

BOLESTI HISTIOCITNIH STANICA

SRDANA ČULIĆ

Histiocitoze su bolesti različitog biološkog ponašanja, a karakterizira ih infiltracija tkiva ili organa histiocitnim stanicama u lokaliziranom ili diseminiranom obliku. Mogu biti samoograničavajuće ili diseminirane. Dva najčešća oblika bolesti u dječjoj dobi su histiocitoza Langerhansovih stanica (LCH) i hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH). LCH karakterizira monoklonalna proliferacija Langerhansovih stanica (LC) koja može infiltrirati kožu, kosti, limfne čvorove, koštano srž, jetru, slezenu i pluća. Može se spontano povući ili se može proširiti u vitalne organe. CD1a glikoprotein, S100 protein i Birbeckove granule su specifični testovi za LCH. BRAF V600E mutacija je značajni biomarker u prognozi relapsa bolesti, korelira s visoko rizičnom LCH i povećanom rezistencijom na prvu liniju liječenja. LCH se može pojaviti u djece bilo koje životne dobi, a češća je u dječaka nego u djevojčica. Možemo je podijeliti na jednosustavnu LCH koja pogađa samo jedan sustav kao što su koža i kosti ili multisustavnu kada zahvati više od jednog sustava ili organa. Liječi se protokolom LCH IV. HLH se manifestira dvama različitim stanjima: familijarnom fagocitnom limfohistiocitozom (FLH) kao primarnom HLH i infekcijom pridruženi hemofagocitni sindrom (IAHS) ili hemofagocitni sindrom udružen s malignosti (MAHS) kao sekundarna HLH. Liječi se protokolom HLH-2004.

Deskriptori: HISTIOCITOZA, HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH STANICA, HEMOFAGOCITNA LIMFOHISTIOCITOZA

Uvod

Bolesti histiocitnih stanica karakterizira značajno umnožavanje i nakupljanje stanica monocitno-makrofagnog sustava s lokaliziranom ili diseminiranom infiltracijom tkiva ili organa. To su bolesti različitog biološkog ponašanja od samolimitirajućih formi do letalnih oblika bolesti (1). Histiocitima nazivamo dvije grupe imunoloških stanica nastale iz monocitno/makrofagne linije i Langerhans/dendritične stanične linije (engl. Langerhans cells - LC), (engl. Dendritic cells - DC). Makrofazi obrađuju antigen, a DC predočuju antigen limfocitima T. Nastaju u koštanoj srži i poprimaju svoj karakteristični fenotip pod utjecajem različitih citokina kao što su: čimbenik stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. Granulocyte Macrophage Colony Stimulation Factor - GM-CSF), čimbenik tumorske nekroze (engl. Tumor Necrosis Factor - TNF) - α , interleukin (IL) - 3 i

IL - 4. Mogu se dokazati imunohistokemijskim metodama i CD biljezima.

Makrofazi potječu iz koštane srži u kojoj prolaze sve faze sazrijevanja, a potječu iz zajedničkog prekursora granulocita. Tu spadaju krvni monociti i sve vrste tkivnih makrofaga kao što su npr. mikroglijalne stanice, alveolarni i pleuralni makrofazi te ostali tkivni makrofazi. Morfologija im je heterogena i ovisi o tkivu u kojem se nalaze.

DC su porijeklom iz koštane srži, potječu primarni imunogeni odgovor organizma, pomažu nastanak imunogene tolerancije i predočuju antigen limfocitima T. U ove stanice spadaju intersticijske DC i epidermalne DC (Langerhansove stanice), potječu iz zajedničkog mijeloidnog prekursora i diferenciraju se pod utjecajem čimbenika stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor - GM-CSF). Makrofazi i dendritične stanice u svojoj funkciji se preklapaju (2).

