

Christian, de ziekte van Abt-Letterer-Siwe en het eosinofiel granuloom bleek dezelfde (bot)afwijking ten grondslag te liggen. In 1953 werd door Lichtenstein de term 'histiocytose X' geïntroduceerd, waarbij de X refereerde aan de onbekende pathogenese. Ook de zich op jonge leeftijd presenterende en veelal spontaan genezende huidlaesies, in 1973 beschreven door

¹universitair docent-immunoloog, Immunologisch Laboratorium, Willem Alexander Kinderziekenhuis, LUMC, ²internist-immunoloog, Klinische Immunologie, afdelingen Interne Geneeskunde en Immunologie, Erasmus MC, ³kinderarts-oncoloog, afdeling Kinderoncologie, Emma Kinderziekenhuis, AMC. Correspondentie graag richten aan mw. dr. A. van Halteren, immunoloog, Immunologisch Laboratorium WAKZ (P3-P), Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 65 02, e-mailadres: a.g.s.van_halteren@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: A.G.S van Halteren, J.A.M. van Laar en C. van den Bos ontvangen regelmatig een financiële bijdrage van Histiocytose Nederland ten behoeve van hun deelname aan het congres van de Histiocyte Society.

Trefwoorden: behandelrichtlijnen, *BRAF*, histiocytair ziekten, kliniek, langerhanscelhistiocytose, pathogenese, somatische mutaties

Keywords: *BRAF*, clinical presentation histiocytic disorders, Langerhans cell histiocytosis, pathogenesis, somatic mutations, treatment guidelines

Hashimoto en Pritzker, zijn een LCH-variant. Na de ontdekking door Nezelof dat Birbeckse granulae bevattende pathologische Langerhanscellen (LC) ten grondslag liggen aan de ziekte, werd in 1983 de term LCH geïntroduceerd.² Recentere genexpressiestudies laten echter zien dat de Langerine (CD207) en CD1a tot expressie brengende aberrante histiocyten (LCH-cellen) een geheel eigen 'signatuur' hebben, die deels overlapt met de genexpressie van zowel epidermale LC als van myeloïde dendritische cellen in het bloed.³

Presentatie van LCH en andere gerelateerde histiocytosen

Ondanks het feit dat de ziekte dus al meer dan een eeuw geleden voor het eerst werd beschreven, is de pathogenese van de ziekte nog steeds niet opgehelderd. Sinds 2010 is bekend dat gefosforyleerde eiwitten (pMEK en pERK), behorend tot de intracellulaire MAPK-signaleringsroute, constitutief tot expressie komen in laesionele LCH-cellen.⁴ Met het beschikbaar komen van geavanceerde moleculair biologische technieken kon definitief de tot nog toe meest voor de hand liggende hypothese, dat LCH een 'reactieve' ziekte is veroorzaakt door een ontspoord immuunsysteem, worden getoetst. In het overgrote deel van de wereldwijd gearchiveerde LCH-laesies zijn inderdaad activerende somatische mutaties aangetoond in genen behorend tot de MAPK-signaleringsroute. Het meest frequent worden de *BRAF*^{V600E}-mutatie en 'hotspot'-mutaties in exon 2 of 3 van het *MAP2K1*-gen gevonden.^{4,5} Daarnaast zijn andere, laagfrequente activerende mutaties beschreven. Een volledig overzicht van de tot nu toe in LCH-laesies aangetoonde somatische mutaties is recentelijk gepubliceerd.⁵ Anno 2016 moet LCH dus worden gezien als een neoplastische aandoening van myeloïde origine met een duidelijke inflammatoire component. Of de ziekte geschaard moet worden onder de maligne aandoeningen staat nog steeds ter discussie.