Ove bolesti klasificiramo na osnovu histopatoloških i citoloških karakteristi-

ka stanica nađenih u osnovnim lezijama. Dvije najčešće bolesti histiocita su histiocitoza Langerhansovih stanica (engl. Langerhans cell histiocytosis - LCH) i hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH). Jedna od najjednostavnijih podjela je podjela na dvije grupe: LCH i non-LCH u koju spadaju juvenilni xantogranulom, Erdheim-Chesterova bolest i bolest Rosai-Dorfman. Najčešće su LCH i juvenilni xantogranulom. Svjetska zdravstvena organizacija dijeli bolesti histiocita u tri grupe:

- Vezane uz makrofage/histiocite
 - Histiocitini sarkom (lokaliziran)
 - Maligna histiocitoza (generalizirana)
- Vezane uz DC
 - Histiocitoza Langerhansovih stanica
 - Sarkom Langerhansovih stanica
 - Sarkom interdigitalnih DC
 - Sarkom folikularnih DC

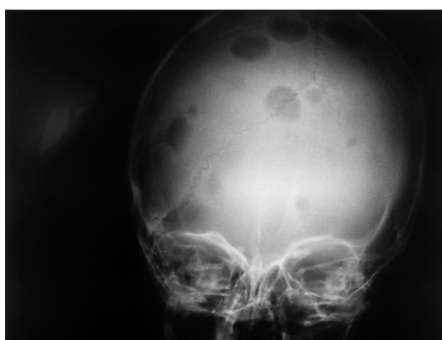
Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Srdana Čulić
21000 Split, Omiška 8
E-mail: srdjana.culic.sc@gmail.com

Ostala proliferativna stanja

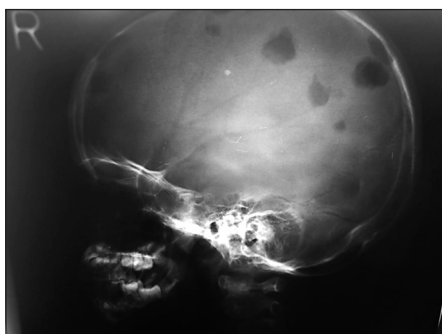
- Hemofagocitni sindromi (primarni/sekundarni)
- Rosai-Dorfmanova bolest (sinus histiocitoza s masivnom limfadenopatijom)
- Solitarni histiocitom
- Multicentrična retikulo-histiocitoza
- Juvenilni ksantogranulom



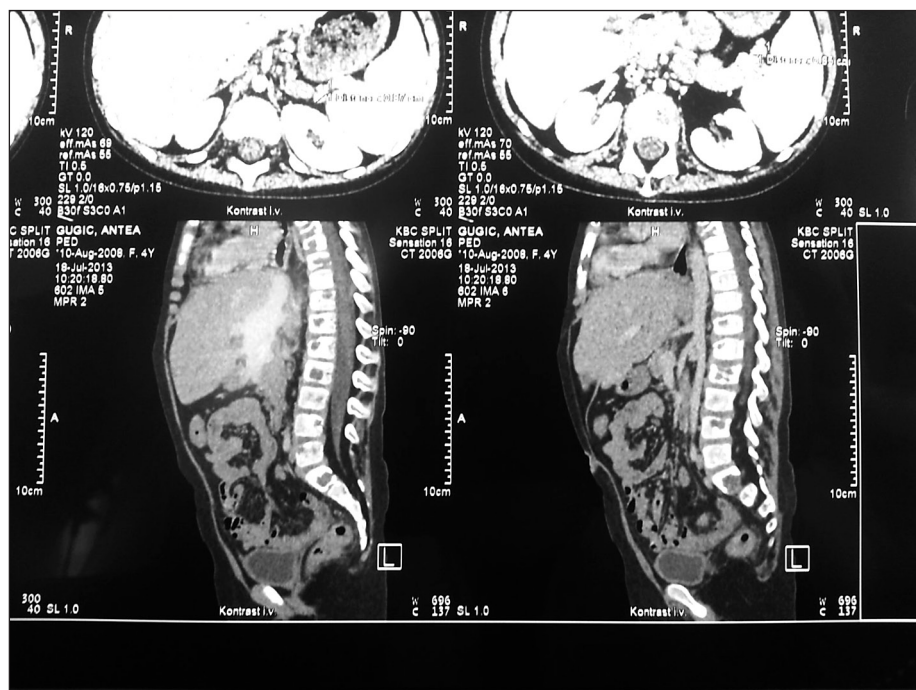
Slika 1.
Kožna manifestacija LCH s infiltracijom jetre i slezene