Het stellen van de diagnose

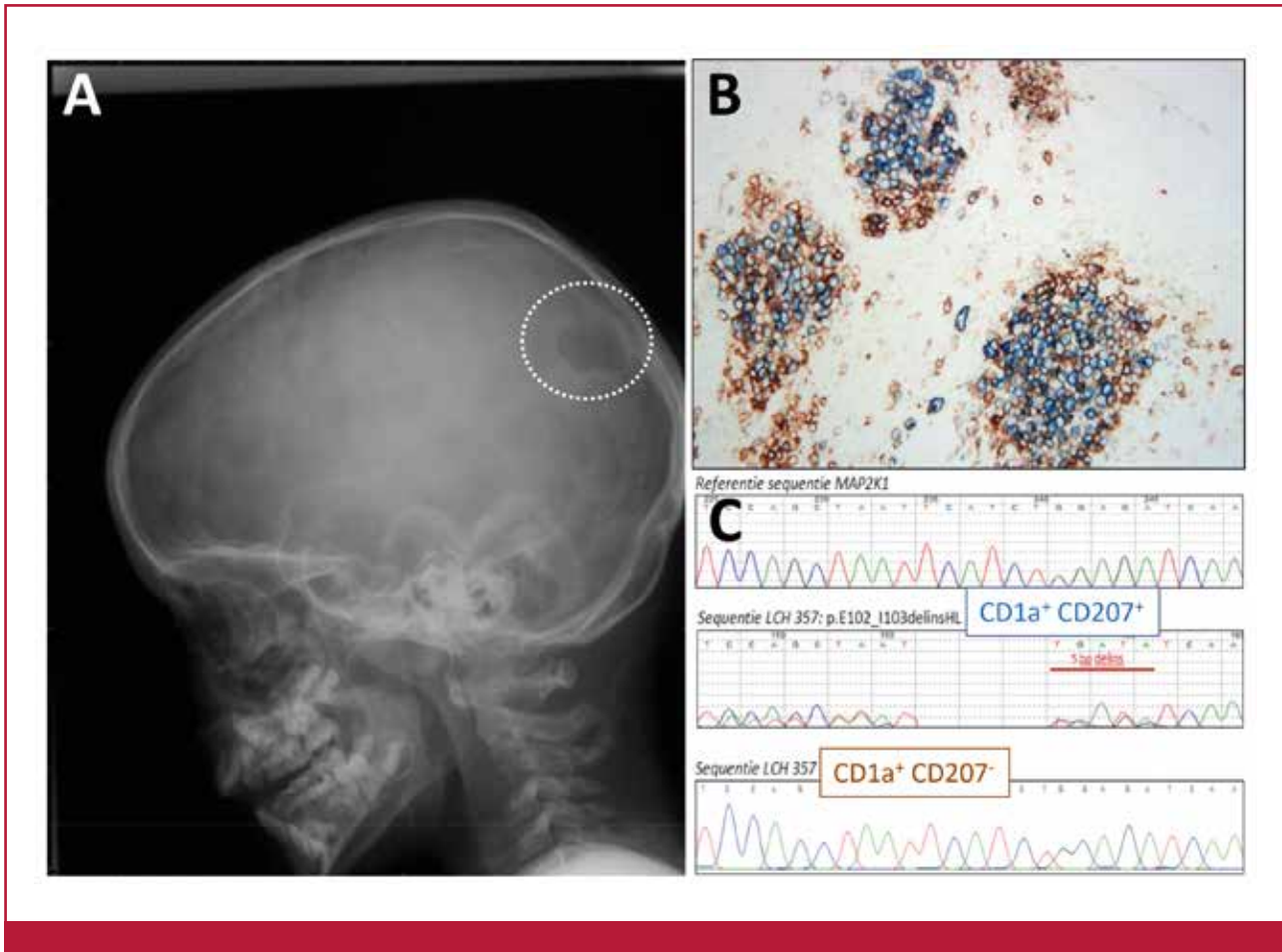
Op de kinderleeftijd is het skelet het vaakst aangedaan, waarbij laesies in de schedel het meest frequent voorkomen. Ook de huid is vaak aangedaan. Diabetes insipidus (DI) wordt bij ongeveer een kwart van de kinderen met LCH gezien en kan al aanwezig zijn bij diagnose. Longen zijn bij kinderen meestal alleen in combinatie met andere organen aangedaan. Het hematopoëtisch systeem (uitval van 1 of meerdere cellijnen), de lever en/of de milt zijn bij minder dan 20% van de pediatrische patiënten aangedaan; dit wordt risico-orgaan-

betrokkenheid (RO+) genoemd, een term die refereert naar het risico op overlijden ten gevolge van de aandoening. Er bestaat bij volwassenen een specifieke en dikwijls geïsoleerde pulmonale lokalisatie, die zeer sterk is geassocieerd met roken. Andere voorkeurslokalisaties bij volwassenen zijn bot, huid, genitaliën en de hypofyse, met als voornaamste uiting DI.

De diagnose LCH kan worden gesteld door middel van histologisch onderzoek op aangedaan weefsel in combinatie met een daarbij passend klinisch beeld (zie *Figuur 1A*). De histologie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van aberrante histiocyten, ofwel LCH-cellen, die ongeveer 15 tot 25 μm groot zijn. Deze cellen hebben een karakteristieke 'koffieboon'-achtige kern en brengen CD1a, CD207 (zie *Figuur 1B*) en veelal S-100 tot expressie.⁶ Ze missen echter de karakteristieke uitlopers (dendrieten) die wel worden gezien bij klassieke LC, zoals aanwezig in de huid en mucosa.⁷ Onderzoek naar de aanwezigheid van eerder genoemde somatische mutaties in genomisch DNA verkregen uit CD1a⁺-verrijkt paraffineweefsel na microdissectie, of uit CD1a⁺-cellen verkregen na digestie en flowcytometrische analyse van vers laesioneel weefsel (zie *Figuur 1C*), is niet strikt noodzakelijk voor het stellen van de diagnose, maar wordt vanuit wetenschappelijk oogpunt door LCH-experts wenselijk geacht.⁸

Epidemiologie en classificatie van LCH

De ziekte treedt per jaar op bij 1:200.000 kinderen.⁹ Er zijn geen betrouwbare prevalentiegegevens bekend van LCH bij volwassenen, maar algemeen wordt verondersteld dat er sprake is van een vergelijkbare incidentie. Opmerkelijk genoeg wordt LCH voornamelijk gezien als een pediatrische aandoening. Net als andere histiocyttaire aandoeningen zoals de (primaire) hemofagocyttaire lymfocytose (HLH), 'Rosai-Dorfman disease' en 'Erdmann Chester disease' (ECD), maar ook het aan de dendritische cel gerelateerde Juvenile Xanthogranuloma (JXG), is LCH een zeldzame en heterogene aandoening. Daarnaast kunnen overlappende klinische beelden worden gezien tussen bijvoorbeeld LCH en HLH bij zowel volwassenen als kinderen; hemofagocytose bij LCH is geassocieerd met een slechtere prognose. Ook zijn, hoewel zeldzaam, mengvormen bestaande uit LCH en ECD alsmede uit LCH en JXG beschreven. De eerstgenoemde categorie patiënten is gemiddeld 43 jaar en krijgt LCH altijd eerder dan ECD. In deze groep is de *BRAF*^{V600E}-genmutatie aantoonbaar in de aangedane weefsels. Deze mutatie lijkt dus een belangrijke rol te spelen in het (gelijktijdig?) ontstaan van beide aandoeningen.



Figuur 1. Klinische, histologische en genetische karakteristieken van Langerhanscelhistiocytose (LCH).

A. Typische presentatie van LCH in de schedel in beeld gebracht met conventionele beeldvorming (X-schedel). Het laesionale gebied is aangegeven met een cirkel.

B. Immunohistochemische aankleuring van een met formaline gefixeerd stukje weefsel afgenomen uit een van LCH verdachte laesie. In dit biopt zijn CD1a⁺ CD207⁻-histiocyten (bruine kleurstof) en CD1a⁺ CD207⁺-histiocyten (donkerblauwe kleurstof) aangekleurd. Beide 'gouden standaard' markers worden (separaat) gebruikt voor het routinematig aantonen van LCH-cellen door een diagnostisch laboratorium. Foto gemaakt door Willemijn T. Quispel, promovendus LUMC.