Slika 2.
Infiltracija kostiju lubanje kod LCH



Slika 3.
Infiltracija kostiju lubanje kod LCH



Slika 4.
Infiltracija kralježaka kod LCH

Emile i suradnici su objavili revidiranu klasifikaciju histiocitoza i neoplazmi makrofagno dendritične stanične linije baziranoj na histologiji, fenotipu, molekularnim promjenama i kliničkim i slikovnim karakteristikama. Tako su histiocitoze podijelili u 5 grupa: 1.) povezane s LC, 2.) kožne i sluzničke forme, 3.) maligne histiocitoze, 4.) bolest Rosai-Dorfman, 5.) hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) i sindrom aktivacije makrofaga (engl. Macrophage Activation Syndrome - MAS) (3).

Najnovija saznanja važna u razumijevanju histiocitnih bolesti objavili su Favara i suradnici. Studije molekularne klonalnosti pokazale su da je LCH monoklonalna bolest različitog biološkog ponašanja, a Rosai-Dorfmanova bolest je poliklonalna. Otkrivena je iznimno rijetka leukemija fenotipa DC, a lezije s nakupljanjem različitih tipova DC u nekim limfomima i tumorima pluća imaju različite karakteristike od onih nađenih u LCH lezijama (2).

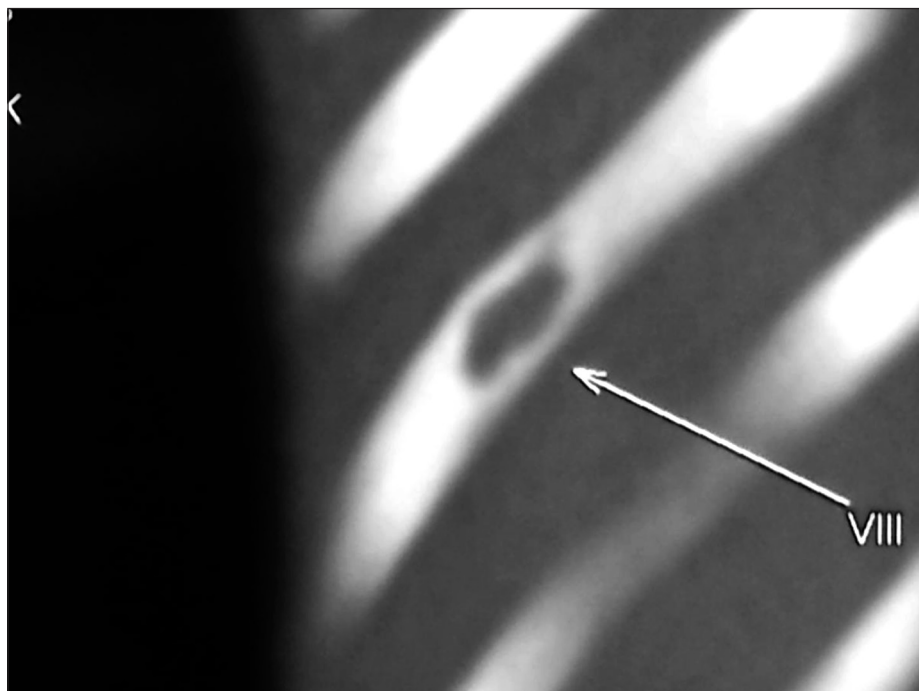
Neki oblici histiocitoze pokazuju BRAFv600E mutaciju koja se pojavljuje u 55% slučajeva LCH, a u Erdheim-Chesterovoj bolesti u 100% slučajeva dok se u juvenilnom xantogranulomu i bolesti

Rosai Dorfman ne može naći. Dokazivanje ove mutacije može biti diferencijalno dijagnostički korisno, a ako se dokaže ova mutacija treba u pojedinim slučajevima razmotriti primjenu BRAF inhibitora u liječenju bolesnika (4, 5). Ovaj molekularni biomarker može biti koristan u praćenju odgovora na primijenjenu terapiju (6).

Histiocitoza Langerhansovih stanica

Najčešća od svih histiocitoza je LCH. Karakterizira je monoklonalna proliferacija i akumulacija CD1a pozitivnih histiocita, stanica sličnih LC koje se primarno nalaze u epidermisu, orobukalnom i vaginalnom epitelu. LC su najvažnije stanice u imunološkom odgovoru kože, a među epidermalnim stanicama ima ih oko 1%-2%. LC su nezrele DC epidermisa i epitela i igraju primarnu ulogu u hvatanju antigena. Migriraju u sekundarno limfoidno tkivo gdje potiču specifičan imunostni odgovor (7). Imaju jedinstvenu mogućnost migracije što je važno u induciranju i održavanju imunite kože.

Specifično obilježje stanica koje nalazimo u LCH su Birbeckove granule



Slika 5.
Infiltracija rebra kod LCH

vidljive pod elektronskim mikroskopom uz koekspresiju S-100 neuroproteina i CD1a antigena. U lezijama možemo dokazati od 2%-69% Birbeckovih granula (8). LCH se može manifestirati kao solitarna koštana lezija ili diseminirana

bolest koja zahvaća vitalne organe i ima visoku smrtnost ili kao intermedijalna forma koju karakterizira infiltracija u kostima, koži i mukoznim membranama (Slika 1).

Infiltracija kosti može nastati na više različitih mjesta. Najčešće su infiltrirane kosti lubanje, femur, tibija, skapula, čeljust, humerus, kralješci i rebra (Slika 2, 3, 4 i 5). Intermedijalne forme mogu biti praćene disfunkcijom različitih organa ili dijabetes insipidusom ili kroničnom indolentnom bolesti.

Kožni infiltrati izgledaju kao papule i možemo ih naći u 80% oboljelih, dok se multiorganska bolest može manifestirati povećanjem jetre, slezene i limfnih čvorova, a ponekad i infiltracijom pluća što je svakako teška komplikacija bolesti (Slika 6 i 7).

Bolest može u 18% slučajeva infiltrirati i koštanu srž sa posljedičnom pancitopenijom. Probavni sustav je rijetko zahvaćen, vide se ulceracije i edematozne promjene kolona, a PHD biopsta kolona pokazuje infiltraciju CD1 pozitivnim histiocitima. Pojava poliurije i polidipsije ukazuje na nastanak dijabetes insipidusa pa dijete dnevno može popiti 6-8 litara tekućine. Ako su zahvaćene kosti lubanje i pojavi se dijabetes insipidus možemo posumnjati na LCH. U nastanku ove bolesti sudjeluju i IL-6, IL-2, IL-1 IL-8 koji su dokazani u lezijama. Bolest može biti i kongenitalna (9).

Klinička klasifikacija LCH:

- Unifokalna je eozinofilni granulom, sporo progredirajuća bolest s proliferacijom LC u kostima, koži ili plućima.
- Multifokalna jednosustavna najčešća u djece uz temperaturu i koštane lezije (kranijum, temporalna kost) u 50% slučajeva zahvaća hipofizu rezultirajući dijabetes insipidusom.
- Multifokalna multisustavna brzo progredira u brojnim tkivima i organima, najčešća je u djece mlađe od dvije godine života, loše je prognoze te usprkos agresivnoj kemoterapiji dvogodišnje preživljenje je samo 48%.