C. Het door middel van Sanger-sequencing verkregen genetische profiel van vers geïsoleerde CD1a⁺ CD207⁻- en CD1a⁺ CD207⁺-cellen uit een ossale laesie. Het bovenste piekenpatroon vertoont de controle ('wildtype') DNA-sequentie van een stukje van het *MAP2K1*-gen. Daaronder is weergegeven de sequentie van hetzelfde stukje gen aangetoond in DNA geïsoleerd uit flowcytometrisch gezuiverde CD1a⁺ CD207⁻- (middelste profiel) en CD1a⁺ CD207⁺-histiocyten (onderste profiel). In deze laesie zijn alleen de dubbelpositieve histiocyten drager van een somatische mutatie in het *MAP2K1*-gen.

ningen. Voor meer informatie betreffende de recentelijk aangepaste classificatie van histiocyttaire aandoeningen verwijzen wij naar een recente publicatie van J-F. Emile en collega's.¹⁰

Stageringsonderzoek bij vastgestelde LCH

Voor kinderen en volwassenen zijn internationale richtlijnen voor het diagnostetraject ontwikkeld (zie *Tabel 1* op pagina 177).^{11,12} Wanneer de diagnose is gesteld,

dient vervolgens systematisch disseminatieonderzoek te worden verricht om te komen tot een juiste klinische indeling van de aandoening en een daaraan aangepaste therapie. LCH wordt ingedeeld in 'single-system' LCH (SS-LCH) en 'multi-system' LCH (MS-LCH), waarbij voor de laatste vorm wordt aangegeven of zogenoemde risico-organen (lever, milt, hematopoëtisch systeem) wel (RO+) of niet (RO-) zijn betrokken (zie *Tabel 2*, pagina 178). Net zoals bij kinderen zijn er bij volwassenen specifieke klinische fenotypen te herkennen. Verder

Tabel 1. Aanbevolen work-up voor patiënten met verdenking op Langerhanscelhistiocytose (LCH).

Indicatie	Kinderen	Volwassenen
Standaard bij diagnose	Volledig bloedbeeld met differentiatie, BSE, PT, APTT, fibrinogeen, totaaleiwit, albumine, bilirubine, ALAT, ASAT, alkalische fosfatase*, γ GT, creatinine, elektrolyten, ferritine*, urine-osmolariteit en soortelijk gewicht* Echo abdomen, X-thorax, skeletstatus [¶]	Volledig bloedbeeld met differentiatie, BSE, PT, APTT, fibrinogeen, totaaleiwit, albumine, bilirubine, ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, γ GT, creatinine, elektrolyten, CRP, TSH, FT4, urine-osmolariteit en soortelijk gewicht Echo abdomen en schildklier, X-thorax, lage dosis 'whole body'-CT of skeletstatus
RO+ MS-LCH	HLA-typing**	
Uitval van 2 of alle hematopoëtische lijnen, of onverklaarde uitval van 1 lijn	Beenmergaspiraats en beenmergbiopsie om andere oorzaken dan LCH uit te sluiten; evaluatie van kenmerken van macrofagenactivatie en hemofagocytair syndroom; o.a. ferritine, triglyceriden [§]	Beenmergaspiraats en beenmergbiopsie om andere oorzaken dan LCH uit te sluiten; additionele testen zoals ferritine bij zichtbare hemofagocytose
Leverfunctiestoornis	Leverbiopsie als uitslag behandeling kan beïnvloeden, bijvoorbeeld door onderscheid te maken tussen actieve LCH of scleroserende cholangitis; overweeg lever-MRI i.o.m. kinder-MDL-arts [§]	Aanvullende beeldvorming bij afwijkende echografie, leverbiopsie bij zichtbare laesies, ERCP of MRCP bij laboratoriumafwijkingen passend bij cholestase, of verwijde galwegen bij echografie. Primaire biliaire cirrose of primaire scleroserende cholangitis moeten worden uitgesloten
Longbetrokkenheid (abnormale X-thorax of passende kliniek)	CT-longen; indien mogelijk longfunctietest; bij abnormale CT zonder karakteristieke LCH-laesies: BAL of longbiopsie indien BAL niet doorslaggevend is	HR-CT van de longen, longfunctietest, BAL of longbiopsie indien BAL niet doorslaggevend is
Verdenking betrokkenheid craniofaciale botten of maxilla (of mandibula [§])	MRI van het hoofd, CT moet worden overwogen als dit tot betere beeldvorming van de aangedane botten leidt	CT +/- MRI
Verdenking vertebrale laesies	MRI-wervelkolom ter uitsluiting van compressie ruggenmerg, en ter evaluatie wekedelenuitbreiding	CT +/- MRI
Afwijkende neurologische bevindingen of visusafwijkingen	MRI-hersenen	
Endocriene afwijkingen en/of afwijkende beeldvorming hypothalamus/hypofyse	Elektrolyten, urine-osmolariteit en soortelijk gewicht; endocriene evaluatie, waaronder dorstproef en testen hypofyse-voorkwabhormonen MRI-hersenen	Elektrolyten, urine-osmolariteit en soortelijk gewicht; endocriene evaluatie, waaronder dorstproef en testen hypofyse-voorkwabhormonen MRI-hersenen
Loopoor, verdenking op gehoorschade of betrokkenheid mastoïd	Audiogram, MRI-hoofd CT os temporale	Audiogram MRI-hoofd
Onverklaarde chronische diarree, 'failure-to-thrive', aanwijzingen voor malabsorptie	Endoscopie inclusief biopsie	
Lymfadenopathie		Indien gevonden bij echografisch onderzoek of lichamelijk onderzoek excisie van meest toegankelijke klier voor pathologisch onderzoek, aanvullende CT-scan of PET-CT
Laesies in huid, orale of genitale mucosa		Biopsie