Dijagnozu postavljamo patohistološkom analizom lezije u kojoj možemo naći nakupljanja patoloških LC koje su pozitivne na S-100 neuroprotein i CD 1a antigen, a elektronskim mikroskopom dokazujemo Birbeckove granule (Slika 8).



Slika 6.
Infiltracija i uvećanje jetre i slezene



Slika 7.
Enormno uvećanje slezene

U prognozi bolesti važno je dokazati zahvaćenost rizičnih organa. Visoko rizični organi su jetra, slezena, hematopoetski sustav, a nisko rizični organi su kosti, koža, probavni sustav, pluća, genitalna mukoza, limfni čvorovi, hipotala-

mičko pituitarna regija i nervni sustav. BRAF mutacija korelira sa zahvaćenošću visokorizičnih organa povećavajući rezistenciju na prvu liniju liječenja (10).

Liječenje je kompleksno i provodi se prema međunarodno priznatim pro-

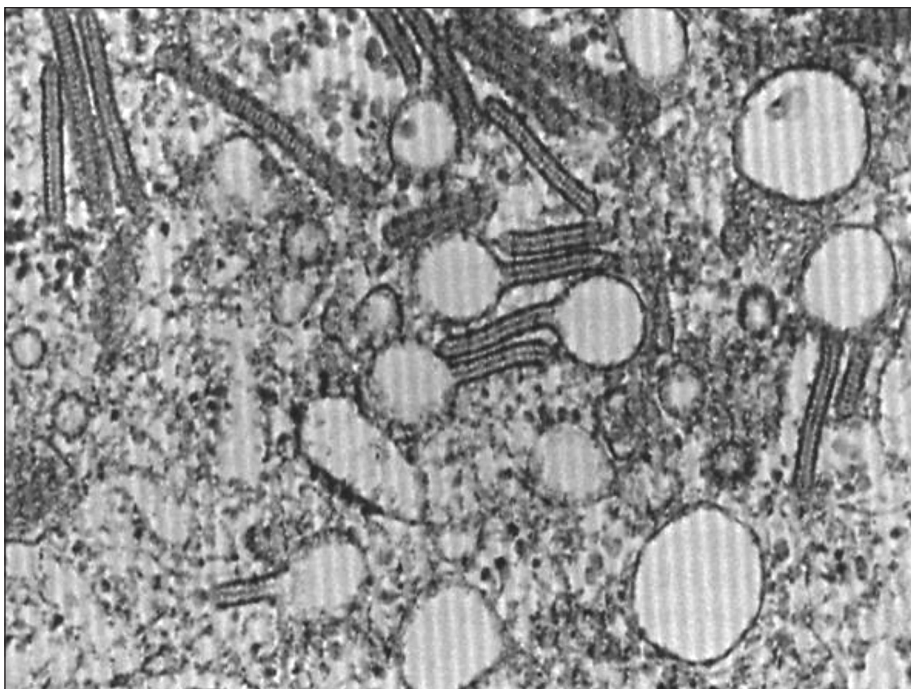
tokolima polikemoterapijom, kortikosteroidima i interferonom ili transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (TKMS), ovisno o proširenosti bolesti (11). Posljednji službeni standardizirani protokol liječenja LCH IV objavilo je Internacionalno udruženja za histiocitozu. Takav protokol liječenja sastavlja grupa svjetski priznatih eksperata koji se bave bolestima histiocita. Prognoza ovisi o dobi, zahvaćenosti organa, diseminaciji bolesti i odgovoru na terapiju. Multisistemska bolest razvija 60% bolesnika mlađih od tri godine života i 50% ih preživi. Značajno lošiju prognozu imaju dojenčad kao i djeca sa multisistemskom bolesti.

Erdheim-Chesterova bolest

Erdheim-Chester je rijetka bolest koja se uglavnom pojavljuje u odraslih osoba, a do sada je u svijetu opisano oko 500 slučajeva. Neki je nazivaju i histiocitoza ne-Langerhansovih stanica. Kao kod svih histiocitoza i u ovoj bolesti nastaje nakupljanje histiocita ili tkivnih makrofaga. Nastaje infiltracija koštane srži histiocitima i limfocitima te generalizirana skleroza dugih kostiju. Može zahvatiti bubreg, kožu, mozak i pluća, rijetko retroorbitalno tkivo i srce. Karakterizirana je bolovima u kostima, egzoftalmusom, neurološkim ispadima, dispnejom, hipopituitarizmom, zatajenjem jetre i bubrega. Za razliku od LCH S-100 protein, CD1a i Birbeckove granule u stanicama su negativni. Mortalitet je visok. Polovina ovih bolesnika ima točkaste mutacije BRAF gena (12, 13). CNS infiltracija je važan prognostički čimbenik u smislu loše prognoze. U početnoj fazi liječenja najbolje rezultate pokazala je primjena interferona alfa (IFN- α) (14).

Rosai-Dorfmanova bolest

Rijetka proliferativna bolest histiocita koja najčešće zahvaća limfne čvorove na vratu, uočljiva kao bilateralna simetrična bezbolna limfadenopatija. Može nastati i ektranodalno u kostima ili u koži. Dijagnozu često postavljaju radiolozi i patolozi (15, 16). Za razliku od LCH koja je klonalna bolest Rosai-Dorfmanova bolest je poliklonalna (17).



Slika 8.
Birbeckove granule

Bolest je uglavnom samolimitirajuća i spontano se povlači, a u slučaju perzistiranja i kompresije vitalnih organa primjenjuje se kirurška terapija, kortikosteroidi i u težim slučajevima kemoterapija (18, 19). Publicirali smo i opisali slučaj dječaka s masivnom cervikalnom limfadenopatijom koji je odlično reagirao na kortikosteroidnu terapiju (20).

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Nastaje zbog nekontrolirane intenzivne aktivacije antigen prezentirajućih stanica (APS), makrofaga, histiocita i citotoksičnih limfocita T (CTL). Nastaje ekotopična migracija limfocita T. Bolesnici ne mogu kontrolirati hiperinflamatorni odgovor. Ako se ne liječi uzrokuje smrt bolesnika, a prevalencija HLH je 1.2 na 1.000.000 djece mlađe od 15 godina života (21). HLH obuhvaća dva različita stanja koja je ponekad teško razlikovati, a to su:

- Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza (FHL) koja je primarna HLH vezana uz genetski defekt.
- Sekundarni hemofagocitni sindrom (sekundarna HLH, sHLH) vezan uz infekcije, maligne ili reumatske bolesti.

Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza FHL

To je primarna HLH, familijarna bolest vezana uz poznati genetski defekt. Obzirom da je aktivnost NK stanica ili citotoksičnih limfocita T oštećena smatra se da je to bolest funkcije limfocita T (22). Definiramo je pomoću 8 kliničkih i laboratorijskih kriterija (5/8 kriterija), od toga najmanje 5 treba biti zadovoljeno. To su:

- Klinički: temperatura, splenomegalija.
- Laboratorijski: citopenija = ili > od dvije stanične linije hemoglobin <90 g/l (<4 tjedna <120 g/l trombociti <100×10⁹/l, neutrofili <1×10⁹/l; hipertrigliceridemia i/ili hipofibrinogenemija (trigliceridi na tašte = >3 mmol/l, fibrinogen <1,5 g), feritin

>500 lg/l; sCD25 (solubilni IL-2 receptor) >2400 U/ml; smanjena ili odsutna aktivnost NK-stanica.

- Histopatološki: hemofagocitoza u koštanoj srži, likvoru ili limfnim čvorovima, bez znakova malignosti.