* Volgens LCH-IV-protocol, niet volgens ref 11.

¶ De LCH-IV-studie documenteert afwijkingen of botscan of PET-CT, deze worden voor stratificatie alleen gebruikt wanneer ook aantoonbaar op conventionele beeldvorming of MRI.

** Bij kinderen adviseert de Protocolcommissie LCH van de SKION eerst behandeling met tweedelijnschemotherapie volgens LCH-IV-protocol (2-CdA en ARA-C) voor het overwegen van een allogene stamceltransplantatie (zie ook ref 16).

§ Volgens ref 11.

Tabel 2. Klinische indeling van Langerhanscelhistiocytose (LCH).

Ziektecategorie	Aangedane orgaansystemen
'Single-system' LCH	Er is 1 orgaan of orgaansysteem aangedaan <ul style="list-style-type: none"> • unifocaal bot of multifocaal bot* • huid • lymfeklier[§] • longen • centraal zenuwstelsel • andere: schildklier, thymus
'Multi-system' LCH	Er zijn 2 of meer organen of orgaansystemen aangedaan, met of zonder de risico-organen, te weten: milt, lever, hematopoëtisch systeem

* Bij botlaesies worden ook de centraal-zenuwstelsel (CZS)-risicolaesies onderscheiden. Bij deze laesies wordt een verhoogd risico verondersteld op het ontstaan van permanente CZS-gevolgen zoals diabetes insipidus (DI) en neurodegeneratieve LCH. Het betreft hier botlaesies van de craniofaciale botten (met of zonder intracraniale wekedelenuitbreiding).

[§] Drainerende lymfeklieren van een andere LCH-laesie in huid of bot worden niet als apart aangedaan orgaansysteem beschouwd.

aanvullend onderzoek kan worden verricht op basis van persoonlijke voorkeur of in het kader van wetenschappelijk onderzoek.^{8,11,12}

Behandeling van LCH

LCH-behandeling op de kinderleeftijd is afhankelijk van zowel het aangedane orgaan, de locatie daarvan en disseminatie van de aandoening bij diagnose. Bij SS-LCH kan het beleid variëren: afwachtend na de afname van een biopt (huid of mono-ostotische laesies), lokale steroidencrème bij huid-LCH, intra-laesionale steroiden (mono-ostotische laesies) en indomethacine, bisfosfonaten of lage dosis systemische chemotherapie bij multifocale bot-LCH en bij zogenoemde CZS-risicolaesies (zie *Tabel 2*).¹³ Voor kinderen met MS-LCH is systemische behandeling geïndiceerd. Op dit moment wordt voor de eerstelijnsbehandeling nog steeds gebruikgemaakt van prednison en vinblastine.¹⁴ Internationale studies hebben aangetoond dat het geven van een tweede initiële kuur bij RO+ MS-LCH en het vroeg overgaan tot een tweedelijnsbehandeling wanneer de ziekte niet reageert, tot een duidelijke verminderde mortaliteit leidt.¹⁵ Voor patiënten met RO- MS-LCH is aangetoond dat een langere onderhoudsduur leidt tot een significante afname in het aantal reactivaties.¹⁵ Bij de tweedelijnsbehandeling worden ARA-C, 2-CdA en clofarabine gebruikt.¹⁶⁻¹⁹ Allogene beenmergtransplantatie is een mogelijkheid voor patiënten die niet

reageren op tweedelijns therapie.²⁰ In Nederland vindt de behandeling van kinderen plaats binnen SKION (Stichting Kinderoncologie Nederland)-verband, waarbij wordt geprobeerd zo veel mogelijk patiënten te includeren in de internationale LCH-IV-studie (EUDraCT 2011-001699-20) die vanuit de Histiocyte Society is opgezet.