Pomoćni su cerebralni simptomi sa srednjom pleocitozom i/ili povišenim proteinima, transaminazama, bilirubinom i LDH. FHL može biti dijagnosticirana i klasificirana na temelju citotoksičnosti limfocita T, aktivnosti degranulacije i genetskom analizom. FHL dijelimo u 5 genetskih podtipova (23). Mutacije koje nalazimo su:

- HPLH1 (FHL1)
- PRF1-perforin (FHL2)
- UNC13D (Munc13-4) mutacija (FHL3)
- STX 11 (Syntaxin 11) (FHL4)
- STXBP2 (Syntaxin binding protein 2)/UNC18-2, (FHL5)

Pojavljuje se obično u ranoj dojenačkoj dobi, a 50% do 80% su prva tri genska defekta. Značajan broj nema poznati genetski defekt. U liječenju se primjenjuje protokol HLH 2004. Primjenom kemoimunoterapije i TKMS značajno je bolja prognoza bolesti, prevenirajući relaps i progresiju bolesti u središnji živčani sustav (SŽS). Sveukupno preživljenje bez relapsa bolesti je oko 58,5% (praćenje 5,8 godina) (24, 25).

Sekundarni hemofagocitni sindromi

Mogu biti vezani uz:

- Infekciju (engl. Infect. Assoc. Hemophagocytic Sy - IAHS).
- Virusnu infekciju (engl. Virus Assoc. Hemophagocytic Sy - VAHS) koju karakterizira pancitopenija, proliferacija histiocita i monocita u koštanoj srži, temperatura, hepatosplenomegalija, poremećena jetrena funkcija uz poremećaj koagulacije. Mogu je uzrokovati EBV, CMV, varicela-zoster virus, adenovirus i HSV. EBV infekcija može izazvati fulminantni

oblik bolesti s DIK-om. Smrtnost je visoka (39%).

- Vezani uz malignu bolest (engl. Malignancy Assoc Hemophagocytic Sy - MAHS) najčešći uz non-Hodgkinov limfom (NHL) (60%), akutnu limfoblastičnu leukemiju (ALL) ili LCH.
- Sindrom aktivacije makrofaga (engl. Macrophage Activation Syndrome - MAS) s hemofagocitozom je jaka imunosna aktivacija monocitno makrofagnog sustava nakon teške infekcije. Rano prepoznavanje i primjena anticitokinske terapije značajno poboljšava prognozu bolesti (26, 27).

Djeca mlađa od 3 godine života imaju lošu prognozu.

Pretrage

Upotreba PET/MR je korisna u procjeni i evaluaciji stanja u pedijatrijskih bolesnika. Ovom pretragom mogu se lako dobiti kvalitetne slike koje će nam otkriti i prikazati lezije jednako dobro kao i PET/CT. Primjenom PET/MR ne izlažemo dijete nepotrebnom zračenju (28).

Liječenje

U refrakternoj LCH indicirana je TKMS čiji su rezultati bolji ako se primjeni u vrijeme kada bolest nije aktivna nego u aktivnoj fazi bolesti bez obzira što su do tada prethodno provedene sve faze liječenja (29). Opisano je nekoliko bolesnika koji su bolovali od LCH ili Erdheim-Chesterove bolesti koji su odgovorili na liječenje vemurafenibom, inhibitorom BRAF V600E (30).

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./

All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr* 2019; 15 (6): 536-45.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M i sur. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29 (3): 157-66.
3. Emile JF, Abila O, Fraïtag S i sur. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127 (22): 2672-81.
4. Vokuhl C, Oschlies I, Klapper W, Leuschner I. Histiocytic diseases in childhood and adolescence. *Pathologe* 2015; 36 (5): 443-50.
5. Hérítier S, Emile JF, Hélias-Rodziewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr* 2019; 26 (5): 301-7.
6. Hérítier S, Hélias-Rodziewicz Z, Lapillonne H i sur. Circulating cell-free BRAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2017; 178 (3): 457-67.
7. Valladeau J, Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol* 2005; 17 (4): 273-83.
8. Jakob T, Ring J, Udey MC. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5): 688-96.
9. Pan Y, Zeng X, Ge J, Liu X, Chen Y, Zhou D. Congenital self-healing langerhans cell histiocytosis: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12 (6): 2275-8.
10. Sébastien Hérítier, Jean-François Emile, Mohamed-Aziz Barkaoui i sur. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34 (25): 3023-30.
11. Kudo K, Maeda M, Suzuki N i sur. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol* 2020; 111 (1): 137-48.
12. Cives M, Simone V, Rizzo FM i sur. Erdheim-Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95 (1): 1-11.
13. Arceci RJ. Biological and therapeutic implications of the BRAF pathway in histiocytic disorders. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 441-5.
14. Haroche J, Cohen-Aubart F, Charlotte F i sur. The histiocytosis Erdheim-Chester disease is an inflammatory myeloid neoplasm. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11 (9): 1033-42.
15. Gupta P, Babyn P. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): a clinicoradiological profile of three cases including two with skeletal disease. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (7): 721-8.
16. Rodriguez-Galindo C, Helton KJ, Sánchez ND, Rieman M, Jeng M, Wang W. Extranodal Rosai-Dorfman disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (1): 19-24.
17. Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L i sur. Evidence of a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytes with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Brit J Haematol* 1995; 91: 415-8.
18. Michaeli O, Elassa M, Williams R, Baltazar G. Recurrent Cutaneous Rosai-Dorfman Disease. *Cureus* 2019; 11 (12).
19. Rodriguez-Galindo C, Helton KJ, Sánchez ND, Rieman M, Jeng M, Wang W. Extranodal Rosai-Dorfman disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (1): 19-24.
20. Čulić S, Kuljiš D, Marinković M i sur. Prikaz slučaja sinus histiocitoze sa masivnom limfadenopatijom u djeteta sa serološkim pokazateljima prošle Epstein-Barr virusne infekcije. *Paediatr Croat* 2000; 44 (3).
21. Čulić S. Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju bolesti histiocita. *Paediatr Croat* 2005; 49 (1).
22. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 2016; 4: 47.
23. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H i sur. Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 2010; 5 (11): 14173.
24. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 2016; 4: 47.
25. Elisabet Bergsten, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricó i sur. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130 (25): 2728-38.
26. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the iceberg. *Eur J Rheumatol* 2019; 1-8.
27. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs* 2020; 22 (1): 29-44.
28. Sher AC, Orth R, McClain K, Allen C, Hayatghaibi S, Seghers V. PET/MR in the Assessment of Pediatric Histiocytoses: A Comparison to PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017; 42 (8): 582-8.
29. Kudo K, Maeda M, Suzuki N i sur. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol* 2020; 111 (1): 137-48.
30. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF i sur. 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.

Summary

HISTIOCYTIC CELL DISORDERS

Srdana Čulić

Histiocytoses are characterized by histiocytic infiltration of tissue and organs in localized or disseminated forms. Those are disorders of varied biological behavior ranging from self-limited to lethal forms. The two most often seen paediatric forms of histiocytosis are Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). LCH is characterized by monoclonal proliferation of Langerhans cells (LC) and can infiltrate bones, skin, lymph nodes, bone marrow, liver, spleen and lungs. Can resolve spontaneously or it can disseminate in vital organs. CD1a glycoprotein, S100 protein and Bierbeck granules are most specific tests for LCH. BRAF V600E mutation is a significant biomarker for prediction of disease relapse and correlates with high-risk LCH and increased resistance to first-line therapy. LCH can affect children of any age and is more commonly seen in boys than girls. We recognise two groups: single-system LCH, affecting only one system, as a skin or a bone and multi-system LCH, when it affects more than one tissue or organ. LCH-IV is a protocol for treating LCH. HLH comprises two different conditions familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH) as a primary HLH and infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) or malignancy-associated hemophagocytic syndrome (MAHS) as a secondary HLH. HLH-2004 is a protocol for treating HLH.

Descriptors: HISTIOCYTOSIS, LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS, HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Primljeno/Received: 25. 2. 2020.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 3. 2021.