Tot 2013 bestonden er geen internationale richtlijnen voor de behandeling en evaluatie van volwassen patiënten met LCH. In dat jaar verscheen een consensusartikel geschreven door een internationaal gezelschap van specialisten op het gebied van de histiocytaire ziekten.¹² Aan de huidige vormen van therapie voor volwassenen ligt de nodige pediatrie ervaring, voortgekomen uit een aantal internationale studies, ten grondslag.^{15,21} Er zijn geen grote verschillen tussen de principes van behandeling van kinderen en volwassenen. Alleen de behandeling voor geïsoleerde pulmonale LCH (stoppen met roken) is wezenlijk verschillend met die van de andere vormen van LCH (MS-LCH, SS-LCH met of zonder 'special sites'). Hierbij moet worden opgemerkt dat bij een kleine minderheid van deze patiënten aanvullende therapie (glucocorticoïden) nodig is. Een internationale studie naar de behandeling voor volwassenen is vroegtijdig beëindigd door verschil in inzicht in de mogelijke toxiciteit van vinblastine. In het algemeen wordt gedacht dat LCH bij volwassenen minder fulminant verloopt dan bij kinderen. Vanwege de grote

Tabel 3. Follow-upschema na behandeling voor Langerhanscelhistiocytose (LCH).

LCH-vorm	Onderzoek bij volwassenen	Frequentie	Onderzoek bij kinderen	Frequentie
Algemeen	Anamnese: Polydipsie, -urie, hoesten, dyspneu, verandering huid, neurologische symptomen	Ieder bezoek	Anamnese en LO Polydipsie, -urie, neurologische symptomen Lengte, gewicht, puberteitsstadia	1 ^e jaar na einde therapie: iedere 3 maanden 2 ^e -5 ^e jaar na einde therapie: iedere 6 maanden Iedere 6 maanden
Algemeen aanvullend onderzoek	Bloed- en urine-onderzoek*, ochtendurine osmol, sediment	Einde behandeling 1 ^e en 2 ^e jaar na einde therapie: iedere 6 maanden, daarna jaarlijks tot minimaal 5 jaar na einde therapie	Volledig bloedbeeld** [^] Leverfuncties [^] Echo abdomen [§]	1 ^e jaar na einde therapie: iedere 3 maanden, daarna jaarlijks 1 ^e jaar na einde therapie: iedere 3 maanden, daarna per 6 maanden 1 ^e jaar na einde therapie: iedere 6 maanden 2 ^e -5 ^e jaar na einde therapie: jaarlijks
Algemeen	X-thorax	Jaarlijks (minimaal 3 jaar)	-	-
Algemeen	TSH/ FT4	Jaarlijks (tot einde follow-up)	-	-
LCH wervelkolom			Ontwikkelen van scoliose in de gaten houden, extra aandacht tijdens groeisput	
LCH oor, os temporale			Gehoорonderzoek	Einde therapie en bij start school; daarnaast op indicatie
LCH hypothalamus - hypofyse	MRI-schedel Endocriene hypofyse-asfunctietesten	Op individuele basis Op klinische indicatie, anamnese en LO jaarlijks tot minimaal 20 jaar na diagnose	MRI-schedel Endocriene functietesten op indicatie	Na 1, 2, 4, 7 en 10 jaar

* Hb, leukocyten en differentiatie, trombocyten, totaaleiwit, albumine, bilirubine, ALAT, ASAT, AF, GGT, creatinine, natrium, kalium, calcium, fosfaat, CRP, BSE, INR/PT, fibrinogeen.

** Hb, leukocyten en differentiatie, trombocyten, albumine, bilirubine, ALAT, ASAT, AF, GGT.

§ Alleen als lever is aangedaan geweest in ziekteproces.

^ Volgens referentie 11.

zeldzaamheid en diversiteit van kliniek wordt vanuit de richtlijnen geadviseerd om bij iedere nieuwe patiënt met LCH in de differentiaaldiagnose een LCH-expert te raadplegen. Daarnaast is sinds kort een web-based internationale registratie (<http://extgir01.elisabethinen.or.at/cancercenter>) beschikbaar voor vrijwillige registratie van volwassenen met LCH na aanmelding bij hoofdonderzoeker dr. M. Girschikofsky.

'Targeted therapy' bij therapie-ongevoelige LCH

In een studie bij geselecteerde volwassenen met aan LCH verwante ECD werden 8 patiënten met refractaire ziekte en bewezen *BRAF*^{V600E}-genmutatie behandeld met de BRAF-remmer vemurafenib. Vier van deze patiënten hadden ook LCH, en zowel de manifestaties van ECD als van LCH vertoonden een respons op de gegeven

therapie.²² Individuele casuïstiek van het gebruik van vemurafenib bij LCH is gerapporteerd. Er loopt momenteel een fase 1/2- studie bij kinderen met dabrafenib, waarin ook LCH-patiënten kunnen worden geïncludeerd (NCT01677741). Er zijn voor LCH-patiënten nog geen lopende studies met MEK-remmers als trametinib. Voor patiënten met LCH moet een aantal belangrijke vragen in dit kader nog wel worden beantwoord, zoals: wat zijn de indicaties voor het starten van dit soort behandelingen, wat is de juiste duur van de behandeling, en zou het wellicht niet beter zijn om gebruik te maken van combinaties van deze nieuwe generatie farmacologische remmers met de meer klassiek toegepaste middelen zoals hierboven omschreven?²³

Beoordelen van het effect van de ingestelde behandeling en richtlijnen voor follow-up

Door de Histiocyte Society zijn criteria opgesteld die nog steeds worden gebruikt om de respons op de behandeling vast te stellen.²⁴ Hierbij wordt rekening gehouden met de sterk verschillende presentatie van LCH en alle organen die kunnen zijn aangedaan. Deze criteria zijn bruikbaar gebleken voor zowel prospectieve studies, als voor de dagelijkse klinische praktijk. De evaluatie van met name ossale laesies is echter veelal niet eenvoudig, als ook het vaststellen van de respons op therapie bij RO+ MS-LCH.²⁵ Er is en wordt daarom nog steeds onderzoek gedaan naar aanvullende manieren om respons op therapie vast te stellen. Zo wordt de bruikbaarheid van de in Frankrijk ontwikkelde 'ziekt-score' op dit moment getest in de LCH-IV-studie. De rol van PET-CT, 'total body'-MRI enzovoort is ook nog niet definitief bepaald.^{8,25}

Een van de problemen bij volwassenen is dat LCH langzaam progressief kan ontwikkelen in verschillende orgaansystemen. Dit zorgt voor een versnippering van de medische aandacht en wellicht onvoldoende stadiëring en follow-up. De klinische evaluatie van volwassenen verschilt niet met die van bij kinderen, maar roken, endocrinologische stoornissen (met name DD), auto-immuunziekten en het bestaan van 'special sites'-laesies verdienen ook in deze groep extra aandacht. Het wordt aanbevolen om voor iedere patiënt na 2-3 maanden een herstagering uit te voeren en de follow-up te verrichten volgens bijgaand schema (zie *Tabel 3*). Bij een bevestigde reactivatie dient een volledige work-up te worden uitgevoerd. Mogelijk dat in de toekomst bepalingen van gemuteerde DNA-sequenties in het plasma of de urine van patiënten een rol kunnen gaan

spelen. Enkele recente studies hebben aangetoond dat gemuteerd DNA hierin kan worden aangetoond, zoals gerapporteerd voor de *BRAF*^{V600E}- en *ARAF*^{F51214A}-mutaties.²⁶ Vanwege de grote kans op LCH-reativatie en het ontstaan van chronische symptomen, ook na behandeling met chemotherapie, wordt internationaal geadviseerd alle patiënten ongeacht leeftijd bij presentatie langdurig na behandeling te blijven volgen. Kinderen met LCH die behandeld zijn met chemotherapie worden, wanneer ze de leeftijd van 18 jaar bereiken, conform de richtlijn 'Follow-up na kinderkanker' (www.skion.nl en www.nvk.nl) vervolgd via de transitiepolikliniek. Hierbij dienen ook controles te worden uitgevoerd volgens de geldende richtlijnen (zie *Tabel 3*). In deze 'in transitie'-setting zullen patiënten tezamen met hun ouders en kinderarts bij het eerste consult verschijnen. Er zijn nog geen landelijk vastgestelde richtlijnen voor de follow-up van minder uitgebreide vormen van LCH.

Conclusie

Op basis van de unieke identiteit van LCH-cellen, die zowel morfologisch als genetisch nogal afwijken van klassieke LC, ligt het voor de hand dat het internationale LCH-onderzoeksveld zich op dit moment richt op het analyseren van bloed- en beenmergmonsters om de beoogde voorlopercellen van de aberrante LCH-cellen in bot en andere weefsels op te sporen. De hoge frequentie (50-60%) en de gemakkelijke detectie van de *BRAF*^{V600E}-mutatie vormen een toegankelijke weg om de herkomst van LCH-cellen te traceren. Ook de invloed van de veelvuldig in routine pathologieverslagen beschreven 'inflammatoire component' op het ontstaan van LCH-laesies is nog onduidelijk. Met het oog op de ontwikkeling van minder belastende vormen van therapie, naast de conventionele chemotherapie, moet vooral de rol van de veelal in LCH-laesies aantoonbare T-cellen in relatie tot het klinische beloop van LCH worden uitgezocht. Hoewel de volledige ontrafeling van de pathogenese van LCH nog veel onderzoek zal vergen, zou het, desalniettemin, op basis van de nog vele resterende vragen wellicht gerechtvaardigd zijn om de term 'histiocytose X' te herintroduceren.²

Referenties

1. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116(1):3-9.
2. Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol* 2015; 169(1):3-13.
3. Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I, et al. Notch is active in Langerhans

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Aangezien Langerhanscelhistiocytose (LCH) zich kan presenteren als een onschuldige aandoening, is histopathologische evaluatie van een weefselbiopt de enige manier om de ziekte adequaat te diagnosticeren.**
- 2. Bij de work-up van patiënten met verdenking op LCH moet ervan worden uitgegaan dat er sprake kan zijn van een systeemziekte en dient de diagnostiek hierop gericht te zijn.**
- 3. Bij alle patiënten met LCH zijn zowel een multidisciplinaire benadering als langdurige follow-up noodzakelijk.**
- 4. De basis van de behandeling van patiënten met LCH die zich presenteert op meerdere lokalisaties bestaat uit een combinatie van chemo- en immuunsuppressieve therapie.**

cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood* 2012;120(26):5199-208.

4. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919-23.

5. Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(5):839-51.

6. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(5):799-823.

7. Egeler RM, Van Halteren AG, Hogendoorn PC, et al. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev* 2010;234(1):213-32.

8. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126(1):26-35.

9. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):71-5.

10. Emile JF, Abia O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672-81.

11. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175-84.

12. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:72.

13. Abia O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015(1):565-70.

14. Beier FR, Thatcher LG, Lahey ME. Treatment for reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate: preliminary report. *J Pediatr* 1963;63:1087-92.

15. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121(25):5006-14.

16. Donadieu J, Bernard F, Van Noesel M, et al. Cladribine and cytarabine in

refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood* 2015;126(12):1415-23.

17. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(7):1271-6.

18. Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3):479-87.

19. Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, et al. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(5):703-6.

20. Caselli D, Arico M. The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl 2):S8-13.

21. Ladisch S, Gardner H, Arico M, et al. LCH-I: a randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 1994;23(2):107-10.

22. 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(9):1495-500.

23. Arico M. Langerhans cell histiocytosis in children: from the bench to bedside for an updated therapy. *Br J Haematol* 2016;173(5):663-70.

24. Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multi-system Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138(5):728-34.

25. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(9):1309-22.

26. Kobayashi M, Tojo A. The BRAF-V600E mutation in circulating cell-free DNA is a promising biomarker of high-risk adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;124(16):2610-1.

Ontvangen 31 maart 2016, geaccepteerd 27 mei 2016.